

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Perjeta 420 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Dzidrs līdz nedaudz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķidrums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Agrīns krūts vēzis

Perjeta indicēts lietošanai kombinācijā ar trastuzumabu un ķīmijterapiju:

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

Metastātisks krūts vēzis

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

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Devas

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

Lai nodrošinātu precīzus un atkārtojamus rezultātus, pārbaude jāveic specializētā laboratorijā, kas var nodrošināt pārbaudes procedūru validāciju. Pilnīgus norādījumus par pārbaudes veikšanu un interpretāciju, lūdz, skatīt validēto HER2 pārbaudes metožu lietošanas instrukcijās.

Pertuzumaba ieteicamā piesātinošā sākumdeva ir 840 mg, ievadot 60 minūtes ilgas intravenozas infūzijas veidā, pēc tam reizi trīs nedēļās 30 – 60 minūšu laikā ievada 420 mg balstdevu. Pēc katras Perjeta infūzijas pabeigšanas pacientu ieteicams novērot 30 – 60 minūtes. Novērošanas periods ir jāpabeidz pirms nākamās trastuzumaba vai ķīmijterapijas līdzekļa infūzijas veikšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

- i.v. infūzijas veidā ar trastuzumaba piesātinošo sākumdevu 8 mg/kg ķermeņa masas, un pēc tam reizi trīs nedēļās ievadot balstdevu pa 6 mg/kg ķermeņa masas vai
- fiksētas trastuzumaba devas subkutānas injekcijas (600 mg) veidā reizi 3 nedēļās, neatkarīgi no pacienta ķermeņa masas.

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

Lietojot vienlaicīgi ar Perjeta, docetaksela sākumdeva var būt 75 mg/m², kuru pēc tam palielina līdz 100 mg/m², atkarībā no izvēlētajā shēmas un sākotnējās devas panesamības. Alternatīva iespēja ir sākotnēji ievadīt 100 mg/m² docetaksela reizi 3 nedēļās, arī šajā gadījumā atkarībā no izvēlētajā shēmas. Ja tiek lietota uz karboplatīnu balstīta shēma, docetaksela ieteicamā deva ir 75 mg/m² visu ārstēšanas laiku (devu nepalielina). Adjuvantās terapijas gadījumā, lietojot kopā ar Perjeta, paklitaksela ieteicamā deva ir 80 mg/m² reizi nedēļā 12 nedēļu ciklos.

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

Metastātisks krūts vēzis

Perjeta ir jāievada kombinācijā ar trastuzumabu un docetakselu. Ārstēšanu ar Perjeta un trastuzumabu drīkst turpināt līdz slimības progresēšanai vai brīdim, kad rodas nekontrolējama toksicitāte, pat tad, ja ārstēšana ar docetakselu ir pārtraukta.

Agrīns krūts vēzis

Neoadjuvantās terapijas gadījumā Perjeta jāievada 3 līdz 6 ciklus kombinācijā ar trastuzumaba terapiju un ķīmijterapiju, kā daļu no pilnas terapijas shēmas agrīna krūts vēža ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Adjuvantās terapijas gadījumā Perjeta ir jāievada kombinācijā ar trastuzumabu kopumā vienu gadu (līdz 18 cikliem vai līdz slimības recidīvam, vai nekontrolējamai toksicitātei atkarībā no tā, kas rodas vispirms) kā daļa no pilnas shēmas agrīna krūts vēža ārstēšanai un neatkarīgi no operācijas veikšanas laika. Terapijā ir jāiekļauj antraciklīna un/vai taksāna bāzes standarta ķīmijterapija. Perjeta un trastuzumaba lietošana ir jāpārtrauc pirmā taksānu ietverošā cikla 1. dienā un jāturpina arī tad, ja ķīmijterapija tiek pārtraukta.

Novēlotas vai izlaistas devas

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

1. tabula. Ieteikumi novēlotu vai izlaistu devu gadījumā

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

Devas pielāgošana

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

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

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

Kreisā kambara disfunkcija

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

Pacienti ar metastātisku krūts vēzi

Pacientu kreisā kambara izsviedes frakcijai (KKIF) pirms ārstēšanas ir jābūt ≥ 50 %. Perjeta un trastuzumaba lietošana jāpārtrauc uz vismaz 3 nedēļām, ja:

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

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

Pacienti ar agrīnu krūts vēzi

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

- KKIF ir strauji samazinājies līdz mazāk kā 50 %, un samazinājums ir ≥ 10 % punktiem, salīdzinot ar rādītājiem pirms terapijas.

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

Gados vecāki pacienti

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

Nieru darbības traucējumi

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

Aknu darbības traucējumi

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

Pediātriskā populācija

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

Lietošanas veids

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

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

Ar infūziju saistītas reakcijas

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

Paaugstinātas jutības reakcijas/anafilakse

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

4.3. Kontrindikācijas

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

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

Kreisā kambara disfunkcija (ieskaitot sastrēguma sirds mazspēju)

Lietojot zāles, kas bloķē HER2 darbību, arī Perjeta, ziņots par KKIF samazināšanos. Simptomātiskas kreisā kambara sistoliskās disfunkcijas (KKD) [sastrēguma sirds mazspēja] sastopamība bija lielāka pacientiem, kuri tika ārstēti ar Perjeta kombinācijā ar trastuzumabu un ķīmijterapiju, salīdzinot ar trastuzumabu un ķīmijterapiju. Pacienti, kuri iepriekš bija saņēmuši antraciklīnus vai kuriem iepriekš veikta staru terapija krūškurvja apvidū, iespējams ir pakļauti lielākam KKIF samazinājuma riskam. Lielākā daļa no adjuvantas terapijas ziņotajām simptomātiskas sirds mazspējas epizodēm tika konstatētas pacientiem, kuri saņēma antraciklīna bāzes ķīmijterapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Perjeta nav pētīts pacientiem, kuriem KKIF pirms ārstēšanas bijusi < 50 %; kuriem iepriekš anamnēzē bijusi sastrēguma sirds mazspēja (SSM); iepriekš veiktas trastuzumaba adjuvantas terapijas laikā KKIF samazinājusies līdz < 50 % vai ir traucējumi, kas varētu pavājināt kreisā kambara darbību, piemēram, nekontrolēta hipertensija, neseno bijis miokarda infarkts, nopietna sirds aritmija, kuras dēļ nepieciešama ārstēšana, vai iepriekš bijusi kumulatīva antraciklīna iedarbība, lietojot par 360 mg/m² lielāku doksorubicīna vai tā ekvivalenta devu.

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

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

Perjeta secīga lietošana (kombinācijā ar trastuzumabu un taksānu) pēc vairāku antraciklīna bāzes shēmu epirubicīna vai doksorubicīna komponenta lietošanas tika vērtēta pētījumos APHINITY un BERENICE. Tomēr par Perjeta un antraciklīna vienlaicīgu lietošanu ir pieejami tikai ierobežoti drošuma dati. Pētījumā TRYPHAENA Perjeta ievadīja vienlaicīgi ar epirubicīnu kā FEC shēmas (5-fluorouracils, epirubicīns, ciklofosfamīds) daļu (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Tika ārstēti vienīgi ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmuši pacienti, un viņi saņēma mazas kumulatīvas epirubicīna devas (līdz 300 mg/m²). Šajā pētījumā kardioloģiskais drošums bija līdzīgs tam, kas bija novērots pacientiem, kuri saņēma to pašu shēmu, taču ar secīgi ievadītu Perjeta (pēc FEC ķīmijterapijas).

Infūzijas izraisītas reakcijas

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

Paaugstinātas jutības reakcijas/anafilakse

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

Febrila neitropēnija

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

Caureja

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

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Randomizētā, pivotālā CLEOPATRA pētījuma par metastātisku krūts vēzi veiktā apakšpētījumā ar 37 pacientiem nekonstatēja farmakokinētisku (FK) mijiedarbību starp pertuzumabu un trastuzumabu vai starp pertuzumabu un docetakselu. Arī populācijas farmakokinētikas analīzē neieguva pierādījumus par zāļu savstarpēju mijiedarbību starp Perjeta un trastuzumabu vai starp pertuzumabu un docetakselu. Šo zāļu savstarpējās mijiedarbības neesamību apstiprināja arī farmakokinētiskie dati no pētījumiem NEOSPHERE un APHINITY.

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Kontracepcija

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

Grūtniecība

Dati par pertuzumaba lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti.

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

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

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

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

Blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

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

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

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

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

ļoti bieži ($\geq 1/10$);

bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$);

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

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

ļoti reti ($< 1/10\ 000$);

nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

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

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

2. tabula. Kopsavilkums par ZBP ar Perjeta ārstētiem pacientiem klīniskos pētījumos[^] un pēcreģistrācijas periodā[†]

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

Orgānu sistēmu grupa	<u>Loti bieži</u>	<u>Bieži</u>	<u>Retāk</u>	<u>Reti</u>
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ģlotādas iekaisums Perifēra tūska Drudzis Nespēks Astēnija	Drebuļi Sāpes Tūska		

[^] 2. tabulā atspoguļoti apkopotie dati par visu pētījuma CLEOPATRA terapijas periodu (datu iegūšanas pēdējais datums – 2014. gada 11. februāris; Perjeta ciklu skaita mediāna bija 24) un par pētījuma NEOSPHERE (Perjeta ciklu skaita mediāna visās ārstēšanas grupās bija 4) un pētījuma TRYPHAENA (Perjeta ciklu skaita mediāna ārstēšanas grupās bija 3 – 6) neoadjuvantas terapijas periodu un par APHINITY terapijas periodu (Perjeta ciklu skaita mediāna bija 18).

* Saņemti ziņojumi par ZBP ar letālu iznākumu.

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

^{oo} Infūzijas izraisīta reakcija ietver virkni dažādu terminu noteiktā laika posmā; skatīt tālāk sadaļā “Atsevišķu blakusparādību apraksts”.

† Pēcreģistrācijas periodā ziņotās ZBP.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Kreisā kambara disfunkcija (KKD)

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

Neoadjuvantas terapijas klīniskajā pētījumā NEOSPHERE, kurā pacienti neoadjuvantā terapijā saņēma 4 Perjeta ciklus, KKD sastopamība (visā terapijas periodā) ar Perjeta, trastuzumabu un docetakselu ārstēto pacientu grupā (7,5 %) bija lielāka nekā ar trastuzumabu un docetakselu ārstēto pacientu grupā (1,9 %). Ar Perjeta un trastuzumabu ārstēto pacientu grupā bija viens simptomātiskas KKD gadījums.

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

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

Asimptomātiskas KKD (izsviedes frakcijas samazināšanās atbilstoši *NCI-CTCAE* 4. versijai) sastopamība grupā, kurā izmantoja intensīvi dozētu AC, pēc tam lietojot Perjeta kopā ar trastuzumabu un paklitakselu, bija 7%, bet grupā, kurā izmantoja FEC, pēc tam lietojot Perjeta kopā ar trastuzumabu un docetakselu, tā bija 3,5%.

Pētījumā APHINITY simptomātiskas sirds mazspējas (III vai IV funkcionālā klase pēc NYHA klasifikācijas) ar KKIF samazinājumu par vismaz 10 %, salīdzinot ar sākotnējo punktu skaitu, un līdz <50 % sastopamība bija <1 % (0,6 % ar Perjeta ārstēto pacientu, salīdzinot ar 0,3 % ar placebo ārstēto pacientu). No pacientiem, kuriem attīstījās simptomātiska sirds mazspēja, 46,7 % ar Perjeta ārstēto pacientu un 57,1 % ar placebo ārstēto pacientu bija atlabuši (definēts kā 2 secīgi KKIF mērījumi, kas pārsniedz 50 %) datu iegūšanas noslēguma dienā. Lielāko daļu šo gadījumu novēroja ar antraciklīnu ārstētiem pacientiem. Asimptomātisku vai viegli simptomātisku (II funkcionālā klase pēc NYHA klasifikācijas) KKIF samazinājumu par vismaz 10 %, salīdzinot ar sākotnējo punktu skaitu, vai līdz <50 %, novēroja 2,7 % ar Perjeta ārstēto pacientu un 2,8 % ar placebo ārstēto pacientu, no kuriem 79,7 % ar Perjeta ārstēto pacientu un 80,6 % ar placebo ārstēto pacientu bija atlabuši datu iegūšanas noslēguma dienā.

Infūzijas izraisītas reakcijas

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

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

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

Paaugstinātas jutības reakcijas/ anafilakse

Pivotālajā pētījumā CLEOPATRA par metastātisku krūts vēzi kopējais pētnieka ziņoto paaugstinātas jutības/anafilakses gadījumu biežums visā ārstēšanas periodā bija 9,3 % ar placebo ārstētiem pacientiem un 11,3 % ar Perjeta ārstētiem pacientiem, no kurām attiecīgi 2,5 % un 2,0 % atbilda NCI-CTCAE 3. – 4. pakāpei. Kopumā traucējumi, ko pētnieks aprakstījis kā anafilaksi, radās diviem pacientiem no placebo grupas un četriem pacientiem no Perjeta grupas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Kopumā lielākā daļa paaugstinātas jutības reakciju bija vieglas vai vidēji smagas un izzuda, veicot ārstēšanu. Ņemot vērā veiktās pētījuma terapijas izmaiņas, konstatēja, ka lielāko daļu reakciju izraisa docetaksela infūzijas.

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

Febrila neitropēnija

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

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

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

Caureja

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

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

Pētījumā APHINITY ar Perjeta ārstēto pacientu grupā (71,2 %) biežāk ziņoja par caureju nekā ar placebo ārstēto pacientu grupā (45,2 %). Par ≥ 3 . pakāpes caureju ziņoja 9,8 % pacientu Perjeta grupā, salīdzinot ar 3,7 % placebo grupā. Lielākā daļa ziņoto notikumu bija 1. vai 2. smaguma pakāpes. Vislielākā (visu pakāpju) caurejas sastopamība tika novērota mērķa terapijas+taksāna ķīmijterapijas periodā (61,4 % pacientu Perjeta grupā, salīdzinot ar 33,8 % pacientu placebo grupā). Caurejas sastopamība ievērojami samazinājās pēc ķīmijterapijas pabeigšanas, un mērķterapijas periodā pēc ķīmijterapijas tā bija 18,1 % pacientu Perjeta grupā, salīdzinot ar 9,2 % pacientu placebo grupā.

Izsitumi

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

Pētījumā NEOSPHERE izsitumi bija 40,2 % ar neoadjuvantas Perjeta terapijas, trastuzumaba un docetaksela kombināciju ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 29,0 % pacientu, kas tika ārstēti ar trastuzumaba un docetaksela kombināciju. Pētījumā TRYPHAENA izsitumi bija 36,8 % ar neoadjuvantas Perjeta terapijas un TCH kombināciju ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 20,0 % pacientu, kas pēc FEC shēmas izmantošanas tika ārstēti ar neoadjuvantas Perjeta terapijas, trastuzumaba un docetaksela kombināciju. Izsitumu sastopamība, neatkarīgi no saņemtās ķīmijterapijas, sešus Perjeta ciklus saņēmušiem pacientiem bija lielāka nekā trīs Perjeta ciklus saņēmušiem pacientiem.

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

Laboratoriskās novirzes

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

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

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

Gados vecāki pacienti

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

Pārdozēšanas gadījumā pacienti rūpīgi jāuzrauga, lai konstatētu nevēlamu reakciju pazīmes un simptomus un sāktu piemērotu simptomātisku ārstēšanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonālās antivielas, ATĶ kods: L01XC13

Darbības mehānisms

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

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

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

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

Metastātisks krūts vēzis

Perjeta kombinācijā ar trastuzumabu un docetakselu

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

Ik pēc trim nedēļām ievadīja Perjeta un trastuzumaba standartdevas. Pacientus ārstēja ar Perjeta un trastuzumabu līdz slimības progresēšanai, piekrišanas atsaukšanai vai neārstējamai toksicitātei. Docetakselu ievadīja 75 mg/m² sākumdevā intravenozas infūzijas veidā ik pēc trīs nedēļām vismaz sešus ciklus. Ja sākumdevas panesamība bija laba, docetaksela devu varēja palielināt līdz 100 mg/m² pēc pētnieka ieskatiem.

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

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

CLEOPATRA pētījumā iegūtie rezultāti par efektivitāti ir apkopoti 3. tabulā. Tika pierādīts statistiski nozīmīgs IRF vērtētās PFS uzlabojums ar Perjeta ārstētajā grupā salīdzinājumā ar placebo grupu. Pētnieka vērtētās PFS rezultāti bija līdzīgi tiem, ko novēroja IRF vērtētās PFS gadījumā.

3. tabula. CLEOPATRA pētījuma efektivitātes datu kopsavilkums

Raksturlielums	Placebo + trastuzumabs + docetaksels n=406	Perjeta + trastuzumabs + docetaksels n=402	RA (95 % TI)	p vērtība
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (neatkarīgs pārskats) - primārais mērķa kritērijs				
Pacientu skaits, kuriem radies traucējums	242 (59 %)	191 (47,5 %)	0,62	
Vidējais mēnešu skaits	12,4	18,5	[0,51;0,75]	<0,0001
Kopējā dzīvildze – sekundārais mērķa kritērijs**				
Pacientu skaits, kuriem ir raksturojama slimība	221 (54,4 %)	168 (41,8 %)	0,68	0,0002
Vidējais mēnešu skaits	40,8	56,5	[0,56; 0,84]	
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (ORR)^ – sekundārais mērķa kritērijs				
Pacientu skaits, kuriem radies traucējums	336	343	ORR	0,0011
Pacienti ar atbildes reakciju***	233 (69,3 %)	275 (80,2 %)	atšķirība:	
ORR 95 % TI	[64,1; 74,2]	[75,6; 84,3]	10,8 %	
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	14 (4,2 %)	19 (5,5 %)	[4,2, 17,5]	
Daļēja atbildes reakcija (PR)	219 (65,2 %)	256 (74,6 %)		
Stabila slimība (SD)	70 (20,8 %)	50 (14,6 %)		
Progresējoša slimība (PD)	28 (8,3 %)	13 (3,8 %)		
Atbildes reakcijas ilgums †^				
n=	233	275		
Vidējais nedēļu skaits	54,1	87,6		
Vidējā rādītāja 95 % TI	[46;64]	[71;106]		

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

** Uz notikumiem balstīta kopējās dzīvildzes galīgā analīze, pārtraukšanas datums 2014. gada 11. februāris.

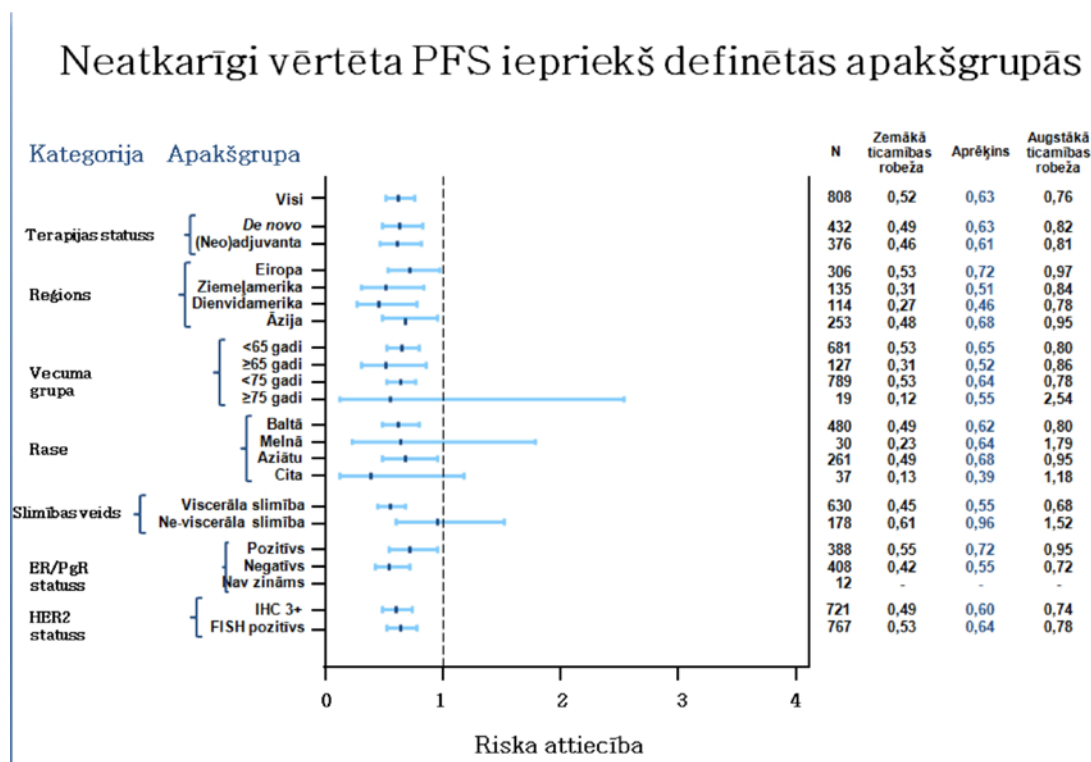
*** Pacienti ar labāko kopējo atbildes reakciju pēc apstiprinātas CR vai PR, nosakot pēc RECIST kritērijiem.

† Novērtēts pacientiem ar labāko kopējo CR vai PR atbildes reakciju.

^ Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs un atbildes reakcijas ilgums ir noteikts, ņemot vērā IRF veiktus audzēja vērtējumus.

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

1. attēls. IRF novērtēta PFS atbilstoši pacientu apakšgrupai

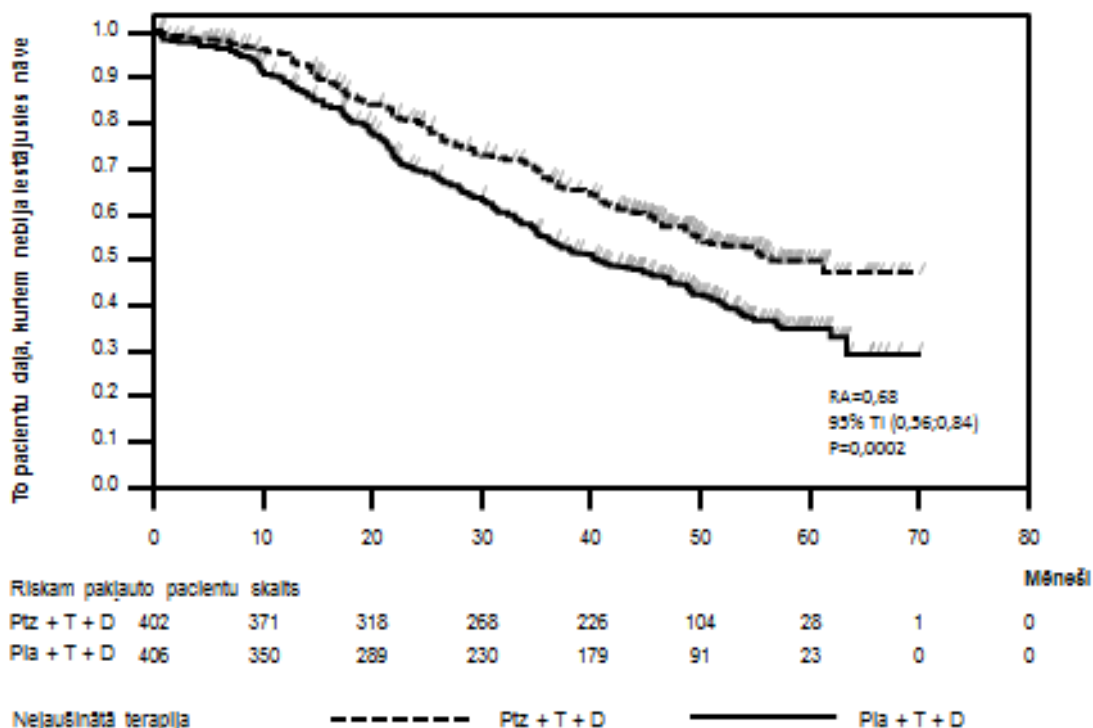


Uz notikumiem balstīta OS galīgā analīze tika veikta, kad 389 pacienti bija miruši (221 pacients ar placebo ārstēto pacientu grupā un 168 pacienti ar Perjeta ārstēto pacientu grupā). Saglabājās statistiski nozīmīga OS priekšrocība par labu ar Perjeta ārstēto pacientu grupai, kas jau iepriekš tika novērota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

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

2. attēls.

Kaplana-Meijera uz notikumiem balstīta kopējās dzīvildzes līkne



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

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

Papildu apliecināšana informācija no klīniskiem pētījumiem

BO17929 – vienas grupas pētījums metastātiska krūts vēža gadījumā

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

Agrīns krūts vēzis

Neoadjuvantā terapija

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

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

NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE ir II fāzes, daudzcentru, starptautisks, nejaušināts un kontrolēts klīniskais pētījums par Perjeta, un to veica 417 pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu, agrīnu, iekaisīgu vai lokāli progresējošu HER2 pozitīvu krūts vēzi (T2-4d; primārais audzējs >2cm diametrā), kas iepriekš nebija saņēmuši trastuzumaba terapiju, ķīmijterapiju vai staru terapiju. Pacienti ar metastāzēm, abpusēju krūts vēzi, klīniski nozīmīgiem sirds slimību riska faktoriem (skatīt 4.4. apakšpunktu) vai KKIF <55% netika iekļauti pētījumā. Lielākā daļa pacientu bija līdz 65 gadu vecumam.

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

- trastuzumabs plus docetaksels;
- Perjeta plus trastuzumabs un docetaksels;
- Perjeta plus trastuzumabs;
- Perjeta plus docetaksels.

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

Pertuzumabs tika ievadīts intravenozi ar sākumdevu 840 mg, bet turpmāk to lietoja pa 420 mg ik pēc trīs nedēļām. Trastuzumabu ievadīja intravenozi, un sākumdeva bija 8 mg/kg, bet turpmāk to lietoja pa 6 mg/kg ik pēc trīs nedēļām. Docetakselu ievadīja intravenozi, un sākumdeva bija 75 mg/m², bet turpmāk to lietoja pa 75 mg/m² vai 100 mg/m² (ja deva bija panesama) ik pēc 3 nedēļām. Pēc ķirurģiskās terapijas visi pacienti saņēma 3 ciklus ar 5-fluoruracilu (600 mg/m²), epirubicīnu (90 mg/m²), ciklofosfamīdu (600 mg/m²) (FEC) intravenozi ik pēc trīs nedēļām un trastuzumabu, ko ievadīja intravenozi ik pēc trīs nedēļām, lai kopējais terapijas ilgums būtu viens gads. Pacienti, kuri pirms ķirurģiskās terapijas bija saņēmuši tikai Perjeta plus trastuzumabu, pēc ķirurģiskās terapijas saņēma gan FEC, gan docetakselu.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija patoloģiskas pilnīgas atbildes reakcijas (pCR) rādītājs krūtī (ypT0/is). Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija klīniskas atbildes reakcijas biežums, krūtī saudzējošas ķirurģiskās operācijas biežums (tikai T2-3 audzējiem), dzīvildze bez slimības izpausmēm (*disease-free survival*, DFS) un PFS. Papildu pētnieciski tika noteikts pCR biežums, ņemot vērā limfmezglu statusu (ypT0/isN0 un ypT0N0).

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

Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 4. tabulā. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar Perjeta plus trastuzumabu un docetakselu, bija statistiski un klīniski nozīmīgi lielāks pCR biežuma (ypT0/is) uzlabojums nekā pacientiem, kuri tika ārstēti ar trastuzumabu un docetakselu (attiecīgi 45,8 % un 29,0 %, p vērtība = 0,0141). Rezultātos konstatētās tendences nebija atkarīgas no pCR definīcijas. Tiek uzskatīts, ka pCR atšķirība var radīt klīniski nozīmīgas ilgtermiņa iznākumu atšķirības, un to pamato arī pozitīva tendence par PFS (RA 0,69, 95% TI: 0,34; 1,40) un DFS (RA 0,60, 95% TI: 0,28; 1,27).

pCR sastopamība un Perjeta (Perjeta plus trastuzumabs un docetaksels salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma trastuzumabu un docetakselu) radītais ieguvums to pacientu apakšgrupā, kam bija hormonreceptoru pozitīvi audzēji, bija mazāka (atšķirība 6% pCR krūtī) nekā pacientiem, kam bija hormonreceptoru negatīvi audzēji (atšķirība 26,4% pCR krūtī). pCR sastopamība pacientiem ar operējamu audzēju bija līdzīga tai, kas novērota pacientiem ar lokāli progresējošu audzēju. Bija pārāk maz pacientu ar iekaisīgu krūts vēzi, lai izdarītu precīzus secinājumus, tomēr Perjeta, trastuzumaba un docetaksela kombināciju saņēmušiem pacientiem bija lielāka pCR sastopamība.

TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA ir daudzcentru, nejaušināts II fāzes klīniskais pētījums, kurā piedalījās 225 pieauguši pacienti sievietes ar HER2 pozitīvu, vietēji progresējošu, operējamu vai iekaisīgu (T2-4d; primārais audzējs >2cm diametrā) krūts vēzi, kuras iepriekš nav saņēmušas trastuzumabu, ķīmijterapiju vai staru terapiju. Pacienti ar metastāzēm, abpusēju krūts vēzi, klīniski nozīmīgiem sirds slimību riska faktoriem (skatīt 4.4. apakšpunktu) vai KKIF <55% netika iekļauti pētījumā. Lielākā daļa pacientu bija līdz 65 gadu vecumam. Pacienti tika nejaušināti iedalīti grupās vienai no trīs neoadjuvantās terapijas shēmām pirms ķirurģiskās terapijas:

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

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

Pertuzumabs tika ievadīts intravenozi, un sākumdeva bija 840 mg, bet turpmāk to ievadīja pa 420 mg ik pēc trīs nedēļām. Trastuzumabu ievadīja intravenozi, un tā sākumdeva bija 8 mg/kg, bet turpmāk to ievadīja pa 6 mg/kg ik pēc trīs nedēļām. FEC (5-fluoruracils [500 mg/m²], epirubicīns [100 mg/m²], ciklofosfamīds [600 mg/m²]) tika ievadīti intravenozi ik pēc 3 nedēļām 3 ciklus. Docetaksela sākumdeva bija 75 mg/m² i.v. infūzijas veidā ik pēc trīs nedēļām, un pēc pētnieka ieskata devu varēja palielināt līdz 100 mg/m², ja pacients labi panesa sākumdevu. Tomēr grupā, kurā pacientus ārstēja ar Perjeta kombinācijā ar TCH, docetaksels tika ievadīts intravenozi 75 mg/m² devā (devas palielināšana nebija atļauta), un karboplatīns (AUC 6) tika ievadīts intravenozi ik pēc trīs nedēļām. Pēc ķirurģiskās terapijas visiem pacientiem tika ievadīts trastuzumabs, lai kopējais terapijas ilgums būtu viens gads.

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

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

Salīdzinot ar publicētajiem datiem par līdzīgajām terapijas shēmām bez pertuzumaba, visās 3 terapijas grupās novēroja augstu pCR biežumu (skatīt 4. tabulu). Rezultātos konstatētās tendences neietekmēja izmantotā pCR definīcija. Pacientiem ar hormonreceptoru pozitīvu audzēju pCR biežums (intervāls no 46,2% līdz 50,0%) bija mazāks nekā pacientiem ar hormonreceptoru negatīvu audzēju (intervāls no 65,0% līdz 83,8%).

pCR sastopamība pacientiem ar operējamu audzēju bija līdzīga tai, kas novērota pacientiem ar lokāli progresējošu audzēju. Bija pārāk maz pacientu ar iekaisīgu krūts vēzi, lai izdarītu precīzus secinājumus.

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

Raksturlielums	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
	Trastuzumabs + docetaksels N=107	Perjeta+ trastuzumabs+ docetaksels N=107	Perjeta+ trastuzumabs N=107	Perjeta + docetaksels N=96	Perjeta+ trastuzumabs+ FEC→ Perjeta+ trastuzumabs + docetaksels N=73	FEC→ Perjeta+ trastuzumabs + docetaksels N=75	Perjeta +TCH N=77
pCR biežums, vērtējot krūti (ypT0/is) n (%) [95% TI] ¹	31 (29,0 %) [20,6; 38,5]	49 (45,8 %) [36,1; 55,7]	18 (16,8 %) [10,3; 25,3]	23 (24,0 %) [15,8; 33,7]	45 (61,6 %) [49,5; 72,8]	43 (57,3 %) [45,4; 68,7]	51 (66,2 %) [54,6; 76,6]
pCR biežuma atšķirība ² [95% TI] ³		+16,8 % [3,5; 30,1]	-12,2 % [-23,8; -0,5]	-21,8 % [-35,1; -8,5]	NP	NP	NP
p vērtība (ar Simes kor. CMH testam) ⁴		0,0141 (salīdzinot ar trastuzumabu + docetakselu)	0,0198 (salīdzinot ar trastuzumabu + docetakselu)	0,0030 (salīdzinot ar Perjeta+ trastuzumabu + docetakselu)	NP	NP	NP
pCR biežums, vērtējot krūti un limfmezglus (ypT0/is N0) n (%) [95% TI]	23 (21,5 %) [14,1; 30,5]	42 (39,3 %) [30,3; 49,2]	12 (11,2 %) [5,9; 18,8]	17 (17,7 %) [10,7; 26,8]	41 (56,2 %) [44,1; 67,8]	41 (54,7 %) [42,7; 66,2]	49 (63,6 %) [51,9; 74,3]
ypT0 N0 n (%) [95% TI]	13 (12,1 %) [6,6; 19,9]	35 (32,7 %) [24,0; 42,5]	6 (5,6 %) [2,1; 11,8]	13 (13,2 %) [7,4; 22,0]	37 (50,7 %) [38,7; 62,6]	34 (45,3 %) [33,8; 57,3]	40 (51,9 %) [40,3; 63,5]
Klīniskā atbildes reakcija ⁵	79 (79,8 %)	89 (88,1 %)	69 (67,6 %)	65 (71,4 %)	67 (91,8 %)	71 (94,7 %)	69 (89,6 %)

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

1. Viena parauga binomiāls 95 % TI, izmantojot *Pearson-Clopper* metodi.

2. Perjeta+trastuzumaba+docetaksela un Perjeta+trastuzumaba lietošana tika salīdzināta ar trastuzumaba+docetaksela lietošanu, bet Perjeta + docetaksela lietošana tika salīdzināta ar Perjeta+trastuzumaba+docetaksela lietošanu.

3. Tuvināts 95 % TI atšķirībai starp diviem atbildes reakcijas biežuma rādītājiem, izmantojot *Hauck-Anderson* metodi.

4. p vērtība iegūta *Cochran-Mantel-Haenszel* testā ar *Simes* multiplicitātes korekciju.

5. Klīniskai atbildes reakcijai atbilst pacienti ar vislabāko kopējo CR vai PR atbildes reakciju neoadjuvantās terapijas laikā (vērtējot primāro bojājumu krūtī).

BERENICE (WO29217)

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

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

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

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

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

Adjuvantā terapija

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

APHINITY (BO25126)

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

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

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

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

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

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

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

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

5. tabula. Kopējā efektivitāte: ITT populācija

	Perjeta + trastuzumabs + ķīmijterapija N=2400	Placebo + trastuzumabs +ķīmijterapija N=2404
Primārais mērķa kritērijs		
Dzīvildze bez invazīvas slimības (IDFS)		
Pacientu skaits, kuriem radies notikums (%)	171 (7,1%)	210 (8,7%)
RA [95 % TI]	0,81 [0,66; 1,00]	
p vērtība (stratificēts <i>log-rank</i> tests ¹)	0,0446	
3 gadu rādītājs bez notikumiem ² [95 % TI]	94,1 [93,1; 95,0]	93,2 [92,2; 94,3]
Sekundārie mērķa kritēriji¹		
IDFS, ieskaitot citu primāru, nevis krūts vēzi		
Pacientu skaits, kuriem radies notikums (%)	189 (7,9%)	230 (9,6%)
RA [95 % TI]	0,82 [0,68; 0,99]	
p vērtība (stratificēts <i>log-rank</i> tests ¹)	0,0430	
3 gadu rādītājs bez notikumiem ² [95 % TI]	93,5 [92,5; 94,5]	92,5 [91,4; 93,6]
Dzīvildze bez slimības izpausmēm (DFS)		
Pacientu skaits, kuriem radies notikums (%)	192 (8,0%)	236 (9,8%)
RA [95 % TI]	0,81 [0,67; 0,98]	
p vērtība (stratificēts <i>log-rank</i> tests ¹)	0,0327	
3 gadu rādītājs bez notikumiem ² [95 % TI]	93,4 [92,4; 94,4]	92,3 [91,2; 93,4]
Kopējā dzīvildze (OS)³		
Pacientu skaits, kuriem radies notikums (%)	80 (3,3%)	89 (3,7%)
RA [95 % TI]	0,89 [0,66; 1,21]	
p vērtība (stratificēts <i>log-rank</i> tests ¹)	0,4673	
3 gadu rādītājs bez notikumiem ² [95 % TI]	97,7 [97,0; 98,3]	97,7 [97,1; 98,3]

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

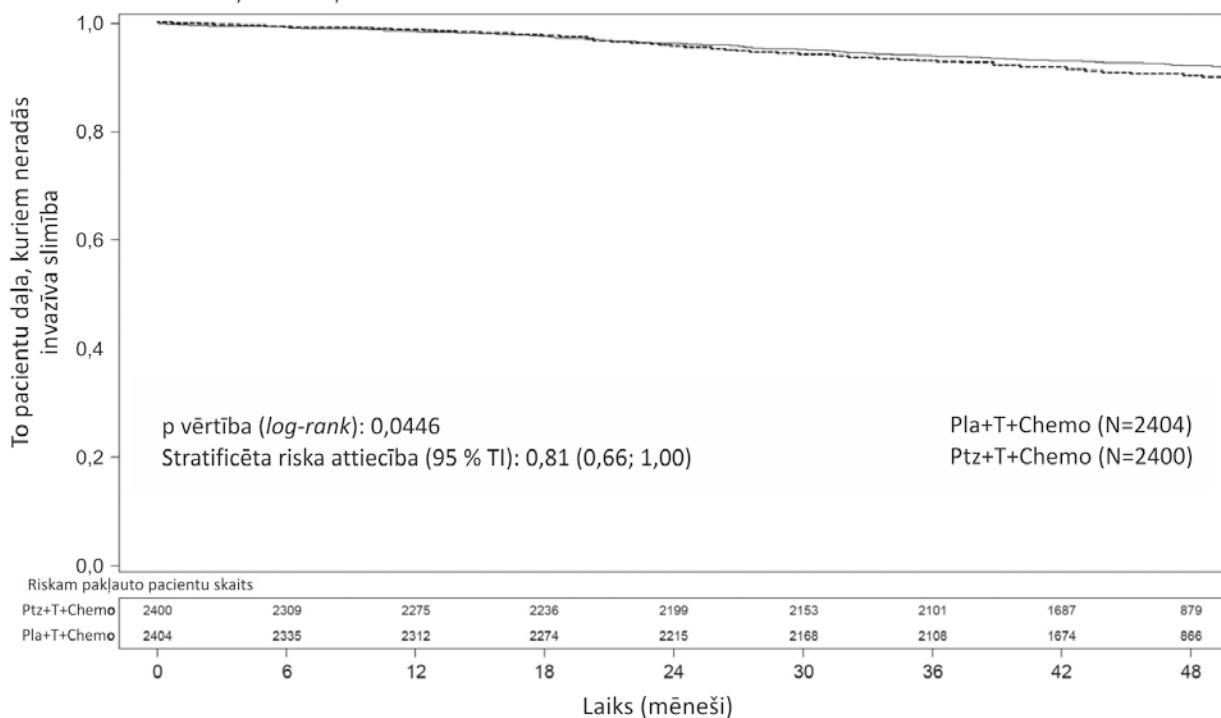
1. Visas analīzes stratificētas atbilstoši limfmezglu statusam, protokola versijai, centrālajam hormonu receptoru statusam, un adjuvantās ķīmijterapijas shēmai.

2. 3 gadu periods bez notikumiem, noteikts, veicot Kaplana-Meijera analīzi.

3. Pirmās starpanalīzes dati.

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

Laika līdz pirmajam IDFS notikumam (mēnešos) Kaplana-Meijera līkne atbilstoši terapijas shēmai un ITT populācijai
Protokols: BIG 4—11/BO25126/TOC4939G



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

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

Apakšgrupu analīzes rezultāti

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

6. tabula. Efektivitātes rezultāti apakšgrupās pēc limfmezglu statusa un hormonu receptoru statusu¹

Populācija	IDFS notikumu skaits/Kopā N (%)		Ne-stratificēta RA (95% TI)
	Perjeta + trastuzumabs + ķīmijterapija	Placebo + trastuzumabs + ķīmijterapija	
Limfmezglu statuss			
Pozitīvs	139/1503 (9,2%)	181/1502 (12,1%)	0,77 (0,62; 0,96)
Negatīvs	32/897 (3,6%)	29/902 (3,2%)	1.13 (0,68; 1,86)
Hormonu receptoru statuss			
Negatīvs	71/864 (8,2%)	91/858 (10,6%)	0,76 (0,56; 1,04)
Pozitīvs	100/1536 (6,5%)	119/1546 (7,7%)	0,86 (0,66; 1,13)

¹ Iepriekš noteiktu apakšgrupu analīze, bez korekcijām vairāku salīdzinājumu veikšanai, līdz ar to iegūtie rezultāti uzskatīti, kā aprakstoši.

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

Pacientu ziņotie iznākumi

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

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

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

Imunogenitāte

Pacientus pivotālajā CLEOPATRA pētījumā pārbaudīja vairākos laika punktos, nosakot pret Perjeta vērstas antivielas (ADA). 3,3% (13/389 pacienti) ar Perjeta ārstēto pacientu un 6,7% (25/372 pacienti) ar placebo ārstēto pacientu bija pozitīvs ADA analīzes rezultāts. Pētījumā BERENICE ADA konstatēja 4,1% (16/392) ar Perjeta ārstēto pacientu. Nevienam no šiem pacientiem neradās pārliecinoši ar ADA saistītas anafilaktiskas/paaugstinātas jutības reakcijas.

Pediātriskā populācija

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

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

Uzsūkšanās

Perjeta ievada intravenozas infūzijas veidā.

Izkliede

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

Biotransformācija

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

Eliminācija

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

Linearitāte/nelinearitāte

Pertuzumaba farmakokinētika ieteicamo devu robežās bija lineāra.

Gados vecāki pacienti

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

Nieru darbības traucējumi

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

Citas īpašas pacientu grupas

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

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

Reproduktīvās toksikoloģijas pētījumus veica ar grūsnēm makaka sugas mērķaķiem (no 19. līdz 50. gestācijas dienai (GD)), lietojot sākotnējo devu 30–150 mg/kg un pēc tam reizi divās nedēļās 10 – 100 mg/kg lielas devas. Šāds devu līmenis izraisīja klīniski nozīmīgu iedarbību, kas 2,5 – 20 reizes pārsniedza cilvēkam ieteicamo devu, pamatojoties uz C_{max} . Intravenoza pertuzumaba ievadīšana laika posmā no 19. līdz 50. GD (organogēnēzes laikā) bija embriotoksiska, laika periodā no 25. līdz 70. GD no devas atkarīgā veidā palielinot embrija/augļa bojāejas gadījumu biežumu. Embrija/augļa bojāejas sastopamība bija 33, 50 un 85 % grūsnām mērķaķu mātītēm, kuras reizi divās nedēļās ārstēja ar attiecīgi 10, 30 un 100 mg/kg lielām pertuzumaba devām (kas 2,5 - 20 reizes pārsniedz cilvēkam ieteicamo devu, pamatojoties uz C_{max}). Veicot ķeizargriezienu 100. GD, visās pertuzumaba devu grupās konstatēja oligohidramniju, samazinātu relatīvo plaušu un nieru masu un mikroskopiskus nieru hipoplāzijas pierādījumus, kas atbilst aizkavētai nieru attīstībai. Turklāt atbilstoši augļa augšanas traucējumiem oligohidramnija dēļ konstatēja arī plaušu hipoplāziju (vienam no sešiem dzīvniekiem, kas saņēma 30 mg/kg devu, un vienam no diviem dzīvniekiem, kas saņēma 100 mg/kg devu), kambaru starpsienas defektus (vienam no sešiem dzīvniekiem, kas saņēma 30 mg/kg devu), plānu kambaru sienu vienam no diviem dzīvniekiem, kas saņēma 100 mg/kg devu) un nelielus skeleta defektus (ārējus - trim no sešiem dzīvniekiem, kas saņēma 30 mg/kg devu). Par pertuzumaba ietekmi uz pēcnācējiem ziņots visās ārstētajās grupās pie līmeņa, kas 100. GD bija 29 - 40 % no līmeņa mātītes serumā.

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Ledus etiķskābe
L-histidīns
Saharoze
Polisorbāts 20
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

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

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

2 gadi.

Atšķaidīts šķīdums

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 24 stundas 30°C temperatūrā un līdz 30 dienām 2°C - 8°C temperatūrā, sargājot no gaismas.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās nelieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2°C - 8°C temperatūrā, ja atšķaidīšana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C–8°C).

Nesasadēt.

Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumu pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Flakonā (1. hidrolītiskās klases stikls) ar (butilgumijas) aizbāzni ir 14 ml šķīduma.

Iepakojumā ir 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Perjeta nesatur antibakteriālus konservantus. Tādēļ jāievēro piesardzība, lai nodrošinātu infūzijai sagatavotā šķīduma sterilitāti, un šķīdums jāsaģatavo veselības aprūpes speciālistam.

Perjeta ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

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

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

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

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

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/813/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2013. gada 4. marts.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 8. decembris.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

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

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

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

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

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

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

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

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

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

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Perjeta 420 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
pertuzumab

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

Vienā 14 ml flakonā ir 420 mg pertuzumaba koncentrācijā 30 mg/ml

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Ledus etiķskābe, L-histidīns, saharoze un polisorbāts 20.
Ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

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

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai ievadīšanai pēc atšķaidīšanas
Nesakratīt
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/13/813/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Perjeta 420 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
pertuzumab
i.v.

2. LIETOŠANAS METODE

Intravenozai ievadīšanai pēc atšķaidīšanas.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

420 mg/14 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Perjeta 420 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai pertuzumab

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Perjeta un kādam nolūkam tās lieto

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

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

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

Kā Perjeta darbojas

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

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

2. Kas Jums jāzina pirms Perjeta lietošanas

Jums nedrīkst ievadīt Perjeta šādos gadījumos

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

Ja neesat pārlicināts, konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu pirms Perjeta lietošanas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

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

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

Infūzijas izraisītas reakcijas

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

Febrila neitropēnija (mazs leikocītu skaits apvienojumā ar drudzi)

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

Caureja

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

Lietošana bērniem un pusaudžiem

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

Lietošana gados vecākiem cilvēkiem

Pacientiem vecumā no 65 gadiem, kuri tiek ārstēti ar Perjeta, ir lielāka blakusparādību rašanās iespēja, piemēram, samazināta ēstgriba, samazināts sarkano asins šūnu skaits, samazināta ķermeņa masa, nogurums, garšas zudums vai izmaiņas, vājums, nejutīgums, tirpšana vai durstoša sajūta it īpaši pēdās un kājās, un caureja, salīdzinot ar pacientiem vecumā līdz 65 gadiem.

Citas zāles un Perjeta

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

Grūtniecība un barošana ar krūti

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

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

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Nātrijs

Perjeta satur mazāk par 1 mmol nātrija katrā devā., -būtībā, tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lieto Perjeta

Šo zāļu ievadīšana

Perjeta Jums ievadīs ārsts vai medmāsa slimnīcā vai klīnikā.

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

Pirmā infūzija:

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

Visām turpmākām infūzijām, ja pirmās infūzijas panesamība bija laba:

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

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

Ja esat aizmirsis veikt Perjeta injekciju

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

Ja pārtraucat lietot Perjeta

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

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

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

Nopietnas blakusparādības

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

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

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

Citas iespējamās blakusparādības

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

- caureja;
- matu zudums;
- slikta dūša vai vemšana;
- izsitumi;
- gremošanas trakta iekaisums (piemēram, sāpīgas čūliņas mutē);
- sarkano asins šūnu skaita samazināšanās – redzama asins analīzēs;
- sāpes locītavās vai muskuļos, muskuļu vājums;
- aizcietējums;
- samazināta ēstgriba;
- garšas sajūtas zudums vai izmaiņas;
- drudzis;
- potīšu vai citu ķermeņa daļu tūska, jo organismā uzkrājas pārāk daudz ūdens;
- nespēja iemigt;
- karstuma viļņi;
- vājuma, nejutīguma, tirpšanas un durstīšanas sajūtas galvenokārt pēdās un kājās;
- deguna asiņošana;
- klepus;
- grēmas;
- sausa, niezoša vai ar pinnēm līdzīgiem izsitumiem klāta āda;

- nagu problēmas;
- rīkles iekaisums, apsārtis, iekaisis vai tekošs deguns, gripai līdzīgi simptomi un drudzis;
- pastiprināta asaru veidošanās;
- drudzis, kas ir saistīts ar bīstami mazu viena veida balto asins šūnu (neitrofilo leikocītu) skaitu;
- sāpes ķermenī, rokās, kājās un vēderā;
- elpas trūkums;
- reibonis.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

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

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

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

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

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

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Perjeta

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

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Perjeta satur

- Aktīvā viela ir pertuzumabs. Vienā flakonā ir kopumā 420 mg pertuzumaba koncentrācijā 30 mg/ml.
- Citas sastāvdaļas ir ledus etiķskābe, L-histidīns, saharoze, polisorbāts 20 un ūdens injekcijām.

Perjeta ārējais izskats un iepakojums

Perjeta ir koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai. Tas ir dzidrs vai nedaudz pārļains (opalescējošs), bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums. To piegādā stikla flakonā, kurā ir 14 ml koncentrāta.

Katrā iepakojumā ir viens flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

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