

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

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

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Poherdy 420 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 14 ml-injektionsflaska med koncentrat innehåller 420 mg pertuzumab med en koncentration på 30 mg/ml.

Efter spädning innehåller en ml av lösningen cirka 3,02 mg pertuzumab för initial laddningsdos och cirka 1,59 mg pertuzumab för underhållsdos (se avsnitt 6.6).

Pertuzumab är en humaniserad IgG1 monoklonal antikropp producerad i mammala celler (ovarium från kinesisk hamster) genom rekombinant DNA-teknik.

### Hjälpämnen med känd effekt

Varje ml lösning innehåller 30 mg sorbitol. Varje injektionsflaska innehåller 420 mg sorbitol.

Varje ml lösning innehåller 0,20 mg polysorbat 20. Varje injektionsflaska innehåller 2,8 mg polysorbat 20.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar till svagt opalskimrande, färglös till svagt gul lösning med ett pH på 5,7–6,3 och en osmolalitet på 180–240 mOsmol/kg.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Tidig bröstcancer

Poherdy är indicerat för användning i kombination med trastuzumab och kemoterapi vid:

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

#### Metastaserad bröstcancer

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

## 4.2 Dosering och administreringsätt

Poherdy ska endast initieras under överinseende av läkare som har erfarenhet av administrering av cancerläkemedel. Poherdy ska administreras av sjukvårdspersonal med beredskap att hantera anafylaxi och på en plats där utrustning för återupplivning finns omedelbart tillgänglig.

### Dosering

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

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

Den rekommenderade initiala laddningsdosen av pertuzumab är 840 mg administrerat som en 60-minuters intravenös infusion, därefter följt var tredje vecka av en underhållsdos på 420 mg administrerat under 30 till 60 minuter. En observationsperiod på 30-60 minuter rekommenderas efter varje avslutad pertuzumab-infusion. Observationsperioden ska vara avslutad innan någon efterföljande infusion ges av trastuzumab eller kemoterapi (se avsnitt 4.4)

Poherdy och trastuzumab ska ges sekventiellt och inte blandas i samma infusionspåse. Poherdy och trastuzumab kan ges i valfri ordning. Vid administrering tillsammans med Poherdy rekommenderas att trastuzumab ges enligt ett tre-veckors doseringsschema antingen som:

- en intravenös infusion med en initial laddningsdos av trastuzumab på 8 mg/kg kroppsvikt, därefter följt var tredje vecka av en underhållsdos på 6 mg/kg kroppsvikt.

Eller

- en subkutan injektion av en fast dos trastuzumab (600 mg) var tredje vecka oavsett patientens kroppsvikt.

Hos patienter som får en taxanbaserad behandling ska Poherdy och trastuzumab ges först.

Vid administrering tillsammans med Poherdy kan docetaxeldosen initialt vara 75 mg/m<sup>2</sup> och därefter ökas till 100 mg/m<sup>2</sup> vid efterföljande behandlingscykler beroende på vald behandlingsregim och om den initiala dosen tolereras väl. Beroende på val av dosregim kan docetaxel som ett alternativ ges med doseringen 100 mg/m<sup>2</sup> var tredje vecka redan från behandlingsstart. Om en karboplatinbaserad behandlingsregim används är den rekommenderade dosen för docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> hela tiden (ingen doseskalering). Vid adjuvant behandling med Poherdy är den rekommenderade dosen för paklitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> en gång per vecka i 12 veckovisa behandlingscykler.

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

### *Metastaserad bröstcancer*

Poherdy ska ges i kombination med trastuzumab och docetaxel. Behandling med Poherdy och trastuzumab kan fortsätta tills sjukdomsprogress uppstår eller toxicitet blir ohanterbar, även om behandlingen med docetaxel avbryts.

### *Tidig bröstcancer*

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

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

#### *Sena eller missade doser*

För rekommendation om sena eller missade doser, se Tabell 1 nedan.

**Tabell 1 Rekommendation om sena eller missade doser**

Tid mellan två sekventiella infusioner	Poherdy	trastuzumab	
		Intravenös (i.v.)	Subcutan (s.c.)
< 6 veckor	Dosen 420 mg Poherdy ska ges så snart som möjligt. Vänta inte till nästa planerade doseringstillfälle. Återgå därefter till det ursprungligen planerade dosschemat.	Dosen 6 mg/kg trastuzumab i.v. ska ges så snart som möjligt. Vänta inte till nästa planerade doseringstillfälle. Återgå därefter till det ursprungligen planerade dosschemat.	Den fasta dosen 600 mg trastuzumab s.c. ska ges så snart som möjligt. Vänta inte till nästa planerade doseringstillfälle.
≥ 6 veckor	Laddningsdosen 840 mg Poherdy ska återigen ges som en 60-minuters intravenös infusion, därefter följt var tredje vecka av en underhållsdos på 420 mg i.v.	Laddningsdosen 8 mg/kg av trastuzumab i.v. ska återigen ges under cirka 90 minuter, därefter följt var tredje vecka av en underhållsdos på 6 mg/kg i.v.	

#### *Dosjustering*

Dosreduktion rekommenderas inte för Poherdy eller trastuzumab. För detaljer om trastuzumab, se produktresumén (SmPC).

Patienter kan fortsätta med behandling under perioder av reversibel kemoterapi-inducerad myelosuppression men de ska övervakas omsorgsfullt avseende komplikationer till följd av neutropeni under denna tid. För dosjustering av docetaxel och andra kemoterapier, se relevant SmPC.

Om behandlingen med trastuzumab avslutas bör behandlingen med Poherdy avslutas.

#### *Vänsterkammardysfunktion*

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

#### Patienter med metastaserad bröstcancer

Patienter ska före behandling ha en vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF) på  $\geq 50$  %. Poherdy och trastuzumab ska inte ges under minst 3 veckor vid:

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

Behandling med Poherdy och trastuzumab kan återupptas om LVEF har återgått till  $> 45$  % eller till 40-45% med en samtidig nedgång på  $< 10$  %-enheter sedan behandlingsstart.

## Patienter med tidig bröstcancer

Patienter ska före behandling ha en LVEF på  $\geq 55\%$ . ( $\geq 50\%$  efter avslutning av antracyklinkomponenten av kemoterapi, om den givits). Poherdy och trastuzumab ska inte ges under minst 3 veckor vid:

- en nedgång av LVEF till mindre än 50% tillsammans med ett fall på  $\geq 10\%$ -enheter sedan behandlingsstart.

Behandling med Poherdy och trastuzumab kan återupptas om LVEF återgått till  $\geq 50\%$  eller till en nedgång på  $< 10\%$ -enheter sedan behandlingsstart.

## *Äldre patienter*

Inga generella skillnader i effekt för pertuzumab observerades hos patienter  $\geq 65$  år och  $< 65$  års ålder. Ingen dosjustering är nödvändig hos den äldre populationen  $\geq 65$  år. Begränsade data finns tillgängliga för patienter  $> 75$  år. Se avsnitt 4.8 för utvärdering av säkerheten av pertuzumab hos äldre patienter.

## *Nedsatt njurfunktion*

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

## *Nedsatt leverfunktion*

Säkerhet och effekt för pertuzumab har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Inga särskilda doseringsrekommendationer kan ges.

## *Pediatrik population*

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

## Administreringssätt

Poherdy administreras som en intravenös infusion. Läkemedlet ska inte administreras som en intravenös injektion eller bolusinfusion. Anvisningar om spädning av Poherdy innan administrering finns i avsnitt 6.2 och 6.6.

För den initiala laddningsdosen är rekommenderad infusionstid 60 minuter. Om den första infusionen tolereras väl kan efterföljande infusioner administreras under 30 minuter till 60 minuter (se avsnitt 4.4).

## *Infusionsreaktioner*

Infusionshastigheten kan minskas eller avbrytas om patienten utvecklar en infusionsreaktion (se avsnitt 4.8). Infusionen kan återupptas när symtomen avtar. Behandling med syrgas, beta-agonister, antihistaminer, snabba i.v.-vätskor och antipyretika kan också hjälpa till att lindra symtom.

## *Överkänslighetsreaktioner/anafylaxi*

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

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Poherdy är kontraindicerat för patienter med hereditär fruktosintolerans (HFI). Innan behandlingen inleds ska HFI uteslutas genom anamnes eller på kliniska grunder (se avsnitt 4.4).

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

#### Vänsterkammardysfunktion (inklusive hjärtsvikt)

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

Pertuzumab har inte studerats hos patienter med: ett värde av LVEF på <50 % innan behandling, en tidigare sjukdomshistoria med hjärtsvikt, minskningar i LVEF till < 50 % under tidigare adjuvant trastuzumab- behandling eller tillstånd som skulle kunna försämra vänsterkammarfunktionen såsom okontrollerad hypertoni, nyligen förekommen hjärtinfarkt, allvarlig hjärtarytmi som kräver behandling eller en total tidigare antracyklin-exponering om > 360 mg/m<sup>2</sup> doxorubicin eller ekvivalent.

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

Risk för hjärtpåverkan ska noggrant övervägas och balanseras mot det medicinska behovet för den individuella patienten innan användning av pertuzumab och en antracyklin-baserad behandling påbörjas. Baserat på de farmakologiska effekterna av pertuzumab och antracykliner kan en ökad risk för hjärttoxicitet förväntas vid samtidig användning av dessa läkemedel jämfört med sekventiell användning.

Sekventiell användning av pertuzumab (i kombination med trastuzumab och en taxan) har utvärderats efter epirubicin eller doxorubicin komponenten vid många antracyklin-baserade behandlingar i studierna APHINITY och BERENICE. Däremot finns bara begränsade säkerhetsdata tillgängliga avseende samtidig behandling med pertuzumab och en antracyklin. I studien TRYPHAENA gavs pertuzumab samtidigt med epirubicin, som en del av FEC-behandling (5-fluorouracil, epirubicin, cyclofosfamid). (se avsnitt 4.8 och 5.1). Endast kemoterapi-naiva patienter behandlades och de fick en låg kumulativ dos av epirubicin, (upp till 300 mg/m<sup>2</sup>). I denna studie var hjärtsäkerheten jämförbar med den som observerades hos patienter som fick samma behandlingsregim men med pertuzumab administrerat sekventiellt (efter FEC-kemoterapi).

#### Infusionsreaktioner

Behandling med pertuzumab har förknippats med infusionsreaktioner, inklusive händelser med dödlig utgång (se avsnitt 4.8). Noggrann observation av patienten under infusionen och 60 minuter efter den

första infusionen, samt under och 30-60 minuter efter de efterföljande infusionerna av pertuzumab rekommenderas. Om en signifikant infusionsreaktion uppstår, ska infusionshastigheten minskas eller infusionen avbrytas och lämpliga medicinska behandlingar administreras. Patienter ska utvärderas och noggrant övervakas tills tecken och symtom helt försvunnit. För patienter med allvarliga infusionsreaktioner ska permanent avslutning av behandlingen övervägas. Denna kliniska bedömning ska baseras på svårighetsgraden av den föregående reaktionen och svaret på administrerad behandling av biverkningen (se avsnitt 4.2).

### Överkänslighetsreaktioner/anafylaxi

Patienter ska observeras noggrant för överkänslighetsreaktioner. Svår överkänslighet, inklusive anafylaxi och händelser med dödlig utgång, har observerats med pertuzumab (se avsnitt 4.8). Läkemedel för att behandla sådana reaktioner, såväl som akututrustning, ska vara tillgängliga för omedelbar användning. Behandling med pertuzumab måste permanent avslutas om något av följande uppstår: NCI-CTCAE Grad 4 överkänslighetsreaktioner (anafylaxi), bronkospasm eller akut andnödssyndrom (se avsnitt 4.2).

### Febril neutropeni

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

### Diarré

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

### Hjälpämnen med känd effekt

#### Sorbitol

Varje ml av detta läkemedel innehåller 30 mg sorbitol (E420). Detta läkemedel får inte ges till patienter med hereditär fruktosintolerans (HFI). Hos patienter med HFI utvecklas vanligen en spontan aversion mot fruktosinnehållande livsmedel, ofta tillsammans med symtom såsom kräkningar, gastrointestinala besvär, apati samt hämrad längd- och viktutveckling. En detaljerad anamnes avseende symtom på HFI ska därför tas innan Poherdy administreras. Vid oavsiktlig administrering och misstanke om fruktosintolerans ska infusionen omedelbart avbrytas, normala glukosnivåer återställas och organfunktionen stabiliseras med intensivvårdsåtgärder (se avsnitt 4.3).

#### Polysorbat 20

Detta läkemedel innehåller 2,8 mg polysorbat 20 per injektionsflaska och 0,2 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

### Natriuminnehåll

Poherdy innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs det är i princip ”natriumfritt”. Poherdy späds dock i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning. Detta bör beaktas för patienter som ordinerats natriumkontrollerad kost (se avsnitt 6.6).

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

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

Fem studier utvärderade pertuzumabs effekter på farmakokinetiken hos samtidigt administrerade cytotoxiska läkemedel: docetaxel, paklitaxel, gemcitabin, capecitabin, karboplatin och erlotinib. Det fanns inga bevis för någon farmakokinetisk interaktion mellan pertuzumab och något av dessa läkemedel. Farmakokinetiken för pertuzumab i dessa studier var jämförbar med observationer från studier med endast ett läkemedel.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Preventivmetoder

Fertila kvinnor skall använda effektiv preventivmetod under behandlingen med Poherdy och till och med 6 månader efter sista Poherdy-dosen.

#### Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av pertuzumab i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Poherdy rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

#### Amning

Eftersom humant IgG utsöndras i människans bröstmjolk och den möjliga absorptionen och skadan för barnet är okänd, måste ett beslut fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Poherdy efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan (se avsnitt 5.2).

#### Fertilitet

Inga särskilda fertilitetsstudier på djur har genomförts för att utvärdera pertuzumabs effekt. I en toxicitetsstudie med upprepad dosering på cynomolgusapor har inga definitiva slutsatser kunnat dras angående biverkningar på de manliga reproduktionsorganen. Inga biverkningar observerades hos könsmogna kvinnliga cynomolgusapor som exponerades för pertuzumab (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Pertuzumab har en liten effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner baserat på rapporterade biverkningar. Yrsel kan förekomma vid behandling med pertuzumab (se avsnitt 4.8). Patienter som får infusionsreaktioner bör avrådas från att framföra fordon och använda maskiner tills symtomen avklingar.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för pertuzumab har utvärderats hos fler än 6 000 patienter i fas I-, II- och III-studier hos patienter med olika maligniteter och huvudsakligen behandlade med pertuzumab i kombination med andra antineoplastiska läkemedel. Dessa studier innefattar de pivotala studierna CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417), TRYPHAENA (n=225), och APHINITY (n=4804) [poolade i Tabell 2]. Säkerheten för Pertuzumab var generellt överensstämmande mellan studierna, även om incidensen och de vanligaste biverkningarna varierade beroende på om pertuzumab gavs i monoterapi eller samtidigt med andra antineoplastiska läkemedel.

### Lista över biverkningar i tabellform

Tabell 2 sammanfattar biverkningarna från pertuzumab-behandlade grupper i följande pivotala kliniska studier:

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

I Tabell 2 ingår även biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktionen. Eftersom pertuzumab användes i kombination med trastuzumab och kemoterapi i dessa studier är det svårt att säkerställa orsakssambandet mellan en biverkning och ett specifikt läkemedel.

Biverkningarna är listade nedan enligt MedDRAs organsystem och frekvenser:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

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

Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )

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

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Inom varje frekvensgruppering och organsystem presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

De vanligaste biverkningarna ( $\geq 30\%$ ) från dessa poolade data var diarré, alopeci, illamående, trötthet, neutropeni och kräkningar. De vanligaste NCI-CTCAE grad 3-4 biverkningarna ( $\geq 10\%$ ) var neutropeni och febril neutropeni.

**Tabell 2 Sammanfattning av biverkningar hos patienter som behandlats med pertuzumab i kliniska studier<sup>^</sup>, samt efter marknadsintroduktion<sup>†</sup>**

<b>Organsystem</b>	<b><i>Mycket vanliga</i></b>	<b><i>Vanliga</i></b>	<b><i>Mindre vanliga</i></b>	<b><i>Sällsynta</i></b>
Infektioner och infestationer	Nasofaryngit	Paronyki Övre luftvägsinfektion		
Blodet och lymfsystemet	Febril neutropeni* Neutropeni Leukopeni Anemi			

<b>Organsystem</b>	<b><i>Mycket vanliga</i></b>	<b><i>Vanliga</i></b>	<b><i>Mindre vanliga</i></b>	<b><i>Sällsynta</i></b>
Immunsystemet	Infusionsreaktion <sup>°°,*</sup>	Överkänslighet <sup>°,*</sup> Läkemedels- överkänslighet <sup>°,*</sup>	Anafylaktisk reaktion <sup>°,*</sup>	Cytokin- frisättnings- syndrom <sup>°°</sup>
Metabolism och nutrition	Minskad aptit			Tumörlys- syndrom†
Psykiska störningar	Sömnlöshet			
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer neuropati Huvudvärk Smakförändringar Perifer sensorisk neuropati Yrsel Parestesi			
Ögon	Ökat tårflöde			
Hjärtat		Vänsterkammardysfunktion **	Hjärtsvikt**	
Blodkärl	Värmevallning			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta Epistaxis (näsblod) Dyspné		Interstitiell lungsjukdom Pleurautgjutning	
Magtarmkanalen	Diarré Kräkning Stomatit Illamående Förstoppning Dyspepsi Buksmärta			
Hud och subkutan vävnad	Alopeci Utslag Nagelpåverkan Klåda Torr hud			
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi Artralgi Smärta i extremiteter			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Slemhinneinflammation Perifera ödem Pyrexia Trötthet Asteni	Frossa Smärta Ödem		

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

\* Biverkningar med dödlig utgång har rapporterats.

\*\* För den totala behandlingsperioden för 4 studier. Incidensen av vänsterkammardysfunktion och hjärtsvikt reflekterar MedDRA-terminologin rapporterad i de individuella studierna.

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

°° Infusionsreaktion inkluderar ett flertal olika termer inom ett tidsintervall, se ”Beskrivning av utvalda biverkningar” nedan.

† Biverkningar rapporterade efter marknadsintroduktionen

## Beskrivning av utvalda biverkningar

### *Vänsterkammardysfunktion (LVD)*

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

I den neoadjuvanta studien NEOSPHERE, i vilken patienter fick 4 cykler med pertuzumab som neoadjuvant behandling, var incidensen av vänsterkammardysfunktion (LVD) (under den totala behandlingsperioden) högre i gruppen behandlad med pertuzumab, trastuzumab och docetaxel (7,5 %) jämfört med gruppen som behandlades med trastuzumab och docetaxel (1,9 %). Det fanns ett fall av symtomatisk LVD i den pertuzumab- och trastuzumab-behandlade gruppen. I den neoadjuvanta studien TRYPHAENA var incidensen av vänsterkammardysfunktion (LVD) (under den totala behandlingsperioden) 8,3 % i gruppen som behandlades med pertuzumab plus trastuzumab och FEC (5-fluorouracil, epirubicin, cyclofosfamid) följt av pertuzumab plus trastuzumab och docetaxel; 9,3 % i gruppen som behandlades med pertuzumab plus trastuzumab och docetaxel efter FEC och 6,6 % i gruppen som behandlades med pertuzumab i kombination med TCH (docetaxel, karboplatin och trastuzumab). Incidensen av symtomatisk LVD (hjärtsvikt) var 1,3 % i gruppen som behandlades med pertuzumab plus trastuzumab och docetaxel efter FEC (detta exkluderar en patient som fick symtomatisk LVD under FEC-behandling före administrering av pertuzumab plus trastuzumab och docetaxel) och även 1,3 % i gruppen som behandlades med pertuzumab i kombination med TCH. Inga patienter i gruppen som behandlades med pertuzumab plus trastuzumab och FEC följt av pertuzumab plus trastuzumab och docetaxel upplevde symtomatisk LVD.

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

I APHINITY, var incidensen av symtomatisk hjärtsvikt (NYHA klass III eller IV) med en LVEF-minskning på minst 10% från behandlingsstart och till <50% var <1% (0,8 % av pertuzumab-behandlade patienter jämfört med 0,4 % av placebobehandlade patienter). Av patienterna som upplevde symtomatisk hjärtsvikt, återhämtade sig 62,5 % av pertuzumab-behandlade patienter och 66,7 % av placebobehandlade patienter (definierat som 2 LVEF-mätningar i följd över 50%) vid data cutoff. Majoriteten av händelserna rapporterades hos antracyclin-behandlade patienter. Asymtomatiska eller mildt symtomatiska (NYHA class II) minskningar i LVEF på minst 10 % från behandlingsstart och till <50% rapporterades hos 2,7% av pertuzumab-behandlade patienter och 2,9 % av placebobehandlade patienter, av vilka 84,4 % av pertuzumab-behandlade patienter och 87,0 % placebo-behandlade patienter hade återhämtat sig vid data cutoff.

### *Infusionsreaktioner*

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

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

I de neoadjuvanta och adjuvanta studierna administrerades pertuzumab samma dag som andra studieläkemedel vid samtliga cykler. Infusionsreaktioner inträffade hos 18,6% - 25,0% av patienterna på den första dagen med pertuzumab-administrering (i kombination med trastuzumab och kemoterapi). Typ och händelsernas allvarlighetsgrad överensstämde med de som observerades i CLEOPATRA-studien vid de cykler då pertuzumab gavs samma dag som trastuzumab och docetaxel. Majoriteten av infusionsreaktionerna var då milda eller måttliga i allvarlighetsgrad.

#### *Överkänslighetsreaktioner/anafylaxi*

I CLEOPATRA-studien vid metastaserad bröstcancer var den totala frekvensen överkänslighets-/anafylaktiska reaktioner som rapporterats av prövaren under hela behandlingsperioden 9,3 % i den placebo-behandlade gruppen och 11,3 % i den pertuzumab-behandlade gruppen, av vilka 2,5 % respektive 2,0 % var NCI-CTCAE Grad 3-4. Totalt uppvisade 2 patienter i den placebo-behandlade gruppen och 4 patienter i den pertuzumab-behandlade gruppen händelser som beskrevs som anafylaxi av prövaren (se avsnitt 4.4).

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

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

#### *Febril neutropeni*

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

I NEOSPHERE-studien upplevde 8,4 % av patienterna som gavs neoadjuvant behandling med pertuzumab, trastuzumab och docetaxel febril neutropeni jämfört med 7,5 % av patienterna som behandlades med trastuzumab och docetaxel. I TRYPHAENA-studien inträffade febril neutropeni hos 17,1 % av patienterna som gavs neoadjuvant behandling med pertuzumab + TCH och 9,3 % av patienterna som gavs neoadjuvant behandling med pertuzumab, trastuzumab och docetaxel efter FEC. I TRYPHAENA-studien var incidensen av febril neutropeni högre hos patienter som fick sex cykler med pertuzumab jämfört med patienter som fick tre cykler med pertuzumab, oberoende av vilken kemoterapi som gavs. Liksom i studien CLEOPATRA-studien observerades en högre incidens av neutropeni och febril neutropeni bland asiatiska patienter jämfört med andra patienter i de båda neoadjuvanta studierna. I NEOSPHERE-studien upplevde 8,3 % av de asiatiska patienterna som gavs neoadjuvant behandling med pertuzumab, trastuzumab och docetaxel febril neutropeni jämfört med 4,0 % av de asiatiska patienterna som gavs neoadjuvant behandling med trastuzumab och docetaxel.

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

### *Diarré*

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

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

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

### *Utslag*

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

I NEOSPHERE-studien förekom utslag hos 40,2 % av patienterna som gavs neoadjuvant behandling med pertuzumab, trastuzumab och docetaxel jämfört med 29,0 % av patienterna som behandlades med trastuzumab och docetaxel.

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

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

## Avvikande laboratorievärden

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

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

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

## Äldre patienter

Incidensen av följande biverkningar av alla grader var minst 5% högre hos patienter  $\geq 65$  års ålder jämfört med patienter  $< 65$  års ålder: minskad aptit, anemi, viktminskning, asteni, dysgeusi, perifer neuropati, hypomagnesemi och diarré. Begränsade data finns tillgängliga hos patienter  $> 75$  års ålder.

## Rapportering av misstänkta biverkningar

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

## 4.9 Överdoser

Den maximalt tolererade dosen av pertuzumab har inte bestämts. I kliniska studier har engångsdoser på mer än 25 mg/kg (1727 mg) inte testats.

Vid överdosering måste patienter noggrant övervakas avseende tecken eller symtom på biverkningar och lämplig symptomatisk behandling sättas in.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01FD02.

Poherdy är en biosimilar. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

### Verkningsmekanism

Pertuzumab är en rekombinant humaniserad monoklonal antikropp som specifikt binder till den extracellulära dimeriseringsdomänen (subdomän II) på den humana epidermala tillväxtfaktorreceptorn 2 (HER2) och som därigenom blockerar ligandberoende heterodimerisering av HER2 med andra HER-familjemedlemmar inklusive EGFR, HER3 och HER4. Som ett resultat av detta hämmar pertuzumab ligand-initierad intracellulär signalering genom två huvudsakliga signalvägar, mitogenaktiverat protein (MAP) kinas och fosfoinositid 3-kinas (PI3K).

Hämning av dessa signalvägar kan resultera i både apoptos och stoppad celltillväxt. Dessutom medierar pertuzumab antikroppsberoende cellmedierad cytotoxicitet (ADCC).

Medan pertuzumab ensamt hindrade proliferationen av humana tumörceller så ökade kombinationen av pertuzumab och trastuzumab signifikant anti-tumöraktiviteten i HER2-överuttryckande xenograft-modeller.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av pertuzumab vid HER2-positiv bröstcancer har visats i en randomiserad jämförande fas III-studie och en enarmad fas II-studie vid metastaserad bröstcancer, två randomiserade neoadjuvanta fas II-studier vid tidig bröstcancer (en kontrollerad), en icke-randomiserad neoadjuvant fas II-studie och en randomiserad fas III-studie vid adjuvant behandling.

Överuttryck av HER2 bestämdes vid ett centrallaboratorium och definierades som 3+ med immunohistokemi (IHC) eller ett ratio om  $\geq 2,0$  med in situ hybridisering (ISH) i studierna som beskrivs nedan.

#### Metastaserad bröstcancer

##### *Pertuzumab i kombination med trastuzumab och docetaxel*

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

Standarddoser av pertuzumab och trastuzumab gavs i ett 3-veckors-schema. Patienter behandlades med pertuzumab och trastuzumab fram till sjukdomsprogress, återtaget samtycke eller ohanterbar toxicitet. Docetaxel gavs som en initial dos på 75 mg/m<sup>2</sup> som en intravenös infusion var tredje vecka under minst 6 behandlingscykler. Docetaxel-dosen kunde efter prövarens bedömning höjas till 100 mg/m<sup>2</sup> om den initiala dosen tolererades väl.

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

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

Resultaten från CLEOPATRA-studien avseende klinisk effekt är sammanfattade i Tabell 3. En statistiskt signifikant förbättring i IRF-bedömd PFS visades i den pertuzumab-behandlade gruppen jämfört med den placebo-behandlade gruppen. Värdena för prövarbedömd PFS var samma som värdena för IRF-bedömd PFS.

**Tabell 3: Sammanfattning av effektdata i CLEOPATRA-studien**

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

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

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

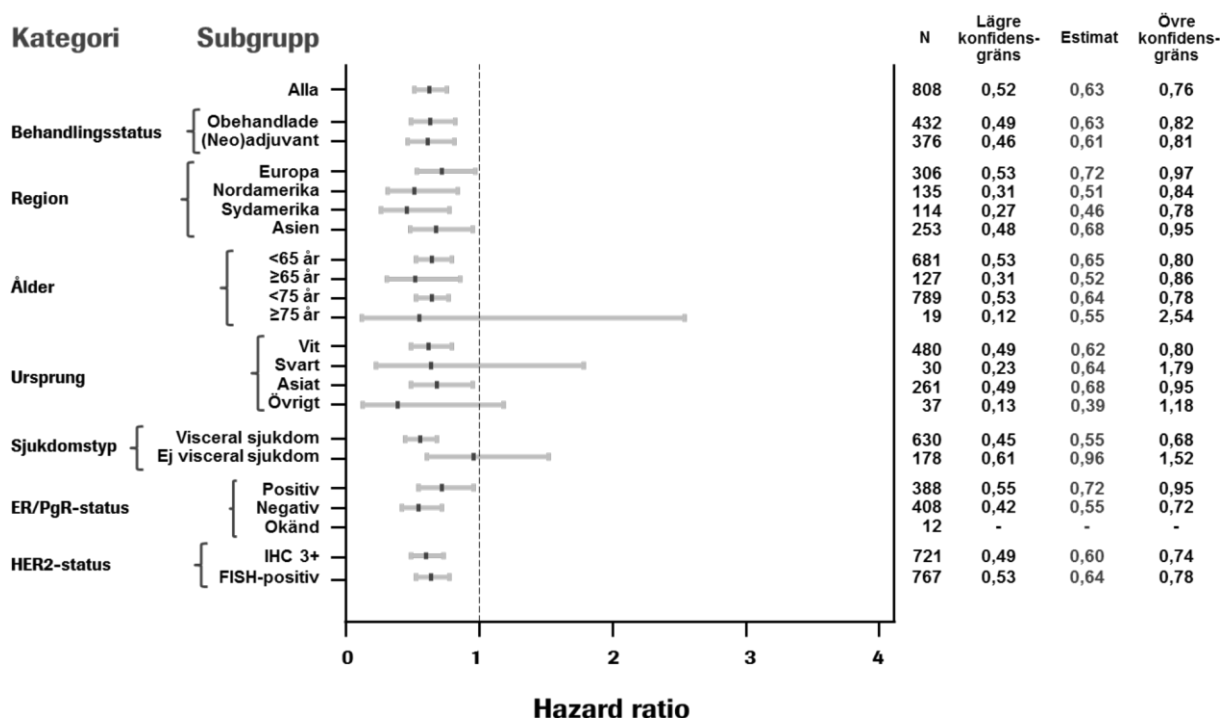
\*\*\* Patienter som uppnått komplett eller partiell respons som bästa tumörsvår, bekräftad enligt RECIST-kriterier.

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

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

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

**Figur 1 IRF-bedömd progressionsfri överlevnad uppdelad på patient-subgrupper**

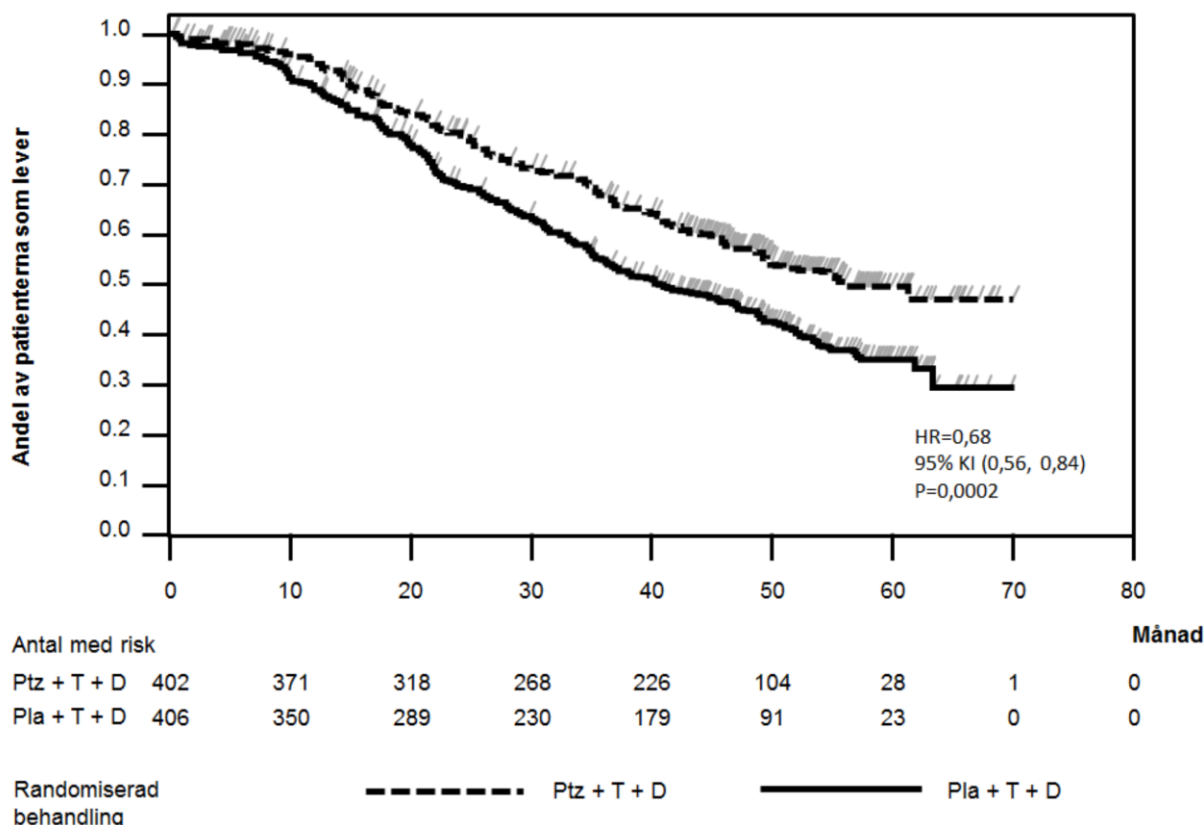


Den event-drivna slutliga analysen av överlevnad utfördes när 389 patienter avlidit (221 i den placebobebehandlade gruppen och 168 i den pertuzumab-behandlade gruppen). Den statistiskt signifikanta överlevnadsfördelen för den pertuzumab-behandlade gruppen, tidigare observerad vid en interimanalys av överlevnad (utförd ett år efter primäranalysen), var bibehållen (HR 0,68,  $p = 0,0002$  log-ranktest).

Mediantiden till död var 40,8 månader i den placebobebehandlade gruppen och 56,5 månader i den pertuzumab-behandlade gruppen (se Tabell 3, Figur 2).

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

**Figur 2 Kaplan-Meier-kurva för event-driven överlevnad**



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

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

*Ytterligare stödande information från kliniska studier*

**BO17929** – enarmad studie vid metastaserad bröstcancer

BO17929 var en fas II-, icke-randomiserad studie på patienter med metastaserad bröstcancer vars tumörer progredierat under behandling med trastuzumab. Behandling med pertuzumab och trastuzumab resulterade i en responsfrekvens på 24,2 %, och 25,8 % av patienterna uppvisade stabilisering av sjukdom som höll i sig minst 6 månader, vilket indikerar att pertuzumab är aktivt efter progress med trastuzumab.

*Tidig bröstcancer*

*Neoadjuvant behandling*

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

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

## NEOSPHERE (WO20697)

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

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

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

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

Pertuzumab gavs intravenöst med en startdos på 840 mg, följt av 420 mg var tredje vecka. Trastuzumab gavs intravenöst med en startdos på 8 mg/kg, följt av 6 mg/kg var tredje vecka. Docetaxel gavs intravenöst med en startdos på 75 mg/m<sup>2</sup>, följt av 75 mg/m<sup>2</sup> eller 100 mg/m<sup>2</sup> (om dosen tolererades) var tredje vecka. Efter kirurgi fick alla patienter 3 cykler av 5-fluorouracil (600 mg/m<sup>2</sup>), epirubicin (90 mg/m<sup>2</sup>) och cyklofosfamid (600 mg/m<sup>2</sup>) (FEC) givet intravenöst var tredje vecka och trastuzumab administrerat intravenöst var tredje vecka för att fullfölja ett års behandling. Patienter som endast fick pertuzumab plus trastuzumab före kirurgi fick senare både FEC och docetaxel efter kirurgi.

Det primära effektmåttet i studien var andel patologisk komplett respons (pCR) i bröstet (ypT0/is). Sekundära effektmått var klinisk responsfrekvens, frekvens av bröstsparande kirurgi (endast T2-3-tumörer), sjukdomsfri överlevnad (DFS) och PFS. Ytterligare explorativa pCR-frekvenser omfattade nodal status (ypT0/isN0 och ypT0N0).

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

Effektresultaten presenteras i Tabell 4. En statistiskt signifikant förbättring av pCR-frekvens (ypT0/is) observerades hos patienter som fick pertuzumab i kombination med trastuzumab och docetaxel jämfört med patienter som fick trastuzumab och docetaxel (45,8 % jämfört med 29,0 %, p-värde = 0,0141). Ett samstämmigt resultatmönster observerades oavsett pCR-definition. Skillnaden i pCR-frekvens kan sannolikt översättas till en kliniskt meningsfull skillnad i långtidsutfall och stöds av positiva trender i PFS (HR 0,69, 95% KI 0,34, 1,40) och DFS (HR 0,60, 95% KI 0,28, 1,27).

pCR-frekvenser och graden av behandlingsnytta med pertuzumab (pertuzumab plus trastuzumab och docetaxel jämfört med patienter som fick trastuzumab och docetaxel) var lägre i undergruppen av patienter med hormonreceptor-positiva tumörer (skillnad på 6 % i pCR i bröstet) än för patienter med hormonreceptor-negativa tumörer (skillnad på 26,4 % i pCR i bröstet). pCR-frekvenser var liknande hos patienter med operabel kontra lokalt avancerad sjukdom. För få patienter med inflammatorisk bröstcancer inkluderades i studien för att dra några definitiva slutsatser men pCR-frekvensen var högre hos patienter som fick pertuzumab i kombination med trastuzumab och docetaxel.

## TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA är en randomiserad, multicenter, klinisk fas II-studie som genomfördes på 225 vuxna kvinnliga patienter med HER2-positiv lokalt avancerad, operabel eller inflammatorisk bröstcancer

(T2-4d, primär tumör > 2 cm i diameter) som inte erhållit tidigare trastuzumab-behandling, kemoterapi eller strålbehandling. Patienter med metastaser, bilateral bröstcancer, kliniskt betydelsefulla hjärtriskfaktorer (se avsnitt 4.4) eller LVEF < 55 % inkluderades inte. Majoriteten av patienterna var yngre än 65 år. Patienter randomiserades till att få en av följande tre neoadjuvanta behandlingar före kirurgi:

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

Randomisering skedde enligt bröstcancertyp (operabel, lokalt avancerad eller inflammatorisk) och ER- och/eller PgR-positivitet.

Pertuzumab gavs intravenöst med en startdos på 840 mg, följt av 420 mg var tredje vecka. Trastuzumab gavs intravenöst med en startdos på 8 mg/kg, följt av 6 mg/kg var tredje vecka. FEC (5-fluorouracil [500 mg/m<sup>2</sup>], epirubicin [100 mg/m<sup>2</sup>] och cyklofosamid [600 mg/m<sup>2</sup>]) gavs intravenöst var tredje vecka under 3 cykler. Docetaxel gavs som intravenös infusion med en startdos på 75 mg/m<sup>2</sup> var tredje vecka med möjlighet till dosökning till 100 mg/m<sup>2</sup> enligt provarens beslut om startdosen tolererades väl. I gruppen som behandlades med pertuzumab i kombination med TCH gavs dock docetaxel intravenöst vid 75 mg/m<sup>2</sup> (ingen dosökning var tillåten) och karboplatin (AUC 6) gavs intravenöst var tredje vecka. Efter kirurgi fick alla patienter trastuzumab för att fullgöra ett års behandling.

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

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

Jämfört med publicerade data för liknande behandlingar utan pertuzumab observerades höga pCR-frekvenser i alla 3 behandlingsarmar (se Tabell 4). Ett samstämmigt resultatmönster observerades oavsett vilken pCR-definition som användes. pCR-frekvenser var lägre i undergruppen av patienter med hormonreceptor-positiva tumörer (intervall från 46,2 % till 50,0 %) än hos patienter med hormonreceptor-negativa tumörer (intervall från 65,0 % till 83,8 %).

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

**Tabell 4 NEOSPHERE (WO20697) och TRYPHAENA (BO22280): översikt över effektdata ("Intent to Treat"-population)**

Parameter	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
	trastuzumab + docetaxel N = 107	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel N = 107	Pertuzumab + trastuzumab N = 107	Pertuzumab + docetaxel N = 96	Pertuzumab + trastuzumab + FEC → Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel N = 73	FEC → Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel N = 75	Pertuzumab + TCH N = 77
pCR-frekvens i bröstet (ypT0/is) n (%) [95 % KI] <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]
Skillnad i pCR-frekvens r <sup>2</sup> [95 % KI] <sup>3</sup>		+16,8 % [3,5; 30,1]	-12,2 % [-23,8; -0,5]	-21,8 % [-35,1; -8,5]	NA	NA	NA
p-värde (med Simes korr. för CMH-test) <sup>4</sup>		0,0141 (jämfört med trastuzumab + docetaxel)	0,0198 (jämfört med trastuzumab + docetaxel)	0,0030 (jämfört med Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel)	NA	NA	NA
pCR-frekvens i bröstet och lymfkörtel (ypT0/is NO) n (%) [95 % KI]	23 (21,5 %) [14,1; 30,5]	42 (39,3 %) [30,3; 49,2]	12 (11,2 %) [5,9; 18,8]	17 (17,7 %) [10,7; 26,8]	41 (56,2 %) [44,1; 67,8]	41 (54,7 %) [42,7; 66,2]	49 (63,6 %) [51,9; 74,3]
ypT0 NO n (%) [95 % KI]	13 (12,1 %) [6,6; 19,9]	35 (32,7 %) [24,0; 42,5]	6 (5,6 %) [2,1; 11,8]	13 (13,2 %) [7,4; 22,0]	37 (50,7 %) [38,7; 62,6]	34 (45,3 %) [33,8; 57,3]	40 (51,9 %) [40,3; 63,5]
Klinisk respons <sup>5</sup>	79 (79,8 %)	89 (88,1 %)	69 (67,6 %)	65 (71,4 %)	67 (91,8 %)	71 (94,7 %)	69 (89,6 %)

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

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

### BERENICE (WO29217)

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

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

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

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

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

#### *Adjuvant behandling*

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

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

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

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

Med start dag 1 av den taxan-innehållande cykeln gavs pertuzumab och trastuzumab intravenöst (se avsnitt 4.2) var tredje vecka i totalt 52 veckor (upp till 18 cykler) eller till recidiv, återtagat medgivande eller oacceptabel toxicitet. Standarddoser gavs av 5-fluorouracil, epirubicin, doxorubicin, cyklofosfamid, docetaxel, paklitaxel och karboplatin. Efter fullföljd kemoterapi fick patienterna strålning och/eller hormonbehandling enligt lokala riktlinjer.

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

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

Efter en median uppföljningstid på 45,4 månader uppvisade APHINITY-studien en 19%-ig (hazard ratio [HR] = 0,81; 95% KI 0,66, 1,00; p-värde 0,0446) relativ riskreduktion för recidiv eller död hos

patienter som randomiserades till att få pertuzumab jämfört med patienter som randomiserades till att få placebo.

Efter en median uppföljningstid på 101,2 månader (8,4 år, vid den tredje interimanalysen av OS, var antalet dödsfall hos patienterna som randomiserats till pertuzumab-armen 168 döda [7,0 %] jämfört med 202 dödsfall [8,4 %] i placebo-armen; HR=0,83, 95 % KI [0,68, 1,02].

Effektresultaten från APHINITY-studien sammanfattas i Tabell 5 och i Figur 3.

**Tabell 5 Effektresultat: ITT-populationen**

	<b>Pertuzumab + trastuzumab + kemoterapi n=2400</b>	<b>Placebo + trastuzumab + kemoterapi n=2404</b>
<b>Primärt effektmått</b>		
<b>Invasiv sjukdomsfri överlevnad (IDFS) *</b>		
Antal (%) av patienterna med händelse	171 (7,1%)	210 (8,7%)
HR [95% KI]	0,81 [0,66, 1,00]	
p-värde (Log-Rank test, stratifierat <sup>1</sup> )	0,0446	
3 års händelsefri frekvens <sup>2</sup> [95% KI]	94,1 [93,1, 95,0]	93,2 [92,2, 94,3]
<b>Sekundära effektmått<sup>1</sup></b>		
<b>IDFS inklusive andra primär icke-bröstcancer*</b>		
Antal (%) av patienterna med händelse	189 (7,9%)	230 (9,6%)
HR [95% KI]	0,82 [0,68, 0,99]	
p-värde (Log-Rank test, stratifierat <sup>1</sup> )	0,0430	
3 års händelsefri frekvens <sup>2</sup> [95% KI]	93,5 [92,5, 94,5]	92,5 [91,4, 93,6]
<b>Sjukdomsfri överlevnad (DFS) *</b>		
Antal (%) av patienterna med händelse	192 (8,0%)	236 (9,8%)
HR [95% KI]	0,81 [0,67, 0,98]	
p-värde (Log-Rank test, stratifierat <sup>1</sup> )	0,0327	
3 års händelsefri frekvens <sup>2</sup> [95% KI]	93,4 [92,4, 94,4]	92,3 [91,2, 93,4]
<b>Överlevnad (OS) **</b>		
Antal (%) av patienterna med händelse	168 (7,0%)	202 (8,4%)
HR [95% KI]	0,83 [0,68, 1,02]	

**Förklaring till förkortningar (tabell 5):** HR: Hazard Ratio; KI: Konfidensintervall

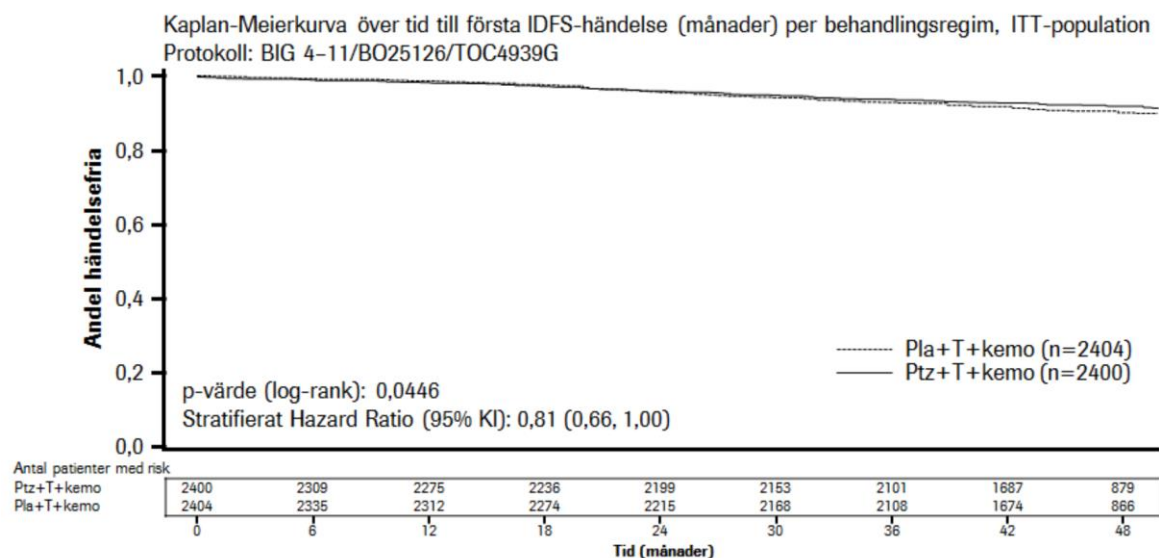
\* Primär analys av invasiv sjukdomsfri överlevnad, cutoff-datum 19 december 2016.

\*\* Data från tredje interim-analysen av överlevnad, cutoff-datum 10 januari 2022.

1. Alla analyser stratifierade efter nod-status, protokollversion, central hormonreceptor-status, och adjuvant kemoterapibehandling.

2. 3-års händelsefri frekvens deriverat från Kaplan-Meier-estimat.

**Figur 3 Kaplan-Meierkurva över invasiv sjukdomsfri överlevnad (IDFS)**



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

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

#### Resultat av subgruppsanalyser

Vid tidpunkten för den primära analysen var fördelarna med pertuzumab mer uppenbara i undergrupper av patienter med hög risk för återfall: patienter med nod-positiv eller hormonreceptor-negativ sjukdom (se Tabell 6).

**Tabell 6 Effektergebnat i subgrupper efter nodstatus och hormonreceptorstatus<sup>1</sup>**

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

<sup>1</sup> Fördefinierade subgruppsanalyser utan justering för multipla jämförelser och därmed betraktas resultaten som deskriptiva.

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

91,2% vid 3 år och 91,0% jämfört med 88,7% vid 4 år hos patienter behandlade med pertuzumab jämfört med placebobehandlade patienter. I undergruppen av patienter vars tumörer var hormonreceptorpositiva var uppskattningar av IDFS-frekvensen 94,8% jämfört med 94,4% vid 3 år och 93,0% jämfört med 91,6% vid 4 år hos pertuzumab-behandlade patienter jämfört med placebobehandlade patienter.

#### Patientrapporterade resultat (PRO) av livskvalitet

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

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

Därefter återvände fysisk funktion och de globala hälsotillståndsvärdena till nivåerna innan behandlingsstart under den riktade behandlingen i båda behandlingsarmarna. Diarrésymptomen återvände till nivåerna innan behandlingsstart efter HER2-behandling i pertuzumab-armen. Tillägget av pertuzumab till trastuzumab plus kemoterapi påverkade inte patienternas övergripande rollfunktion under studiens gång.

#### Immunogenicitet

Antikroppar mot pertuzumab kan utvecklas under behandling med pertuzumab. Ingen tydlig korrelation mellan antikropsutveckling och kliniskt svar eller biverkningar har observerats.

#### Pediatrik population

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

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

En populationsfarmakokinetisk analys genomfördes med data från 481 patienter från olika kliniska studier (fas I, II och III) med olika typer av avancerade maligniteter som fått pertuzumab, ensamt eller i kombination, med pertuzumabdoser från 2 till 25 mg/kg administrerat var tredje vecka som en 30-60 minuters intravenös infusion.

#### Absorption

Pertuzumab administreras som en intravenös infusion.

#### Distribution

I alla kliniska studier var distributionsvolymen för centralt kompartiment ( $V_c$ ) 3,11 l och för perifert kompartiment ( $V_p$ ) 2,46 l hos en typisk patient.

## Metabolism

Metabolismen av pertuzumab har inte studerats direkt. Antikroppar elimineras huvudsakligen via katabolism.

## Eliminering

Medianclearance (Cl) för pertuzumab var 0,235 liter/dag och median halveringstid var 18 dagar.

## Linjäritet/icke-linjäritet

Pertuzumab uppvisade linjär farmakokinetik inom rekommenderat dosintervall.

## Äldre patienter

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys observerades ingen signifikant skillnad i pertuzumabs farmakokinetik mellan patienter < 65 år (n = 306) och patienter ≥ 65 år (n = 175).

## Nedsatt njurfunktion

Ingen särskild studie avseende nedsatt njurfunktion har genomförts för pertuzumab. Baserat på resultat från populationsfarmakokinetiska analysen är pertuzumab-exponeringen hos patienter med mildt (kreatininclearance [Clcr] 60 till 90 ml/min, n = 200) och måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance [Clcr] 30 till 60 ml/min, n = 71) liknande som hos patienter med normal njurfunktion (Clcr större än 90 ml/min, n=200). Inget samband mellan Clcr och pertuzumab-exponering observerades inom Clcr-intervallet (27 till 244 ml/min).

## Andra särskilda populationer

Den populationsfarmakokinetiska analysen visade inte på skillnader i farmakokinetik baserat på ålder, kön och etnicitet (japaner jämfört med icke-japaner). Albumin vid behandlingsstart och fettfri kroppsvikt var de mest signifikanta kovariaterna som påverkade Cl. Cl minskade hos patienter med högre albuminkoncentrationer vid behandlingsstart och ökade hos patienter med större fettfri kroppsvikt. Däremot visade sensitivitetsanalyser genomförda vid rekommenderad dos och schema för pertuzumab att vid extrema värden för dessa två kovariater fanns det ingen signifikant påverkan på möjligheten att uppnå steady-state målkoncentrationer identifierade i prekliniska tumör-xenograft-modeller. Därför finns inget behov av att dosjustera pertuzumab baserat på dessa kovariater.

De farmakokinetiska resultaten för pertuzumab i studierna NEOSPHERE och APHINITY är samstämmiga med prediktionerna från den tidigare populationsfarmakokinetiska modellen. Ingen skillnad observerades i farmakokinetiken för pertuzumab hos patienter med tidig bröstcancer jämfört med patienter med metastaserad bröstcancer.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

Reproduktionstoxikologiska studier har genomförts på dräktiga cynomolgusapor (dräktighetsdag 19 till 50) med initiala doser på 30 till 150 mg/kg följt av doser på 10 till 100 mg/kg varannan vecka. Dessa dosnivåer resulterade i kliniskt relevanta exponeringar som var 2,5 till 20 gånger högre än rekommenderad dos för människa baserat på  $C_{max}$ . Intravenös administrering av pertuzumab från dräktighetsdag 19 till 50 (perioden för organogenesen) var embryotoxisk, med dosberoende ökning av embryo-/fosterdöd mellan dräktighetsdag 25 till 70. Incidensen för förlust av embryo/foster var 33, 50 och 85 % hos dräktiga aphonor behandlade med pertuzumab-doser om 10, 30 och 100 mg/kg varannan vecka (2,5 till 20 gånger större än rekommenderad dos för människa, baserat på  $C_{max}$ ). Vid

kejsarsnitt på dräktighetsdag 100 identifierades i alla pertuzumab-dos-grupperna oligohydraminos, minskade relativa lung- och njurvikter och mikroskopiskt bevis på renal hypoplasi förenligt med försenad njurutveckling. Dessutom, förenligt med begränsningar i fostertillväxt, noterades sekundärt till oligohydramnios, lung-hypoplasi (1 av 6 i gruppen 30 mg/kg och 1 av 2 i gruppen 100 mg/kg), ventrikulär septumdefekt (1 av 6 i gruppen 30 mg/kg), tunn kammarvägg (1 av 2 i gruppen 100 mg/kg) och mindre defekter i skelettet (externa - 3 av 6 i gruppen 30 mg/kg). Pertuzumab-exponering rapporterades hos avkomma från alla behandlingsgrupper, vid nivåer på 29 % till 40 % av serumnivåer hos modern vid dräktighetsdag 100.

Intravenös administrering av pertuzumab en gång i veckan med doser upp till 150 mg/kg/dos tolererades generellt väl hos cynomolgus-apor. Med doser på 15 mg/kg och högre noterades intermittent mild behandlingsrelaterad diarré. I en undergrupp av apor resulterade kronisk dosering (7 till 26 vecko-doser) i episoder av allvarlig sekretorisk diarré. Diarrén behandlades (med undantag för dödshjälp till ett djur, 50 mg/kg/dos) med symtomlindring inklusive intravenös vätskeersättningsbehandling.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

L-Histidin  
L-Histidinhydrokloridmonohydrat  
Sorbitol (E420)  
Polysorbat 20 (E432)  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Glukoslösning 50 mg/ml (5 %) ska inte användas för att späda pertuzumab eftersom det är kemiskt och fysikaliskt instabilt i sådana lösningar.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

### **6.3 Hållbarhet**

#### Oppnad injektionsflaska

3 år.

#### Spädd lösning

Efter spädning har kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning demonstrerats i 48 timmar vid 2°C till 8°C, följt av 24 timmar vid 30°C i skydd från ljus. Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om inte användningen sker omedelbart är tillämplig förvaringstid och förvaringsbetingelser innan användning användarens ansvar och bör vanligtvis inte vara längre än 24 timmar i 2°C till 8°C om inte spädningen gjorts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C)

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Injektionsflaska (Typ I borosilikatglas) med en propp (klorbutylgummi) innehållande 14 ml lösning.

Förpackningsstorlek om 1 injektionsflaska.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Pertuzumab innehåller inte något antimikrobiellt konserveringsmedel. Därför måste försiktighet iaktas för att säkerställa steriliteten för den beredda infusionslösningen och sjukvårdspersonal bör bereda lösningen.

Pertuzumab är endast avsett för engångsanvändning.

Injektionsflaskan får inte skakas. 14 ml av koncentratet av pertuzumab ska dras upp från injektionsflaskan med en steril nål och spruta samt spädas i en 250 ml PVC eller icke-PVC polyolefin infusionspåse med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning. Efter spädning ska 1 ml av lösningen innehålla cirka 3,02 mg pertuzumab (840 mg/278 ml) för den initiala laddningsdosen där två injektionsflaskor krävs och cirka 1,59 mg pertuzumab (420 mg/264 ml) för underhållsdosen där en injektionsflaska krävs.

Påsen ska försiktigt vändas för att blanda lösningen och därmed undvika skumbildning.

Parenterala läkemedel ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgningar före administrering. Om partiklar eller missfärgning observeras ska lösningen inte användas. När infusionslösningen är iordningställd ska den administreras omedelbart (se avsnitt 6.3).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Pertuzumab är kompatibel med polyvinylklorid (PVC) eller icke-PVC polyolefinpåsar inklusive polyetylen.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Nederländerna

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/25/2008/001

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 23 april 2026

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

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

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverknings-sats

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Nederländerna

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

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

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

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

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

• **Riskhanteringsplan**

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Poherdy 420 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning  
pertuzumab

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

Varje injektionsflaska med 14 ml innehåller 420 mg pertuzumab med en koncentration på 30 mg/ml.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

L-histidin  
L-histidinhydrokloridmonohydrat  
Sorbitol  
Polysorbat 20  
Vatten för injektionsvätskor

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

14 ml = 420 mg

1 x 14 ml

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

För intravenös användning efter spädning

Får ej skakas

Läs bipacksedeln före användning

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Detta läkemedel får inte ges till patienter med hereditär fruktosintolerans (HFI) eftersom det innehåller sorbitol. Se bipacksedeln för mer information.

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp  
Får ej frysas.  
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Nederländerna

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/25/2008/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETS BETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETS BETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR  
ETIKETT INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Poherdy 420 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning  
pertuzumab  
i.v.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

För intravenös användning efter spädning

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

14 ml = 420 mg

**6. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Poherdy 420 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning**

pertuzumab

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

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

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

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

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

#### **1. Vad Poherdy är och vad det används för**

Poherdy innehåller det aktiva innehållsämnet pertuzumab och används för att behandla vuxna patienter med bröstcancer när:

- Bröstcanceren har identifierats vara av ”HER2-positiv” typ. Din läkare kommer att testa vilken typ av cancer du har.
- Canceren har spridit sig till andra delar av kroppen som lungor och lever (metastaserat) och har inte tidigare behandlats med cancerläkemedel (kemoterapi) eller andra läkemedel som binder till HER2, eller om canceren har kommit tillbaka i bröstet efter tidigare behandling.
- Canceren inte har spridit sig till andra delar av kroppen och behandling kommer att ges före kirurgi (behandling före kirurgi kallas för neoadjuvant behandling).
- Canceren inte har spridit sig till andra delar av kroppen och behandling kommer att ges efter kirurgi (behandling efter kirurgi kallas för adjuvant behandling).

Samtidigt med Poherdy kommer du att behandlas med trastuzumab och läkemedel som kallas cellgifter. Information om dessa läkemedel finner du i separata bipacksedlar. Be din läkare eller sjuksköterska om information om dessa läkemedel.

#### **Hur Poherdy fungerar**

Poherdy tillhör en grupp läkemedel som kallas monoklonala antikroppar, som fäster till en viss typ av receptorer på cancerceller.

Poherdy känner igen och binder till en receptor som kallas ”human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2” (HER2). HER2 finns i stora mängder på ytan av vissa cancerceller (HER2-positiv cancer) och stimulerar där celltillväxten. När Poherdy binder till HER2 på cancercellerna, kan tillväxten av cancercellerna saktas ner eller avstanna. Det kan också leda till att cancercellerna dör.

## 2. Vad du behöver veta innan du får Poherdy

### Använd inte Poherdy

- Om du är allergisk mot pertuzumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du har hereditär fruktosintolerans (HFI), en sällsynt ärftlig sjukdom där kroppen inte kan producera det enzym som behövs för att bryta ned fruktos.

Om du är osäker, fråga läkare eller sjuksköterska innan du får Poherdy.

### Varningar och försiktighet

Behandling med Poherdy kan påverka hjärtats funktioner. Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Poherdy:

- om du tidigare haft hjärtproblem (såsom hjärtsvikt, behandling för allvarlig oregelbunden hjärtrytm, okontrollerat högt blodtryck, nyligen haft hjärtinfarkt), kommer din hjärtfunktion kontrolleras före och under behandlingen med Poherdy och din läkare kommer att kontrollera att ditt hjärta fungerar som det ska.
- om du vid tidigare behandling med trastuzumab haft hjärtproblem.
- om du tidigare behandlats med cellgifter ur gruppen antracykliner, såsom doxorubicin eller epirubicin – dessa läkemedel kan skada hjärtmuskeln och öka risken för hjärtproblem vid behandling med Poherdy.

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

### Infusionsreaktioner

Infusionsreaktioner, allergiska eller anafylaktiska (mer allvarliga allergiska) reaktioner kan uppstå. Din läkare eller sjuksköterska kommer att observera dig huruvida du får några biverkningar under infusionen eller under 30-60 minuter efter avslutad infusion. Om du får någon allvarlig reaktion kan din läkare eventuellt avbryta behandlingen med Poherdy. I mycket sällsynta fall har patienter dött på grund av anafylaktiska reaktioner under infusion med pertuzumab. Se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar" för mer information gällande infusionsreaktioner som kan uppstå under infusion eller därefter.

### Febril neutropeni (Litet antal vita blodkroppar och feber)

När Poherdy ges tillsammans med andra cancerbehandlingar (trastuzumab och kemoterapi) kan antalet vita blodkroppar minska och feber (förhöjd kroppstemperatur) kan uppstå. Om du har inflammation i matsmältningskanalen (t.ex. ont och sår i munnen eller diarré), kan risken vara större att du får denna biverkning.

### Diarré

Behandling med Poherdy kan orsaka svår diarré. Patienter över 65 års ålder har en högre risk för diarré jämfört med patienter yngre än 65 års ålder. Diarré är ett tillstånd då din kropp producerar mer vattning avföring än normalt. Om du upplever svår diarré under din cancerbehandling kan din läkare inleda behandling mot diarrén och eventuellt avbryta din behandling med Poherdy tills diarrén är under kontroll.

## **Barn och ungdomar**

Poherdy bör inte användas till patienter under 18 år eftersom det inte finns tillräckligt med information för behandling av denna åldersgrupp.

## **Användning hos äldre**

Patienter över 65 års ålder som behandlas med Poherdy upplever oftare biverkningar som nedsatt aptit, minskat antal röda blodkroppar, viktminskning, trötthetskänsla, förlorad eller förändrad smak, svaghet, domningar, stickande eller pirrande känsla främst i fötter och ben samt diarré, jämfört med patienter yngre än 65 års ålder.

## **Andra läkemedel och Poherdy**

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

## **Graviditet och amning**

Innan behandlingen börjar måste du tala om för din läkare eller sjuksköterska om du är gravid eller ammar, eller om du tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn. Din läkare kommer att ge dig råd om fördelarna och nackdelarna, för dig och ditt barn, med att ta Poherdy under graviditet.

- Tala genast om för din läkare om du blir gravid under behandlingen med Poherdy eller under 6 månader efter avslutad behandling.
- Rådfråga din läkare om du kan amma under eller efter behandling med Poherdy.

Poherdy kan skada fostret. Du bör använda effektivt preventivmedel under behandling med Poherdy och i minst 6 månader efter att behandlingen avslutats. Tala med läkare om vilket preventivmedel som passar dig bäst.

## **Körförmåga och användning av maskiner**

Poherdy kan ha en mindre påverkan på din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Om du får yrsel, infusionsreaktioner, allergiska eller anafylaktiska reaktioner ska du dock inte köra bil eller använda maskiner förrän dessa symtom har försvunnit.

## **Poherdy innehåller natrium**

Poherdy innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d v s är näst intill natriumfritt. Innan Poherdy ges späds det dock med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning. Tala med din läkare om du följer en saltfattig kost.

## **Poherdy innehåller sorbitol**

Sorbitol är en källa till fruktos. Om du har hereditär fruktosintolerans (HFI), en sällsynt ärftlig sjukdom, ska du inte få detta läkemedel. Patienter med hereditär fruktosintolerans kan inte bryta ned fruktos, vilket kan orsaka allvarliga biverkningar.

Tala med läkare innan du får detta läkemedel om du har HFI.

## **Poherdy innehåller polysorbat**

Detta läkemedel innehåller 0,2 mg polysorbat 20 per ml motsvarande 2,8 mg per injektionsflaska. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för din läkare om du har några kända allergier.

### **3. Hur du får Poherdy**

#### **Att få detta läkemedel**

En läkare eller sjuksköterska kommer att ge dig Poherdy på sjukhus eller klinik.

- Läkemedlet ges som en intravenös infusion ("dropp") direkt in i ett blodkärl var 3:e vecka.
- Dosen och hur länge infusionen varar kommer att variera mellan första infusionen och de därefter följande infusionerna.
- Antalet infusioner som du kommer att få beror på hur du svarar på behandlingen och om du får behandling före eller efter kirurgi (neoadjuvant eller adjuvant behandling) eller för sjukdom som har spridit sig.
- Poherdy ges tillsammans med andra cancerläkemedel (trastuzumab och kemoterapi).

#### **Vid första infusionen**

- Kommer du att få 840 mg Poherdy under 60 minuter. Din läkare eller sjuksköterska kommer att observera dig huruvida du får några biverkningar under infusionen eller inom 60 minuter efter avslutad infusion.
- Kommer du också att få trastuzumab och kemoterapi.

**Vid alla följande infusioner**, om den första infusionen tolererades väl:

- Kommer du att få 420 mg Poherdy som en infusion under 30-60 minuter. Din läkare eller sjuksköterska kommer att observera dig huruvida du får några biverkningar under infusionen eller inom 30 till 60 minuter efter avslutad infusion.
- Kommer du också att få trastuzumab och kemoterapi.

Ytterligare information om dosering av trastuzumab och cellgifter (vilka också kan orsaka biverkningar) kan du finna i bipacksedeln för dessa produkter. Fråga din läkare eller sjuksköterska om du har frågor gällande dessa läkemedel.

#### **Om du glömt att använda Poherdy**

Om du glömt eller missat ett behandlingsbesök för att få Poherdy, boka en ny tid så snart som möjligt. Om det gått mer än 6 veckor sedan ditt senaste besök kommer du att få en högre dos av Poherdy på 840 mg.

#### **Om du slutar att använda Poherdy**

Sluta inte med behandlingen utan att rådfråga din läkare först. Det är viktigt att du får alla de infusioner som har rekommenderats.

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

### **4. Eventuella biverkningar**

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

## Allvarliga biverkningar

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

- Mycket allvarliga eller ihållande diarréer (avföring 7 eller fler gånger per dag).
- Minskat antal vita blodkroppar (visas i ett blodprov), tillsammans med eller utan feber vilket kan öka risken för en infektion.
- Infusionsreaktioner med symtom som antingen kan vara milda eller mer allvarliga och kan innefatta illamående, feber, frossa, trötthet, huvudvärk, aptitlöshet, led- och muskelsvärk och vallningar.
- Allergiska och anafylaktiska (mer allvarliga allergiska) reaktioner med symtom som kan omfatta svullnad av ansikte och luftvägar, med andningssvårigheter. I mycket sällsynta fall har patienter dött på grund av anafylaktiska reaktioner under infusion med pertuzumab.
- Hjärtproblem (hjärtsvikt) med symtom som kan omfatta hosta, andnöd, och svullnad (vätskeansamling) i armar eller ben.
- Tumörylssyndrom (ett tillstånd som kan inträffa då cancerceller dör snabbt, vilket orsakar förändringar av halterna av mineraler och restprodukter i blodet, som kan ses med blodprov). Symptomen kan innefatta problem med njurarna (svaghet, andfåddhet, trötthet och förvirring), hjärtproblem (hjärtfladder med en snabbare eller långsammare hjärtrytm), kramper, kräkningar eller diarré samt stickningar i munnen, händerna eller fötterna.

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

### Övriga biverkningar:

#### Mycket vanliga (fler än 1 av 10 patienter):

- Diarré
- Håravfall
- Illamående eller kräkning
- Trötthet
- Hudutslag
- Inflammation i matsmältningskanalen (t.ex. ont i munnen)
- Minskat antal röda blodkroppar – påvisas genom blodprov
- Led- eller muskelsvärk, muskelsvaghet
- Förstoppning
- Minskad aptit
- Förlust av eller ändrad smak
- Feber
- Svullna anklar eller andra delar av kroppen beroende på vattenansamling i kroppen
- Sömlöshet
- Vallningar
- Känsla av svaghet, domning, pirrande eller stickande känsla framför allt i fötter och ben
- Näsblood
- Hosta
- Halsbränna
- Torr, kliande eller akneliknande hud
- Nagelbesvär
- Halsont, röd, öm eller rinnande näsa, influensaliknande symtom och feber
- Ökad tårproduktion
- Feber förknippad med farligt låga nivåer av en typ av vita blodkroppar (neutrofiler)
- Värk i kroppen, armar, ben och mage
- Andnöd
- Yrsel

### **Vanliga biverkningar (upp till 1 av 10 patienter)**

- Känsla av domningar, stickningar eller pirningar i fötter eller händer; skarp stickande, bultande, isande eller brännande smärta; smärtekänslor för något som inte ska vara smärtsamt såsom lätt beröring; minskad förmåga att känna förändringar i värme eller kyla; försämrad balans eller koordination.
- Inflammation i nagelbanden där nageln och huden möts
- Infektion i öron, näsa eller hals
- Minskad funktion av hjärtats vänstra kammare, med eller utan symtom

### **Mindre vanliga (upp till 1 av 100 patienter)**

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

Om du upplever några av ovanstående symtom efter att behandling med Poherdy har avslutats, kontakta omedelbart läkare och berätta att du tidigare behandlats med Poherdy.

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

### **Rapportering av biverkningar**

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

## **5. Hur Poherdy ska förvaras**

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

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).
- Får ej frysas.
- Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
- Använd inte detta läkemedel om du ser partiklar i lösningen eller att färgen är felaktig (se avsnitt 6).
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är pertuzumab. Varje injektionsflaska innehåller 420 mg pertuzumab med en koncentration på 30 mg/ml.
- Övriga innehållsämnen är L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, sorbitol (E420, se avsnitt 2 "Poherdy innehåller sorbitol"), polysorbat 20 (E432, se avsnitt 2 "Poherdy innehåller polysorbat") och vatten för injektionsvätskor.

## Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Poherdy är ett koncentrat till infusionsvätska, lösning. Det är en klar till svagt opalskimrande, färglös till svagt gul lösning. Poherdy tillhandahålls som en injektionsflaska i glas innehållande 14 ml koncentrat.

Varje förpackning innehåller en injektionsflaska.

### Innehavare av godkännande för försäljning

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Nederländerna

### Tillverkare

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Nederländerna

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

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

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

#### Malta

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

#### Deutschland

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

#### Nederland

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

#### Eesti

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

#### Norge

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

**Ελλάδα**

N.V. Organon  
Τηλ: +30-216 6008607

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Denna bipacksedel ändrades senast.**

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<https://www.ema.europa.eu>.