

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Perjeta 420 mg koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename 14 ml koncentrato flakone yra 420 mg pertuzumabo, tai atitinka 30 mg/ml tirpalo koncentraciją.

Praskiedus viename tirpalo mililitre bus maždaug 3,02 mg pertuzumabo pradinei ir maždaug 1,59 mg pertuzumabo palaikomajai dozei (žr. 6.6 skyrių).

Pertuzumabas yra humanizuoti IgG1 monokloniniai antikūnai, pagaminti žinduolių (kininio žiurkėno kiaušidžių) ląstelių kultūroje taikant rekombinantinės DNR technologiją.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui.

Skaidrus ar šiek tiek opalescuojantis, bespalvis ar gelsvas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ankstyvasis krūties vėžys

Perjeta yra skirtas vartoti derinyje su trastuzumabu ir chemoterapija:

- neoadjuvantiniam gydymui suaugusiems pacientams, sergantiems teigiamą HER2 rodmenį turinčiu vietiškai išplitusiu, uždegiminiu ar ankstyvosios stadijos krūties vėžiu, kai yra didelė vėžio recidyvo rizika (žr. 5.1 skyrių);
- adjuvantiniam gydymui suaugusiems pacientams, sergantiems teigiamą HER2 rodmenį turinčiu ankstyvuju krūties vėžiu, kuriems yra didelė recidyvo rizika (žr. 5.1 skyrių).

Metastazavęs krūties vėžys

Perjeta yra skirtas vartoti derinyje su trastuzumabu ir docetakseliu suaugusiems pacientams, sergantiems teigiamą HER2 rodmenį turinčiu metastazavusiu ar vietiškai atsinaujinusi nerezekuotinu krūties vėžiu, kuriems dar nėra taikyta metastazavusios ligos anti-HER2 terapija ar chemoterapija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Perjeta galima pradėti tik prižiūrint gydytojui, turinčiam priešvėžinių vaistinių preparatų skyrimo patirties. Perjeta turi lašinti anafilaksiją suvaldyti gebantis sveikatos priežiūros specialistas tokioje patalpoje, kurioje yra visos gaivinimo priemonės neatidėliotinai pagalbai teikti.

Dozavimas

Perjeta gydomų pacientų navikas privalo turėti teigiamą HER2 rodmenį, kuris apibrėžiamas kaip 3+ balų skaičius tiriant imunohistochemiškai (IHC) ir (arba) gautas santykis 2,0 ir didesnis įteisintu testu įvertinus *in situ* hibridizaciją (ISH).

Norint užtikrinti tikslius ir atkuriamus rezultatus, minėtus tyrimus privaloma atlikti specializuotoje laboratorijoje, galinčioje užtikrinti tyrimo procedūrų įteisinimą. Visą tyrimų atlikimo ir interpretavimo instrukciją rasite įteisintų HER2 nustatymo tyrimų pakuočių lapeliuose.

Rekomenduojama pradinė įsotinamoji pertuzumabo dozė yra 840 mg, sulašinama į veną per 60 minučių, po kurios kas 3 savaites skiriamos palaikomosios 420 mg dozės, sulašinamos į veną per 30 - 60 minučių. Po kiekvienos infuzijos pabaigos rekomenduojama pacientą stebėti 30 - 60 minučių. Tik praėjus šiam stebėjimo laikotarpiui galima pradėti bet kurią kitą trastuzumabo ar chemoterapijos infuziją (žr. 4.4 skyrių).

Perjeta ir trastuzumabo reikia skirti paeiliui vieną po kito, ir jų negalima maišyti tame pačiame infuzijos maišelyje. Perjeta ir trastuzumabo galima sulašinti bet kuria tvarka. Skiriant kartu su Perjeta, rekomenduojama laikytis 3 savaičių trastuzumabo dozavimo režimo, kai pastarojo vaistinio preparato skiriama kaip:

- infuzijos į veną skiriant pradinę įsotinamąją trastuzumabo 8 mg/kg kūno masės dozę, po kurios kas 3 savaites skiriant palaikomasias 6 mg/kg kūno masės dozes,
- arba
- fiksuotos dozės (600 mg) trastuzumabo injekcijos po oda kas 3 savaites, nepriklausomai nuo paciento kūno masės.

Taksano vartojantiems pacientams Perjeta ir trastuzumabo reikia paskirti prieš taksano vartojimą.

Skiriant kartu su Perjeta, galima paskirti 75 mg/m² docetakselio dozę ir vėliau ją didinti iki 100 mg/m² dozės, priklausomai nuo pasirinktos gydymo schemos ir pradinės dozės toleravimo. Kitu būdu nuo pat pradžių galima paskirti po 100 mg/m² docetakselio dozę kas 3 savaites, taip pat priklausomai nuo pasirinktos gydymo schemos. Jeigu skiriama chemoterapijos schema su karboplatina, rekomenduojama docetakselio dozė visą laiką yra 75 mg/m² (dozė nedidinama). Skiriant kartu su Perjeta adjuvantiniam gydymui, rekomenduojama paklitakselio dozė yra po 80 mg/m² kartą per savaitę 12 savaičių trukmės ciklais.

Pacientams, kuriems skiriama chemoterapijos schema su antraciklinu, Perjeta ir trastuzumabo reikia paskirti po visos antraciklino schemos vartojimo pabaigos (žr. 4.4 skyrių).

Metastazavęs krūties vėžys

Perjeta reikia skirti kartu su trastuzumabu ir docetakseliu. Gydymą Perjeta ir trastuzumabu galima tęsti iki ligos progresavimo arba iki nebesuvaldomo toksinio poveikio pasireiškimo ir tuomet, jeigu docetakselio vartojimas nutraukiamas.

Ankstyvasis krūties vėžys

Neoadjuvantiniam gydymui Perjeta reikia skirti 3-6 ciklus kartu su trastuzumabu ir chemoterapija, kaip ankstyvojo krūties vėžio baigtinio gydymo schemos dalį (žr. 5.1 skyrių).

Adjuvantiniam gydymui Perjeta reikia skirti kartu su trastuzumabu iš viso vienerių metų trukmės gydymui (iki 18 ciklų arba iki ligos recidyvo ar iki nebesuvaldomo toksinio poveikio pasireiškimo, priklausomai nuo to, kuris reiškinys įvyks pirmiau), kaip ankstyvojo krūties vėžio baigtinio gydymo schemos dalį, nepriklausomai nuo chirurginės operacijos atlikimo laiko. Gydymo schemoje turi būti įprastinė chemoterapija su antraciklinu ir (arba) taksanu. Perjeta ir trastuzumabo reikia sulašinti 1-ąją dieną, kai pradedamas pirmasis gydymo ciklas su taksanu, ir jų vartojimą tęsti net ir tuo atveju, jeigu chemoterapija nutraukiama.

Vėluojančios ar praleistos dozės

Rekomendacijos, kai vėluojama suleisti vaistinio preparato dozę arba ji praleidžiama, pateikiamos 1 lentelėje toliau.

1 lentelė. Rekomendacijos, kai vėluojama suleisti vaistinio preparato dozę arba ji praleidžiama

| Laikas tarp dviejų viena po kitos einančių infuzijų | Perjeta | Trastuzumabas | |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | i.v. | s.c. |
| < 6 savaitės | 420 mg pertuzumabo dozę reikia infuzuoti kiek įmanoma greičiau. Nelaukite iki kitos planuotos dozės skyrimo laiko. Vėliau grįžkite prie ankstesniojo suplanuoto dozavimo režimo. | 6 mg/kg kūno masės trastuzumabo dozę i.v. reikia infuzuoti kiek įmanoma greičiau. Nelaukite iki kitos planuotos dozės skyrimo laiko. Vėliau grįžkite prie ankstesniojo suplanuoto dozavimo režimo. | Fiksuotą 600 mg trastuzumabo dozę po oda reikia suleisti kiek įmanoma greičiau. Nelaukite iki kitos planuotos dozės skyrimo laiko. |
| ≥ 6 savaitės | 840 mg pradinę įsotinamąją pertuzumabo dozę reikia dar kartą paskirti 60 minučių trukmės infuzijos būdu, po kurios skiriamos palaikomosios 420 mg dozės, infuzuojamos į veną kas 3 savaites. | Reikia dar kartą paskirti pradinę įsotinamąją 8 mg/kg kūno masės trastuzumabo dozę i.v. maždaug 90 minučių trukmės infuzijos būdu, po kurios skiriamos palaikomosios 6 mg/kg dozės, infuzuojamos į veną kas 3 savaites. | |

Dozės keitimas

Perjeta ar trastuzumabo dozės mažinti nerekomenduojama. Išsami trastuzumabo vartojimo informacija pateikiama atitinkamoje Preparato charakteristikų santraukoje (PCS).

Chemoterapijos sukulto grįžtamojo kaulų čiulpų slopinimo laikotarpių metu gydymą galima tęsti, tačiau pacientus būtina kruopščiai stebėti, ar šiuo laikotarpiu jiems neatsiras neutropenijos komplikacijų. Kaip keisti docetakselio ir kitų chemoterapijai vartojamų preparatų dozes, žiūrėkite atitinkamoje PCS.

Nutraukus gydymą trastuzumabu, gydymą Perjeta taip pat reikia nutraukti.

Kairiojo skilvelio veiklos sutrikimas

Perjeta ir trastuzumabo lašinimą reikia atidėti bent 3 savaitėms, jeigu pasireiškia bet kurių stazinį širdies nepakankamumą rodančių požymių ir simptomų (nustačius simptominių širdies nepakankamumą gydymą Perjeta reikia nutraukti; daugiau informacijos pateikiama 4.4 skyriuje).

Metastazavusiu krūties vėžiu sergantiems pacientams

Prieš pradėdant gydymą pacientams nustatyta kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (KSIF) turi būti ≥ 50 %. Perjeta ir trastuzumabo lašinimą reikia atidėti bent 3 savaitėms, jeigu:

- KSIF sumažėja iki mažiau kaip 40 %;
- 40 % - 45 % dydžio KSIF yra susijusi su 10 % ar didesniu sumažėjimu nuo prieš pradėdant gydymą buvusio dydžio.

Gydymą Perjeta ir trastuzumabu galima atnaujinti, jei KSIF atsistato iki $> 45\%$ arba iki $40 - 45\%$, susijusių su mažesniu kaip 10% procentinių punktų skirtumu nuo prieš pradėdant gydymą buvusių verčių.

Ankstyvuojanti krūties vėžio sergantiems pacientams

Prieš pradėdant gydymą pacientams nustatyta KSIF turi būti $\geq 55\%$ ($\geq 50\%$ baigus chemoterapiją, kurios sudėtyje buvo antraciklino, jei tokia buvo skirta). Perjeta ir trastuzumabo lašinimą reikia atidėti bent 3 savaitėms, jeigu:

- KSIF sumažėja iki mažiau kaip 50% ir tai susiję su 10% ar didesniu sumažėjimu nuo prieš pradėdant gydymą buvusių verčių.

Gydymą Perjeta ir trastuzumabu galima atnaujinti, jei KSIF atsistato iki $\geq 50\%$ arba iki tokios reikšmės, kad skirtumas nuo prieš pradėdant gydymą buvusių verčių būtų $< 10\%$.

Senyvi pacientai

Bendrijų Perjeta veiksmingumo skirtumų tarp ≥ 65 metų ir < 65 metų amžiaus pacientų nepastebėta. Senyvių 65 metų ir vyresnių pacientų populiacijai dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie vaisto poveikį vyresniems kaip 75 metų pacientams yra nedaug. Apie Perjeta saugumo vertinimą senyviems pacientams žiūrėkite 4.8 skyriuje.

Inkstų veiklos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas, pertuzumabo dozės koreguoti nereikia. Farmakokinetikos duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas, turima nedaug, todėl dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų veiklos sutrikimas

Perjeta saugumas ir veiksmingumas pacientams, kurių kepenų veikla yra sutrikusi, neištirti. Specialių dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vaikų populiacija

Perjeta saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų neištirti. Perjeta nėra skirtas vaikų populiacijai krūties vėžio indikacijai.

Vartojimo metodas

Perjeta yra skiriamas infuzija į veną. Sušvirkšti į veną iškart (boliusu) negalima. Kaip praskiesti Perjeta prieš vartojimą žiūrėkite 6.2 ir 6.6 skyriuose.

Rekomenduojama pradinės infuzijos trukmė yra 60 minučių. Jeigu pirmoji infuzija yra toleruojama gerai, kitas infuzijas galima sulašinti per $30 - 60$ minučių (žr. 4.4 skyrių).

Reakcijos į infuziją

Jeigu pacientui atsiranda reakcija į infuziją, jos greitį galima sumažinti arba ją laikinai nutraukti (žr. 4.8 skyrių). Simptomams nuslūgus šią infuziją galima atnaujinti. Be to, simptomus palengvinti gali padėti gydymas deguonimi, beta agonistais, antihistamininiais vaistinėmis preparatais, greita skysčių infuzija į veną ir karščiavimą mažinančiais vaistinėmis preparatais.

Padidėjusio jautrumo reakcijos ar anafilaksija

Jeigu pacientui pasireiškia 4-ojo laipsnio pagal *NCI-CTCAE* reakcija (anafilaksija), bronchų spazmas ar ūminis kvėpavimo sutrikimo sindromas, infuziją reikia nedelsiant ir visam laikui nutraukti (žr. 4.4 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Kairiojo skilvelio veiklos sutrikimas (įskaitant stazinį širdies nepakankamumą)

Gydant HER2 aktyvumą blokuojančiais vaistiniais preparatais, įskaitant Perjeta, yra pastebėtas KSIF sumažėjimas. Perjeta kartu su trastuzumabu ir chemoterapija vartojusiems pacientams, lyginant su gydytaisiais trastuzumabu ir chemoterapija, simptominės kairiojo skilvelio sistolinės disfunkcijos (KSD [stazinio širdies nepakankamumo]) pasireiškimo dažnis buvo didesnis. Pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti antraciklinais arba kuriems krūtinės srityje jau buvo taikyta radioterapija, KSIF sumažėjimo pavojus gali būti didesnis. Skiriant adjuvantinį gydymą, dauguma nustatytų simptominio širdies nepakankamumo atvejų pasireiškė pacientams, kuriems buvo skirta chemoterapija su antraciklinu (žr. 4.8 skyrių).

Perjeta nėra tirtas su šių grupių pacientais: kurių KSIF rodmuo prieš pradėdant gydymą būtų $< 50\%$; sirgusiais stazinio širdies nepakankamumu (SSN); anksčiau taikyto gydymo adjuvantu trastuzumabu metu KSIF sumažėjo iki mažesnės nei 50% ; esant būklėms, kurios galėtų pabloginti kairiojo skilvelio veiklą, tokioms kaip negydoma arterinė hipertenzija, neseniai įvykęs miokardo infarktas, sunki širdies aritmija, kurią reikia gydyti, ar ankstesnio gydymo metu sukauptoji ekspozicija antraciklinais yra didesnė nei 360 mg/m^2 doksorubicino ar jo ekvivalento.

Norėdami užtikrinti, kad KSIF atitinka normos ribas, įvertinkite KSIF prieš paskirdami gydymą Perjeta ir vėliau reguliariai gydymo šiuo vaistu metu (pvz., kartą neoadjuvantinio gydymo metu ir kas 12 savaičių skiriant adjuvantinį gydymą ar gydant metastazavusiu krūties vėžiu sergančius pacientus). Jeigu KSIF reikšmės sumažėjo, kaip nurodyta 4.2 skyriuje, ir nepagerėja arba pakartotinai įvertinus KSIF toliau blogėja, reikia labai atidžiai apsvarstyti, ar nevertėtų gydymo Perjeta ir trastuzumabu nutraukti, nebent manoma, kad individuali nauda pacientui yra didesnė už minėtus pavojus.

Prieš paskiriant Perjeta kartu su antraciklinu konkrečiam pacientui reikia kruopščiai apsvarstyti keliamą riziką širdžiai ir ją palyginti su gydymo poreikiu. Remiantis HER2 veikiančių vaistinių preparatų ir antraciklinų farmakologiniu veikimu, didesnė toksinio poveikio širdžiai rizika galėtų būti tikėtina Perjeta ir antraciklinų vartojant kartu, lyginant su jų vartojimu vienas po kito.

Perjeta (kartu su trastuzumabu ir taksanu) vartojimas po epirubicino ar doksorubicino (kurie buvo daugelio gydymo schemų su antraciklinu dalimi) buvo ištirtas APHINITY ir BERENICE tyrimų metu. Tačiau turima tik nedaug saugumo duomenų apie Perjeta ir antraciklino vartojimą kartu. TRYPHAENA tyrimo metu Perjeta buvo skiriamas kartu su epirubicinu, kaip FEC (5-fluorouracilo, epirubicino, ciklofosfamido) gydymo schemas dalis (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Buvo gydomi tik tie tiriamieji, kuriems anksčiau nebuvo skirta chemoterapija, ir jiems buvo paskirta nedidelė kumuliacinė epirubicino dozė (iki 300 mg/m^2). Šio klinikinio tyrimo metu poveikio širdžiai saugumo savybės buvo panašios į nustatytus saugumo duomenis pacientams, kuriems buvo skirta tokia pat gydymo schema, tačiau kai Perjeta buvo paskirtas po FEC chemoterapijos.

Reakcijos į infuziją

Perjeta vartojimas yra susijęs su reakcijomis į infuziją, įskaitant pasireiškusių mirtį lėmusius atvejus (žr. 4.8 skyrių). Rekomenduojama pacientus atidžiai stebėti pirmosios infuzijos metu ir dar 60 minučių po jos bei kiekvienos kitos Perjeta infuzijos metu bei dar 30 - 60 minučių po jos. Jeigu pasireiškia reikšminga reakcija į infuziją, jos greitį reikia sumažinti arba infuziją laikinai nutraukti bei paskirti reikiamą gydymą. Kol požymiai ir simptomai visiškai išnyks, reikia vertinti ir kruopščiai stebėti pacientų būklę. Pacientams pasireiškus sunkioms reakcijoms į infuziją, reikia apsvarstyti vaisto vartojimo nutraukimo visam laikui klausimą. Šis klinikinis sprendimas turi būti priimtas atsižvelgiant į pasireiškusių reakcijos sunkumą ir atsaką į paskirtą nepageidaujamos reakcijos gydymą (žr. 4.2 skyrių).

Padidėjusio jautrumo reakcijos ar anafilaksija

Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl padidėjusio jautrumo reakcijų pasireiškimo. Perjeta vartojimo metu pastebėta sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant anafilaksiją ir mirtį lėmusius atvejus (žr. 4.8 skyrių). Turi būti prieinami šioms reakcijoms gydyti skirti vaistiniai preparatai ir visos gaivinimo priemonės neatidėliotinai pagalbai teikti. Pasireiškus 4-ojo laipsnio pagal NCI-CTCAE padidėjusio jautrumo reakcijai (anafilaksijai), bronchų spazmui ar ūminiam kvėpavimo distreso sindromui, gydymą Perjeta būtina nutraukti visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

Febrilinė neutropenija

Perjeta, trastuzumabo ir docetakselio deriniu gydomiems pacientams febrilinės neutropenijos pavojus yra didesnis, lyginant su placebo, trastuzumabo ir docetakselio deriniu gydomais pacientais, ypač pirmųjų trijų gydymo ciklų metu (žr. 4.8 skyrių). Su metastazavusiu krūties vėžiu sergančiais pacientais atlikto klinikinio tyrimo CLEOPATRA metu nustatyta, kad Perjeta gydytų ir placebo vartojusių pacientų mažiausio neutrofilų skaičiaus duomenys buvo panašūs. Didesnis febrilinės neutropenijos dažnis Perjeta gydytų pacientų grupėje buvo susijęs su dažnesniu šių pacientų mukozitu ir viduriavimu. Reikia apsvarstyti, ar nevertėtų mukozito ir viduriavimo simptomų gydyti. Febrilinės neutropenijos reiškinį po gydymo docetakseliu nutraukimo nebebūdavo stebima.

Viduriavimas

Vartojant Perjeta gali pasireikšti sunkus viduriavimas. Viduriavimas dažniausiai pasireiškia vaisto skiriant kartu su chemoterapijos schema su taksanu. Senyviems pacientams (≥ 65 metų) viduriavimo pasireiškimo rizika yra didesnė nei jaunesniems pacientams (< 65 metų). Pasireiškusį viduriavimą reikia gydyti pagal įprastinę praktiką ir rekomendacijas. Reikia apsvarstyti kuo ankstesnio loperamido, skysčių ir elektrolitų papildų skyrimo galimybę, ypatingai senyviems pacientams, o taip pat pasireiškus stipriam ar užsitęsusiam viduriavimui. Jeigu paciento būklė negerėja, apsvarstyti laikino pertuzumabo vartojimo nutraukimo galimybę. Kai viduriavimas tampa kontroliuojamu, gydymą pertuzumabu galima atnaujinti.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Atsitiktinių imčių pagrindinio su metastazavusiu krūties vėžiu sergančiais pacientais atlikto klinikinio tyrimo CLEOPATRA metu papildomame tyrime su 37 pacientais tarp pertuzumabo ir trastuzumabo bei tarp pertuzumabo ir docetakselio farmakokinetinės (FK) sąveikos nepastebėta. Be to, populiacijų FK analize vaistų sąveikos tarp pertuzumabo ir trastuzumabo arba tarp pertuzumabo ir docetakselio įrodymų nenustatyta. Šios vaistų sąveikos nebuvimą patvirtino ir farmakokinetikos duomenys, gauti atlikus NEOSPHERE ir APHINITY tyrimus.

Pertuzumabo poveikis kartu skiriamų citotoksinių vaistinių preparatų docetakselio, paklitakselio, gemcitabino, kapecitabino, karboplatinos ir erlotinibo FK buvo įvertintas penkių tyrimų metu. Kokios

nors FK sąveikos tarp pertuzumabo ir kurio nors iš minėtų vaistinių preparatų įrodymų nenustatyta. Pertuzumabo FK šiuose tyrimuose ir vienos vaistinės medžiagos tyrimuose buvo panaši.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Kontracepcija

Vaisingos moterys privalo naudotis veiksmingomis kontracepcijos priemonėmis gydymo pertuzumabu laikotarpiu bei dar 6 mėnesius po paskutiniosios Perjeta dozės.

Nėštumas

Apie pertuzumabo vartojimą nėštumo metu duomenų yra nedaug.

Tyrimai su gyvūnais parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Nėščioms ir kontracepcijos priemonėmis nesinaudojančioms vaisingoms moterims Perjeta skirti nerekomenduojama.

Žindymas

Kadangi žmogaus IgG išsiskiria į moters pieną, o galimas absorbuotas kiekis ir žalingas poveikis kūdikiui nėra žinomi, todėl sprendimą, ar žindymą, ar gydymą nutraukti, reikia priimti atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir į gydymo Perjeta naudą moteriai (žr. 5.2 skyrių).

Vaisingumas

Specifinių pertuzumabo poveikio vaisingumui tyrimų su gyvūnais nėra atlikta. Kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų su *cynomolgus* genties beždžionėmis metu nebuvo galima padaryti jokių tikslių išvadų dėl nepageidaujamo vaistinio preparato poveikio patinų reprodukcijos organams. Nepageidajamų pertuzumabo reakcijų vaistinio preparato skiriant lytiškai subrendusioms *cynomolgus* genties beždžionių patelėms nepastebėta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Remiantis pastebėtomis nepageidajamomis reakcijomis, Perjeta gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Gydymo Perjeta metu gali pasireikšti galvos svaigimas (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems atsirado reakcijų į infuziją, reikia patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol šie simptomai išnyks.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Perjeta saugumas yra vertintas daugiau kaip 6 000 pacientų, dalyvavusių I, II ir III fazės klinikiniuose tyrimuose, atliktuose su įvairiais piktybiniais navikais sirgusiais ir dažniausia Perjeta kartu su kitais priešvėžiniais vaistiniais preparatais gydytais pacientais. Tarp šių klinikinių tyrimų buvo pagrindžiantieji tyrimai CLEOPATRA (n = 808), NEOSPHERE (n = 417), TRYPHAENA (n = 225) ir APHINITY (n = 4 804) [apibendrinti duomenys pateikti 2 lentelėje]. Perjeta saugumo duomenys visuose tyrimuose iš esmės buvo panašūs, tačiau dažniausių nepageidajamų reakcijų (NRV) pasireiškimo dažnis ir pobūdis skyrėsi priklausomai nuo to, ar Perjeta buvo skiriamas monoterapijai ar kartu su kitais priešvėžiniais preparatais.

Nepageidajamų reakcijų santrauka lentelėje

2 lentelėje apibendrinti duomenys apie Perjeta vartojusiųjų grupėse pasireiškusias NRV toliau nurodytų pagrindžiančiųjų klinikinių tyrimų metu:

- CLEOPATRA tyrimo metu, kai Perjeta buvo skiriamas kartu su docetakseliu ir trastuzumabu metastazavusiu krūties vėžiu sergantiems pacientams (n = 453);

- NEOSPHERE (n = 309) bei TRYPHAENA (n = 218) tyrimų metu, kai Perjeta buvo skiriamas neoadjuvantiniam gydymui kartu su trastuzumabu ir chemoterapija vietiškai išplitusiu, uždegiminiu ar ankstyvuoju krūties vėžiu sergantiems pacientams;
- APHINITY tyrimo metu, kai Perjeta buvo skiriamas adjuvantiniam gydymui kartu su trastuzumabu ir chemoterapija, kurios sudėtyje buvo taksanas ir buvo antraciklinas arba pastarojo nebuvo, ankstyvuoju krūties vėžiu sergantiems pacientams (n = 2 364).

Be to, 2 lentelėje yra pateiktos ir po vaistinio preparato registracijos pastebėtos NRV. Kadangi šių tyrimų metu Perjeta buvo vartojamas kartu su trastuzumabu ir chemoterapija, nepageidaujamo reiškinio priežastinį ryšį su tam tikru vaistiniu preparatu yra sunku išsiaiškinti.

Nepageidaujamos reakcijos suskirstytos į grupes pagal MedDRA dažnio apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio ir OSK grupėje NRV yra išvardintos mažėjančio sunkumo tvarka.

Remiantis šiais apibendrintais duomenimis, dažniausios NRV ($\geq 30\%$ dažnio) buvo viduriavimas, nuplikimas, pykinimas, nuovargis, neutropenija ir vėmimas. Dažniausios ($\geq 10\%$ dažnio) 3-4-ojo laipsnio NRV pagal *NCI-CTCAE* klasifikaciją buvo neutropenija ir febrilinė neutropenija.

2 lentelė. Perjeta vartojusiems pacientams pasireiškusių klinikinių tyrimų metu[^] ir po vaistinio preparato registracijos[†] NRV santrauka

| Organų sistemų klasė | <i>Labai dažnas</i> | <i>Dažnas</i> | <i>Nedažnas</i> | <i>Retas</i> |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Infekcijos ir infestacijos | Nazofaringitas | Paronichija Viršutinių kvėpavimo takų infekcija | | |
| Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai | Febrilinė neutropenija* Neutropenija Leukopenija Anemija | | | |
| Imuninės sistemos sutrikimai | Reakcija į infuziją [°] , * | Padidėjusio jautrumo reakcija [°] , * Padidėjusio jautrumo į vaistinį preparatą reakcija [°] , * | Anafilaksinė reakcija [°] , * | Citokinių atpalaidavimo sindromas ^{°°} |
| Metabolizmo ir mitybos sutrikimai | Apetito sumažėjimas | | | Naviko irimo sindromas [†] |
| Psichikos sutrikimai | Nemiga | | | |
| Nervų sistemos sutrikimai | Periferinė neuropatija Galvos skausmas Skonio sutrikimas Periferinė sensorinė neuropatija Svaigulys Parestezijos | | | |
| Akių sutrikimai | Sustiprėjęs ašarojimas | | | |
| Širdies sutrikimai | | Kairiojo skilvelio veiklos sutrikimas** | Stazinis širdies nepakankamumas** | |
| Kraujagyslių sutrikimai | Kraujo priplūdimas į veidą | | | |
| Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai | Kosulys Kraujavimas iš nosies Dusulys | | Intersticinė plaučių liga Skysčių susikaupimas pleuros ertmėje | |

| Organų sistemų klasė | <i>Labai dažnas</i> | <i>Dažnas</i> | <i>Nedažnas</i> | <i>Retas</i> |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------|--------------|
| Virškinimo trakto sutrikimai | Viduriavimas Vėmimas Stomatitas Pykinimas Vidurių užkietėjimas Nevirškinimas Pilvo skausmas | | | |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Nuplikimas Išbėrimas Nagų sutrikimas Niežulys Odos sausmė | | | |
| Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai | Raumenų skausmas Sąnarių skausmas Galūnių skausmas | | | |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Gleivinių uždegimas Periferinė edema Karščiavimas Nuovargis Astenija | Šaltkrėtis Skausmas Edema | | |

[^] 2 lentelėje nurodyti apibendrinti viso gydymo laikotarpio duomenys, gauti CLEOPATRA tyrimo metu (duomenų analizės data 2014 m. vasario 11 d.; gydymo Perjeta ciklų skaičiaus mediana buvo 24); ir neoadjuvantinio gydymo laikotarpio duomenys, gauti NEOSPHERE tyrimo (Perjeta skyrimo ciklų skaičiaus mediana buvo 4, visose tiriamosiose grupėse) bei TRYPHAENA tyrimo (Perjeta gydymo ciklų skaičiaus mediana buvo 3–6, visose tiriamosiose grupėse) metu, o taip pat gydymo laikotarpiu APHINITY tyrimo metu (Perjeta gydymo ciklų skaičiaus mediana buvo 18).

* Pranešta apie mirtį nulėmusias NRV.

** Visu gydymo laikotarpiu visuose 4 tyrimuose. Kairiojo skilvelio veiklos sutrikimo ir stazinio širdies nepakankamumo pasireiškimo dažniai atspindi tuos pirmaeilius MedDRA klasifikacijos terminus, kurie buvo pranešti atskirų tyrimų metu.

° Padidėjusio jautrumo ar anafilaksinė reakcija yra grindžiama terminų grupe.

°° Reakcija į infuziją apima skirtingų reiškinių, įvykusių per tam tikrą laikotarpį, terminus. Žiūrėkite žemiau esantį poskyrį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.

† Po vaistinio preparato registracijos pastebėtos NRV.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kairiojo skilvelio veiklos sutrikimas (kairiojo skilvelio disfunkcija – KSD)

Su metastazavusiu krūties vėžiu sergančiais pacientais atlikto pagrindinio klinikinio tyrimo CLEOPATRA duomenimis, tiriamųjų vaistinių preparatų vartojimo metu KSD pasireiškimo dažnis buvo didesnis placebo vartojusiųjų grupėje nei Perjeta vartojusiems pacientams (atitinkamai, 8,6 % ir 6,6 %). Simptomus sukeliančios KSD pasireiškimo dažnis taip pat buvo mažesnis Perjeta vartojusiųjų grupėje (1,8 % placebo grupėje lyginant su 1,5 % Perjeta vartojusiųjų grupėje) (žr. 4.4 skyrių).

NEOSPHERE tyrimo duomenimis, kai pacientams neoadjuvantiniam gydymui buvo skirti 4 Perjeta ciklai, KSD pasireiškimo dažnis (visu tiriamųjų vaistinių preparatų vartojimo laikotarpiu) buvo didesnis Perjeta, trastuzumabo ir docetakselio vartojusiųjų grupėje (7,5 %), lyginant su vartojusiais trastuzumabo ir docetakselio (1,9 %). Perjeta ir trastuzumabo vartojusiųjų grupėje buvo nustatytas vienas simptomus sukeliančios KSD pasireiškimo atvejis.

Neoadjuvantinio gydymo TRYPHAENA tyrimo duomenimis, KSD pasireiškimo dažnis (visu tiriamųjų vaistinių preparatų vartojimo laikotarpiu) buvo 8,3 % toje grupėje, kurios pacientams buvo skiriamas Perjeta kartu su trastuzumabu ir FEC (5-fluorouracilo, epirubicino, ciklofosfamido), o vėliau skiriamas Perjeta kartu su trastuzumabu ir docetakseliu; 9,3 % toje grupėje, kurios pacientams po FEC buvo skiriamas Perjeta kartu su trastuzumabu ir docetakseliu; bei 6,6 % toje grupėje, kurios pacientams buvo skiriamas Perjeta kartu su TCH (docetakselio, karboplatinės ir trastuzumabo). Simptomus sukeliančios KSD (stazinio širdies nepakankamumo) pasireiškimo dažnis buvo 1,3 % toje grupėje, kurios pacientams po FEC buvo skiriamas Perjeta kartu su trastuzumabu ir docetakseliu

(neįtraukiant vieno paciento, kuriam KSD simptomų pasireiškė gydymo FEC metu iki paskiriant Perjeta kartu su trastuzumabu ir docetakseliu), bei taip pat 1,3 % toje grupėje, kurios pacientams buvo skiriamas Perjeta kartu su TCH. Kitoje grupėje, kurios pacientams buvo skiriamas Perjeta kartu su trastuzumabu ir FEC, o vėliau skiriamas Perjeta kartu su trastuzumabu ir docetakseliu, nė vienam pacientui nepasireiškė simptomus sukėliantį KSD.

Atliekant BERENICE tyrimą neoadjuvantinio gydymo laikotarpiu nustatytas III/IV klasių pagal NYHA klasifikaciją simptomų sukėlusios KSD (stazinio širdies nepakankamumo pagal *NCI-CTCAE v.4*) pasireiškimo dažnis buvo 1,5 % toje pacientų grupėje, kuriems buvo skirtas gydymas dažnesnių dozių dokсорubicino ir ciklofosfamido deriniu (AC) ir vėliau Perjeta kartu su trastuzumabu bei paklitakseliu; tuo tarpu nė vienam pacientui (0 %) nepasireiškė simptomų sukėlusios KSD toje grupėje, kurioje buvo skiriamas gydymas FEC ir vėliau Perjeta kartu su trastuzumabu bei docetakseliu. Simptomų nesukėlusios KSD (išstūmimo frakcijos sumažėjimo pagal *NCI-CTCAE v.4*) pasireiškimo dažnis buvo 7 % toje pacientų grupėje, kuriems buvo skirtas gydymas dažnesnių dozių AC ir vėliau Perjeta kartu su trastuzumabu bei paklitakseliu, ir 3,5 % toje grupėje, kurioje buvo skiriamas gydymas FEC ir vėliau Perjeta kartu su trastuzumabu bei docetakseliu.

APHINITY tyrimo duomenimis, simptominio širdies nepakankamumo (III ar IV klasių pagal NYHA klasifikaciją), kai KSIF sumažėjo bent 10 % nuo pradinių verčių ir iki < 50 % reikšmės, pasireiškimo dažnis buvo < 1 % (0,8 % Perjeta vartojusių pacientų, lyginant su 0,4 % placebo grupės pacientų). Iš tų pacientų, kuriems pasireiškė simptominis širdies nepakankamumas, duomenų analizės metu 62,5 % Perjeta vartojusių pacientų ir 66,7 % placebo grupės pacientų šis sutrikimas išnyko (tai buvo apibrėžiama kaip 2 paeilui atliktų vertinimų metu nustatytos KSIF reikšmės virš 50 %). Dauguma šių atvejų nustatyta antraciklino vartojusiems pacientams. Asimptominis ar tik nesunkių simptomų sukėlęs (II klasės pagal NYHA klasifikaciją) KSIF sumažėjimas bent 10 % nuo pradinių verčių ir iki < 50 % reikšmės nustatytas 2,7 % Perjeta vartojusių pacientų ir 2,9 % placebo grupės pacientų; o tarp jų duomenų analizės metu 84,4 % Perjeta vartojusių pacientų ir 87,0 % placebo grupės pacientų šis sutrikimas išnyko.

Reakcijos į infuziją

Pagrindžiančiųjų klinikinių tyrimų metu reakcija į infuziją buvo apibrėžta kaip bet koks reiškinys, apibūdintas kaip padidėjęs jautrumas, anafilaksinė reakcija, ūminė reakcija į infuziją ar citokinų atpalaidavimo sindromas, atsirandantis infuzijos metu arba infuzijos atlikimo dieną. Pagrindinio klinikinio tyrimo CLEOPATRA metu pradinė Perjeta dozė buvo lašinama vieną dieną prieš trastuzumabo ir docetakselio infuzijas, kad būtų galima iširti su Perjeta vartojimu susijusias reakcijas. Pirmąją dieną, kurią būdavo lašinamas tik Perjeta, bendrasis reakcijų į infuziją dažnis placebo grupėje buvo 9,8 %, Perjeta gydytųjų grupėje – 13,2 %, o dauguma reakcijų į infuziją buvo lengvos ar vidutinio sunkumo. Dažniausios ($\geq 1,0$ %) reakcijos į infuziją Perjeta gydytųjų grupėje buvo karščiavimas, šaltkrėtis, nuovargis, galvos skausmas, silpnumas, padidėjęs jautrumas ir vėmimas.

Antrojo ciklo metu, kuomet visi vaistiniai preparatai būdavo sulašinami tą pačią dieną, dažniausios ($\geq 1,0$ %) reakcijos į infuziją Perjeta gydytųjų grupėje buvo nuovargis, disgeuzija, padidėjęs jautrumas vaistui, raumenų skausmas ir vėmimas (žr. 4.4 skyrių).

Neoadjuvantinio gydymo ir adjuvantinio gydymo klinikinių tyrimų metu visais ciklais Perjeta buvo skiriamas tą pačią dieną kaip ir kiti tiriamieji vaistiniai preparatai. Reakcijos į infuziją pasireiškė 18,6-25,0 % pacientų pirmąją Perjeta vartojimo (kartu su trastuzumabu ir chemoterapija) dieną. Reiškinių pobūdis ir sunkumas buvo panašūs kaip ir nustatytieji CLEOPATRA tyrimo metu tų ciklų metu, kai Perjeta buvo skiriamas tą pačią dieną kartu su docetakseliu ir trastuzumabu, o daugelis reakcijų buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo.

Padidėjusio jautrumo reakcijos ar anafilaksija

Su metastazavusiu krūties vėžiu sergančiais pacientais atlikto pagrindinio klinikinio tyrimo CLEOPATRA metu bendrasis tyrėjų praneštų padidėjusio jautrumo ar anafilaksijos reiškinių dažnis visu gydymo laikotarpiu placebo grupėje buvo 9,3 %, Perjeta gydytųjų grupėje – 11,3 %, iš kurių atitinkamai 2,5 % ir 2,0 % buvo 3-4-ojo laipsnio pagal *NCI-CTCAE*. Apibendrinant, 2 placebo grupės

pacientai ir 4 Perjeta gydytųjų grupės pacientai patyrė reiškinį, tyrėjo apibūdintus kaip anafilaksija (žr. 4.4 skyrių).

Apskritai, dauguma padidėjusio jautrumo reakcijų buvo lengvos ar vidutinio sunkumo ir gydymo metu išnykdavo. Remiantis padarytais tiriamojo gydymo keitimais, dauguma reakcijų buvo įvertintos kaip antrinės į docetakselio infuzijas.

Neoadjuvantinio gydymo ir adjuvantinio gydymo klinikinių tyrimų metu pasireiškusių padidėjusio jautrumo ar anafilaksijos reiškinų pobūdis buvo panašus į stebėtuosius CLEOPATRA tyrimo metu. NEOSPHERE tyrimo duomenimis, dviem pacientams Perjeta ir docetakselio vartojusiųjų grupėje pasireiškė anafilaksija. Tiek TRYPHAENA tyrimo, tiek ir APHINITY tyrimo duomenimis, bendrasis padidėjusio jautrumo ar anafilaksijos reiškinų dažnis buvo didžiausias Perjeta ir TCH vartojusiųjų grupėje (atitinkamai 13,2 % ir 7,6 %), iš kurių atitinkamai 2,6 % ir 1,3 % atvejų buvo 3-4-ojo laipsnio pagal *NCI-CTCAE*.

Febrilinė neutropenija

Daugumai abiejų pagrindinio klinikinio tyrimo CLEOPATRA gydymo grupių pacientų pasireiškė bent vienas leukopenijos reiškinys (63,0 % Perjeta gydytųjų grupės ir 58,3 % placebo grupės pacientų), kurių dauguma buvo neutropenijos reiškiniai (žr. 4.4 skyrių). Febrilinė neutropenija pasireiškė 13,7 % Perjeta gydytųjų ir 7,6 % placebo grupės pacientų. Abiejose gydymo grupėse pacientų, kuriems pasireiškė febrilinė neutropenija, dalis pirmajame gydymo cikle buvo didžiausia ir po to palaipsniui mažėjo. Didesnis febrilios neutropenijos dažnis abiejose gydymo grupėse buvo stebėtas azijiečių rasės pacientams, lyginant su kitų rasių ir kitų geografinių regionų pacientais. Azijiečiams febrilinės neutropenijos dažnis Perjeta gydytųjų grupėje (25,8 %) buvo didesnis, lyginant su placebo grupe (11,3 %).

NEOSPHERE tyrimo duomenimis, 8,4 % pacientų, kuriems buvo skiriamas neoadjuvantinis gydymas Perjeta, trastuzumabo ir docetakselio deriniu, pasireiškė febrilinė neutropenija, lyginant su 7,5 % pacientų, vartojusių trastuzumabo ir docetakselio. TRYPHAENA tyrimo duomenimis, febrilinė neutropenija pasireiškė 17,1 % pacientų, kuriems buvo skiriamas neoadjuvantinis gydymas Perjeta + TCH, bei 9,3 % pacientų, kuriems po FEC buvo skiriamas neoadjuvantinis gydymas Perjeta, trastuzumabu ir docetakseliu. TRYPHAENA tyrimo metu febrilinės neutropenijos pasireiškimo dažnis buvo didesnis pacientams, kuriems buvo skirti šeši gydymo Perjeta ciklai, lyginant su tais pacientais, kuriems buvo skirti trys Perjeta ciklai, nepriklausomai nuo kartu skirtos chemoterapijos. Kaip ir CLEOPATRA tyrimo metu, abiejų neoadjuvantinio gydymo klinikinių tyrimų duomenimis, didesnis neutropenijos ir febrilinės neutropenijos dažnis buvo stebėtas azijiečių rasės pacientams, lyginant su kitais pacientais. NEOSPHERE tyrimo duomenimis, 8,3 % azijiečių rasės pacientų, kuriems buvo skirtas neoadjuvantinis gydymas Perjeta, trastuzumabo ir docetakselio deriniu, pasireiškė febrilinė neutropenija, lyginant su 4,0 % azijiečių rasės pacientų, kuriems buvo skirtas neoadjuvantinis gydymas trastuzumabu ir docetakseliu.

APHINITY tyrimo duomenimis, febrilinė neutropenija pasireiškė 12,1 % Perjeta vartojusių pacientų ir 11,1 % placebo grupės pacientų. Kaip ir CLEOPATRA, TRYPHAENA bei NEOSPHERE tyrimų metu, taip ir APHINITY tyrimo metu, febrilinės neutropenijos atvejų dažniau pastebėta Perjeta vartojusiems azijiečių rasės pacientams nei kitų rasių pacientams (15,9 % Perjeta vartojusių pacientų ir 9,9 % placebo grupės pacientų).

Viduriavimas

Su metastazavusiu krūties vėžiu sergančiais pacientais atlikto pagrindinio tyrimo CLEOPATRA metu viduriavo 68,4 % Perjeta gydytųjų grupės ir 48,7 % placebo grupės pacientų (žr. 4.4 skyrių). Dauguma reiškinų buvo lengvi ar vidutinio sunkumo bei pasireiškė kelių pirmųjų gydymo ciklų metu. 3-4-jo laipsnio pagal *NCI-CTCAE* viduriavimas nustatytas 9,3 % Perjeta gydytųjų grupės pacientų, lyginant su 5,1 % placebo grupės pacientų. Ilgiausio epizodo trukmės mediana Perjeta gydytųjų pacientų grupėje buvo 18 parų, o placebo grupėje - 8 paros. Viduriavimo reiškiniai buvo veiksmingai suvaldyti vaistinėmis preparatais nuo viduriavimo.

NEOSPHERE tyrimo duomenimis, viduriavimas pasireiškė 45,8 % pacientų, kuriems buvo skirtas neoadjuvantinis gydymas Perjeta, trastuzumabo ir docetakselio deriniu, lyginant su 33,6 % pacientų, kuriems buvo skirta trastuzumabo ir docetakselio. TRYPHAENA tyrimo duomenimis, viduriavimas pasireiškė 72,3 % pacientų, kuriems buvo skirtas neoadjuvantinis gydymas Perjeta+TCH, bei 61,4 % pacientų, kuriems po FEC buvo skirtas neoadjuvantinis gydymas Perjeta, trastuzumabu ir docetakseliu. Abiejų tyrimų metu daugelis nepageidaujamų reiškinių buvo nesunkūs ar vidutinio sunkumo.

APHINITY tyrimo duomenimis, viduriavimo atvejų dažniau nustatyta Perjeta vartojusiųjų grupėje (71,2 %) nei placebo grupėje (45,2 %). ≥ 3 -iojo laipsnio viduriavimo atvejų pasireiškė 9,8 % pacientų Perjeta vartojusiųjų grupėje, lyginant su 3,7 % dažniu placebo grupėje. Dauguma pasireiškusių atvejų buvo 1-ojo arba 2-ojo sunkumo laipsnių. Didžiausias viduriavimo atvejų (visų sunkumo laipsnių) pasireiškimo dažnis nustatytas tikslinio gydymo + chemoterapijos su taksanu laikotarpiu (61,4 % pacientų Perjeta vartojusiųjų grupėje, lyginant su 33,8 % dažniu pacientams placebo grupėje). Viduriavimo dažnis buvo žymiai mažesnis nutraukus chemoterapijos skyrimą, kai šių reiškinių pasireiškė 18,1 % pacientų Perjeta vartojusiųjų grupėje, lyginant su 9,2 % pacientų placebo grupėje, tikslinio gydymo laikotarpiu po chemoterapijos nutraukimo.

Bėrimas

Su metastazavusiu krūties vėžiu sergančiais pacientais atlikto pagrindinio tyrimo CLEOPATRA metu bėrimas pasireiškė 51,7 % Perjeta gydytųjų grupės pacientų, lyginant su 38,9 % placebo grupės pacientų. Dauguma reiškinių buvo 1-ojo ar 2-ojo sunkumo laipsnio, pasireiškė pirmųjų dviejų ciklų metu bei reagavo į įprastą gydymą, tokį kaip vietiškais vartojami ar geriamieji preparatai nuo aknės.

NEOSPHERE tyrimo duomenimis, bėrimas pasireiškė 40,2 % pacientų, kuriems buvo skirtas neoadjuvantinis gydymas Perjeta, trastuzumabo ir docetakselio deriniu, lyginant su 29,0 % pacientų, kuriems buvo skirta trastuzumabo ir docetakselio. TRYPHAENA tyrimo duomenimis, bėrimas pasireiškė 36,8 % pacientų, kuriems buvo skirtas neoadjuvantinis gydymas Perjeta+TCH, bei 20,0 % pacientų, kuriems po FEC buvo skirtas neoadjuvantinis gydymas Perjeta, trastuzumabu ir docetakseliu. Bėrimo pasireiškimo dažnis buvo didesnis pacientams, kuriems buvo skirti šeši gydymo Perjeta ciklai, lyginant su tais pacientais, kuriems buvo skirti trys Perjeta ciklai, nepriklausomai nuo kartu skirtos chemoterapijos.

APHINITY tyrimo duomenimis, nepageidaujamų išbėrimo atvejų pasireiškė 25,8 % pacientų Perjeta vartojusiųjų grupėje, lyginant su 20,3 % dažniu pacientams placebo grupėje. Dauguma išbėrimo atvejų buvo 1-ojo arba 2-ojo laipsnių.

Laboratoriniai nuokrypiai

Su metastazavusiu krūties vėžiu sergančiais pacientais atlikto pagrindinio tyrimo CLEOPATRA metu 3-4-ojo laipsnio pagal *NCI-CTCAE* (3 versija) neutropenijos dažnis tarp abiejų gydymo grupių išlaikė pusiausvyrą (86,3 % Perjeta gydytųjų pacientų grupėje ir 86,6 % placebo grupės pacientų, tarp jų atitinkamai 60,7 % ir 64,8 % nustatyta 4-ojo laipsnio neutropenija).

NEOSPHERE tyrimo duomenimis, 3-4-ojo laipsnio neutropenijos pagal *NCI-CTCAE v.3* pasireiškimo dažnis buvo 74,5 % pacientams, kuriems buvo skirtas neoadjuvantinis gydymas Perjeta, trastuzumabo ir docetakselio deriniu, lyginant su 84,5 % dažniu pacientams, kuriems buvo skirta trastuzumabo ir docetakselio, įskaitant, atitinkamai, 50,9 % ir 60,2 % 4-ojo laipsnio neutropenijos atvejus. TRYPHAENA tyrimo duomenimis, 3-4-ojo laipsnio neutropenijos pagal *NCI-CTCAE v.3* pasireiškimo dažnis buvo 85,3 % pacientams, kuriems buvo skirtas neoadjuvantinis gydymas Perjeta+TCH, bei 77,0 % pacientams, kuriems po FEC buvo skirtas neoadjuvantinis gydymas Perjeta, trastuzumabu ir docetakseliu, įskaitant, atitinkamai, 66,7 % ir 59,5 % 4-ojo laipsnio neutropenijos atvejus.

APHINITY tyrimo duomenimis, 3-4-ojo laipsnio neutropenijos pagal *NCI-CTCAE v.4* pasireiškimo dažnis buvo 40,6 % pacientams, kuriems buvo skirti Perjeta, trastuzumabas ir chemoterapija, lyginant su 39,1 % dažniu pacientams, kuriems buvo skirti placebo, trastuzumabas ir chemoterapija, įskaitant atitinkamai 28,3 % ir 26,5 % 4-ojo laipsnio neutropenijos atvejų dažnį.

Senyvi pacientai

Toliau nurodytų visų sunkumo laipsnių nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo dažnis buvo bent 5 % didesnis ≥ 65 metų pacientams, lyginant su < 65 metų amžiaus pacientais: sumažėjęs apetitas, anemija, sumažėjęs kūno svoris, astenija, skonio sutrikimas, periferinė neuropatija, hipomagnezemija ir viduriavimas. Duomenų vyresniems kaip 75 metų pacientams yra nedaug.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Didžiausia toleruojama pertuzumabo dozė nenustatyta. Klinikinių tyrimų metu didesnės kaip 25 mg/kg (1727 mg) vienkartinės dozės netirtos.

Perdozavusius pacientus būtina atidžiai stebėti, ar neatsiras nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų, bei pradėti atitinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistai, monokloniniai antikūnai. ATC kodas – L01FD02.

Veikimo mechanizmas

Pertuzumabas yra rekombinantinis humanizuotas monokloninis antikūnas, kuris specifiskai jungiasi prie taikinio, kuris yra ląstelės išorėje esantis žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriaus 2 baltymo (HER2) dimerizacijos domeną (subdomenas II), ir todėl blokuoja nuo ligando priklausomą HER2 heterodimerizaciją su kitais HER šeimos receptoriais, tarp jų EGFR, HER3 ir HER4. Dėl to pertuzumabas slopina ligando inicijuotą signalo perdavimą ląstelės viduje dviem pagrindiniais signalo perdavimo būdais, būtent per mitogenų aktyvuojamąją proteinkinazę (MAP) bei fosfoinozitud 3-kinazę (PI3K). Šių signalo perdavimo kelių slopinimas gali sąlygoti, atitinkamai, ląstelės augimo sustabdymą ir apoptozę. Be to, pertuzumabas yra nuo antikūnų priklausomo ląstelinio citotoksiškumo (angl. ADCC) mediatorius.

Nors pertuzumabas ir vienas slopina žmogaus naviko ląstelių proliferaciją, pertuzumabas ir trastuzumabas reikšmingai sustiprina vienas kito priešnavikinį veiksmingumą didele HER2 raiška pasižyminčiuose ksenotransplantato modeliuose.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Perjeta veiksmingumą gydant teigiamą HER2 rodmenį turintį krūties vėžį pagrindžia duomenys, gauti metastazavusio krūties vėžio gydymo III fazės klinikinio tyrimo randomizacijos fazės metu bei vienos šakos II fazės tyrimo metu, dviejų atsitiktinių imčių II fazės ankstyvojo krūties vėžio neoadjuvantinio gydymo klinikinių tyrimų (vienas iš jų buvo kontroliuojamasis), neatsitiktinių imčių II fazės neoadjuvantinio gydymo tyrimo metu, o taip pat atsitiktinių imčių III fazės adjuvantinio gydymo tyrimo metu.

Per stipri HER2 rodmens ekspresija buvo nustatyta centralizuotoje laboratorijoje ir ji buvo apibrėžiama kaip IHC tyrimo 3+ balų skaičius arba kaip ISH tyrimo metu nustatytas amplifikacijos santykis $\geq 2,0$, kaip aprašyta toliau nurodytuose klinikiniuose tyrimuose.

Metastazavęs krūties vėžys

Perjeta, trastuzumabo ir docetakselio derinys

CLEOPATRA (WO20698) yra daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuotas III fazės klinikinis tyrimas, atliktas su 808 pacientais, sirgusiais teigiamą HER2 rodmenį turinčiu metastazavusiu ar lokaliai pasikartojusiu nerezekuotinu krūties vėžiu. Kliniškai svarbių širdies ligų rizikos veiksnių turėję pacientai į tyrimą nebuvo įtraukti (žr. 4.4 skyrių). Apie Perjeta veiksmingumą metastazėms galvos smegenyse duomenų nėra, nes tokie pacientai į šį tyrimą nebuvo įtraukiami. Duomenų apie nerezekuotina lokaliai pasikartojusia liga sergančius pacientus yra labai maži. Atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 pacientams buvo paskirtas gydymas arba placebo, trastuzumabo ir docetakselio deriniu, arba Perjeta, trastuzumabo ir docetakselio deriniu.

Perjeta ir trastuzumabu pacientai buvo gydomi standartinėmis dozėmis kas 3 savaites. Perjeta ir trastuzumabu pacientai buvo gydomi iki ligos progresavimo, sutikimo dalyvauti tyrime atšaukimo arba nebesuvaldomo toksinio poveikio atsiradimo. Pradinė docetakselio dozė buvo 75 mg/m² skiriant intravenine infuzija kas tris savaites bent 6 ciklus. Šią docetakselio dozę tyrėjas savo nuožiūra galėjo didinti iki 100 mg/m², jeigu pradinė dozė buvo gerai toleruojama.

Šio klinikinio tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis buvo nepriklausomos peržiūros institucijos (NPI) įvertintas išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP), apibrėžiant jį laikotarpiu nuo randomizacijos datos iki ligos progresavimo pradžios datos ar mirties (dėl bet kokios priežasties) datos, jeigu po naviko paskutiniojo įvertinimo pacientas mirė nepaėjęs 18 savaičių. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo bendrasis išgyvenamumas (BI), IBPL (įvertintas tyrėjo), objektyvaus atsako dažnis (OAD), atsako trukmė ir laikas iki simptomų progresavimo pagal FACT B Gyvenimo kokybės klausimyną.

Maždaug pusės kiekvienos gydymo grupės pacientų liga pasižymėjo teigiamu hormonų receptorių tyrimo rezultatu (apibrėžiamas kaip nustatyti estrogenų receptoriai [ER] ir (arba) progesterono receptoriai [PgR]) ir maždaug pusei kiekvienos gydymo grupės pacientų jau buvo taikyta adjuvantinė ar neoadjuvantinė terapija. Dauguma iš minėtų pacientų prieš tai buvo gydyti antraciklinais ir 11 % visų pacientų prieš tai jau buvo gydyti trastuzumabu. Iš viso 43 % abiejų gydymo grupių pacientų jau buvo taikytas spindulinis gydymas. Pacientų KSIF mediana prieš pradėdant tyrimą buvo 65,0 (svyravo nuo 50 % iki 88 %) abiejose grupėse.

Klinikinio tyrimo CLEOPATRA metu gauti veiksmingumo duomenys yra apibendrinti 3 lentelėje. Buvo įrodytas statistiškai reikšmingas IBLP (NPI įvertinimu) pagerėjimas Perjeta gydytųjų grupėje, lyginant su placebo grupe. Tyrėjo įvertinto IBLP rezultatai ir NPI įvertinto IBLP rezultatai buvo panašūs.

3 lentelė. Veiksmingumo CLEOPATRA tyrime duomenų santrauka

| Parametras | Placebas+ trastuzumabas + docetakselis n = 406 | Perjeta + trastuzumabas + docetakselis n = 402 | SR (95 % PI) | p vertė |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------|----------|
| Išgyvenamumas be ligos progresavimo (nepriklausoma peržiūra) - pagrindinė vertinamoji baigtis* | | | | |
| Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius | 242 (59 %) | 191 (47,5 %) | 0,62 | < 0,0001 |
| Mediana (mėnesiai) | 12,4 | 18,5 | (0,51; 0,75) | |
| Bendrasis išgyvenamumas – antrinė vertinamoji baigtis** | | | | |
| Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius | 221 (54,4 %) | 168 (41,8 %) | 0,68 | 0,0002 |
| Mediana (mėnesiai) | 40,8 | 56,5 | (0,56; 0,84) | |
| Objektyvaus atsako dažnis (OAD)^ – antrinė vertinamoji baigtis | | | | |
| pacientų, kuriems nustatyta išmatuojama liga | 336 | 343 | OAD | 0,0011 |
| Reagavę į gydymą*** | 233 (69,3 %) | 275 (80,2 %) | skirtumas: | |
| OAD 95 % PI | (64,1; 74,2) | (75,6; 84,3) | 10,8 % | |
| Visiškas atsakas (VA) | 14 (4,2 %) | 19 (5,5 %) | (4,2; 17,5) | |
| Dalinis atsakas (DA) | 219 (65,2 %) | 256 (74,6 %) | | |
| Stabili liga (SL) | 70 (20,8 %) | 50 (14,6 %) | | |
| Progresuojanti liga (PL) | 28 (8,3 %) | 13 (3,8 %) | | |
| Atsako trukmė †^ | | | | |
| n= | 233 | 275 | | |
| Mediana (savaitėmis) | 54,1 | 87,6 | | |
| Medianos 95 % PI | (46; 64) | (71; 106) | | |

* Pagrindinė išgyvenamumo be ligos progresavimo analizė, duomenų analizės data 2011 m. gegužės 13 d.

** Nuo reiškinio priklausoma galutinė bendrojo išgyvenamumo analizė, duomenų analizės data 2014 m. vasario 11 d.

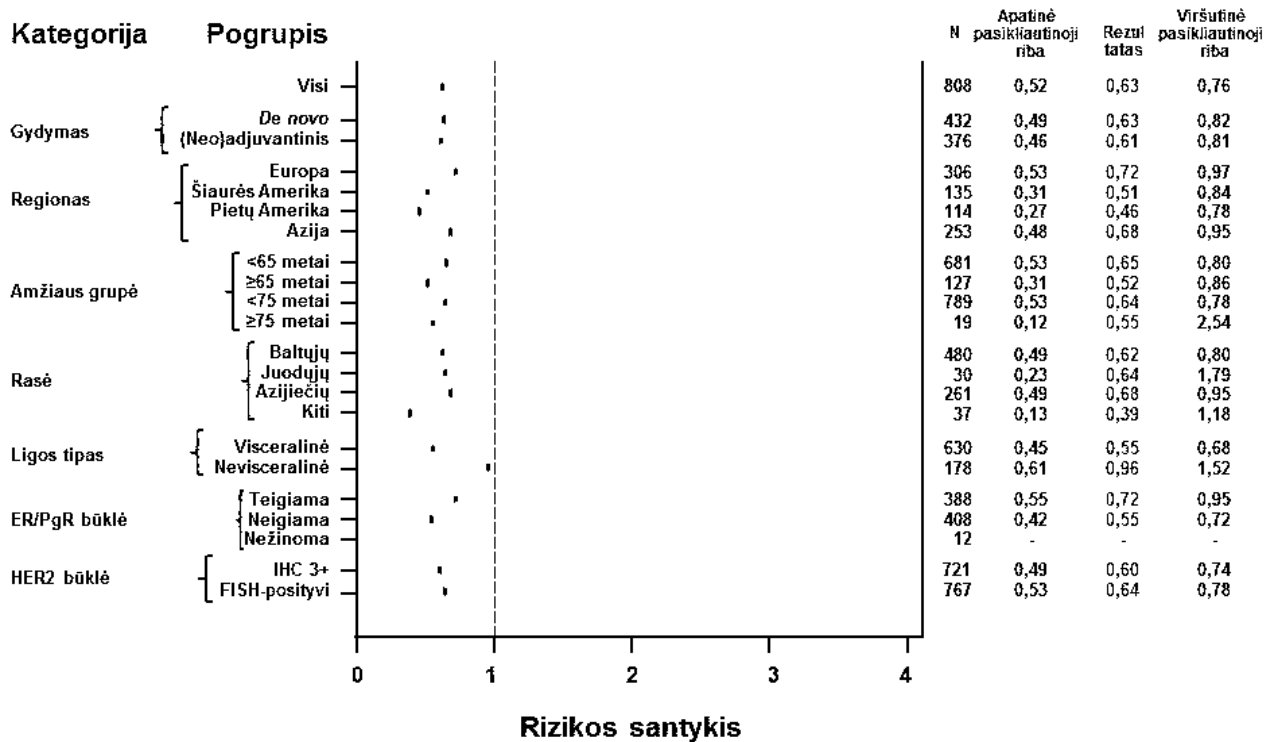
*** Pacientai, kuriems pasireiškė geriausias bendrasis atsakas – RECIST patvirtinti VA ar DA.

† vertinta pacientams, kuriems pasireiškė geriausias bendrasis atsakas VA ar DA.

^ Objektyvaus atsako dažnis ir atsako trukmė yra paremti NPI atliktais naviko įvertinimais.

Iš anksto sudarytuose pacientų pogrupiuose, įskaitant pagal geografinio regiono stratifikuojamuosius faktorius, anksčiau taikytą adjuvantinę ar neoadjuvantinę terapiją ar *de novo* metastazavusį krūties vėžį sudarytus pogrupius, stebėti rezultatai buvo nuoseklūs (žiūrėkite 1 paveikslėlį). Atlikta *post hoc* žvalgomoji analizė atskleidė, kad trastuzumabu jau gydytiems pacientams (n = 88) NPI įvertinto IBLP santykinė rizika buvo 0,62 (95 % PI: 0,35; 1,07), lyginant su 0,60 (95 % PI: 0,43; 0,83) pacientams, kurie trastuzumabu dar nebuvo gydyti (n = 288).

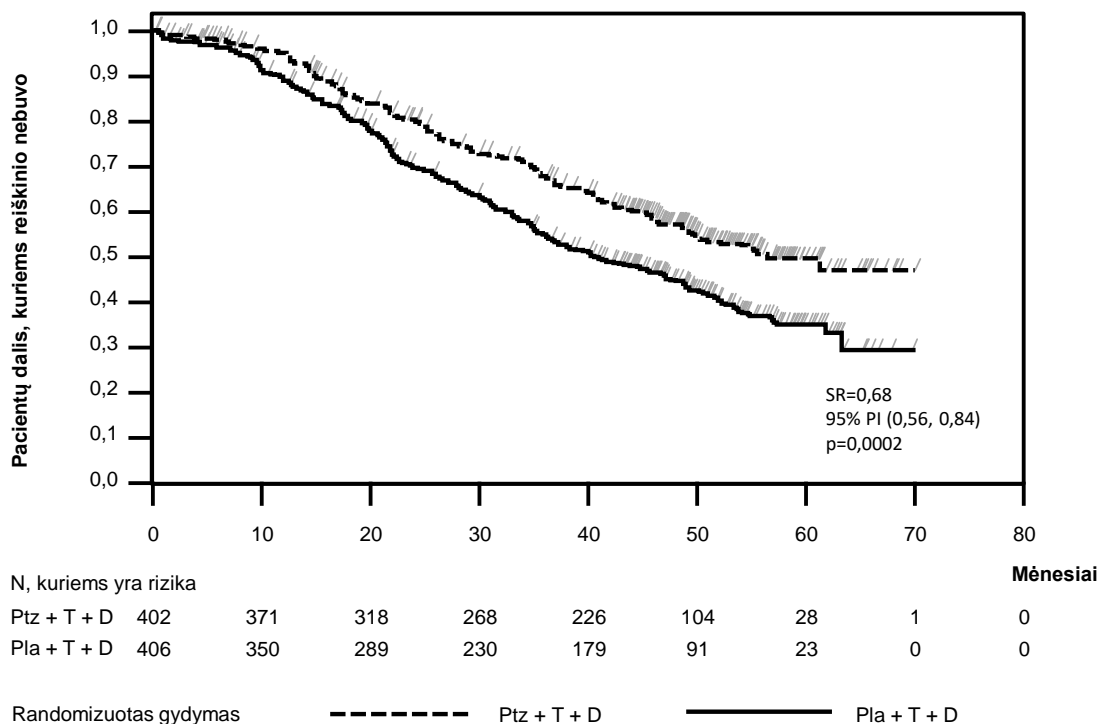
1 paveikslėlis. NPI įvertintas IBLP pagal pacientų pogrupius



Nuo reiškinio priklausoma galutinė BI analizė buvo atlikta, kai mirė 389 pacientai (221 iš jų placebo grupėje, o 168 – Perjeta vartojusiųjų grupėje). Anksčiau tarpinės BI analizės metu (atliktos praėjus vieneriems metams po pagrindinės analizės) stebėta statistiškai reikšminga nauda BI rodikliui, palanki Perjeta gydytųjų grupei, išliko (RS 0,68, $p = 0,0002$ *log-rank* testas). Išgyvenamumo laiko mediana buvo 40,8 mėnesių placebo grupėje ir 56,5 mėnesių Perjeta vartojusiųjų grupėje (žr. 3 lentelę, 2 pav.).

Aprašomoji BI analizė, atlikta klinikinio tyrimo pabaigoje, kai mirė 515 pacientų (280 iš jų placebo grupėje, o 235 – Perjeta vartojusiųjų grupėje), parodė, kad statistiškai reikšminga nauda BI rodikliui, palanki Perjeta gydytųjų grupei, išliko ir toliau visu stebėjimo laikotarpiu, kurio mediana buvo 99 mėnesiai (RS 0,69, $p < 0,0001$ *log-rank* testas; laikotarpio iki mirties mediana 40,8 mėnesio [placebo grupėje], lyginant su 57,1 mėnesio [Perjeta vartojusiųjų grupėje]). Apskaičiuotasis išgyvenamumo rodiklis po 8 metų buvo 37 % Perjeta vartojusiųjų grupėje ir 23 % placebo grupėje.

2 paveikslėlis. Nuo reiškinio priklausomos analizės bendrojo išgyvenamumo Kaplan-Meier kreivė



□ SR – santykinė rizika; PI – pasikliautinis intervalas; Pla – placebo; Ptz – pertuzumabas (Perjeta); T – trastuzumabas (Herceptin); D – docetakselis.

Su sveikata susijusios gyvenimo kokybės klausimynu, įvertinant FACT-B TOI-PFB balais, tarp dviejų gydymo grupių statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta.

Papildoma palaikomųjų klinikinių tyrimų informacija

BO17929 – vienos grupės metastazavusio krūties vėžio tyrimas

BO17929 buvo II fazės nerandomizuotas klinikinis tyrimas su metastazavusiu krūties vėžiu sergantais pacientais, kurių vėžys gydymo trastuzumabu metu progresavo. Gydymo Perjeta ir trastuzumabu rezultatas buvo 24,2% atsako dažnis, kai be to dar 25,8% pacientų liga stabilizavosi mažiausiai 6 mėnesiams, parodantis, kad Perjeta veikia skiriant ją ligai progresavus gydymo trastuzumabu metu.

Ankstyvasis krūties vėžys

Neoadjuvantinis gydymas

Skiriant neoadjuvantinį gydymą, vietiškai išplitęs ir uždegiminis krūties vėžys laikomas didelės rizikos vėžiu, nepriklausomai nuo hormonų receptorių nustatymo. Ankstyvosios stadijos krūties vėžiu sergantiems pacientams vertinant vėžio riziką, reikia atsižvelgti į naviko dydį, piktybiškumo laipsnį, hormonų receptorių nustatymą ir metastazių limfmazgiuose buvimą.

Neoadjuvantinio gydymo skyrimo krūties vėžiu sergantiems pacientams indikacija grindžiama nustačius patologinio visiško atsako dažnio pagerėjimą, taip pat nustačius išgyvenamumo be ligos gerėjimo tendenciją, nors šie rodikliai ir nenustato ar tiksliai neįvertina palankaus poveikio ilgalaikėms išeitims, pavyzdžiui, bendrajam išgyvenamumui ar išgyvenamumui be ligos.

NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE yra II fazės, daugiacentris, multinacionalinis, atsitiktinių imčių, kontroliuojamasis Perjeta klinikinis tyrimas, atliktas su 417 anksčiau trastuzumabu, chemoterapiniais preparatais ar radioterapija negydytų suaugusių pacienčių, kurioms buvo naujai diagnozuotas, ankstyvos stadijos, uždegiminis ar vietiškai išplitęs teigiamą HER2 rodmenį turintis krūties vėžys (T2-4d; pirminis navikas buvo > 2 cm skersmens). Į tyrimą nebuvo įtraukiamos pacientės, kurioms nustatyta metastazių, abipusis krūties vėžys, kliniškai reikšmingų širdies sutrikimų rizikos veiksnių (žr. 4.4 skyrių) arba kurioms KSIF buvo < 55 %. Dauguma pacienčių buvo jaunesnės kaip 65 metų.

Pacientėms prieš chirurginę operaciją atsitiktine tvarka buvo paskirti 4 ciklai vienos iš toliau nurodytų neoadjuvantinio gydymo schemų:

- Trastuzumabas su docetakseliu;
- Perjeta su trastuzumabu ir docetakseliu;
- Perjeta su trastuzumabu;
- Perjeta su docetakseliu.

Randomizacija buvo stratifikuota pagal krūties vėžio tipą (operabilus, vietiškai išplitęs ar uždegiminis) ir pagal ER ar PgR receptorių nustatymą.

Pertuzumabas buvo leidžiamas į veną, iš pradžių buvo skiriama pradinė 840 mg dozė, o vėliau po 420 mg kas tris savaites. Trastuzumabo buvo leidžiama į veną, iš pradžių buvo skiriama pradinė 8 mg/kg kūno svorio dozė, o vėliau po 6 mg/kg kas tris savaites. Docetakselio taip pat buvo leidžiama į veną, iš pradžių buvo skiriama pradinė 75 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozė, o vėliau 75 mg/m² arba 100 mg/m² dozė (jei buvo toleruojama) kas 3 savaites. Po chirurginės operacijos visoms pacientėms buvo skiriami 3 ciklai 5-fluorouracilo (600 mg/m²), epirubicino (90 mg/m²), ciklofosfamido (600 mg/m²) (FEC) į veną kas tris savaites bei trastuzumabo į veną kas tris savaites, kad būtų baigtas vienerių metų trukmės gydymo kursas. Pacientėms, kurioms prieš chirurginę operaciją buvo skiriama vien Perjeta su trastuzumabu, vėliau atlikus operaciją buvo skiriama tiek FEC, tiek docetakselio.

Šio klinikinio tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis buvo krūties vėžio (ypT0/is) patologinių rodiklių visiško atsako (pVA) dažnis. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo klinikinio atsako dažnis, krūtį išsaugančios operacijos dažnis (tik T2-3 augliams), išgyvenimas be ligos pasireiškimo (IBL) ir IBLP. Papildoma žvalgomoji pVA dažnio analizė apėmė limfmazgių būklę (ypT0/isN0 bei ypTON0).

Demografiniai rodikliai buvo panašūs visose tiriamosiose grupėse (amžiaus mediana buvo 49-50 metų, daugelis buvo baltaodės (71 %) ir visos tiriamosios buvo moterys). Iš viso 7 % pacienčių buvo nustatytas uždegiminis krūties vėžys, 32 % – vietiškai išplitęs, o 61 % – operabilus krūties vėžys. Maždaug pusei kiekvienos tiriamosios grupės pacienčių nustatytas hormonų receptorių turintis vėžys (apibrėžiama kaip ER teigiamas ir (arba) PgR teigiamas rodmuo).

Gauti veiksmingumo rezultatai yra išdėstyti 4 lentelėje. Pacientėms, kurioms buvo skiriamas Perjeta su trastuzumabu ir docetakseliu, nustatytas statistiškai reikšmingai didesnis pVA dažnis (ypT0/is), lyginant su vartojusiomis trastuzumabo ir docetakselio (45,8 % lyginant su 29,0 %, p reikšmė – 0,0141). Gauti rezultatai buvo panašūs nepriklausomai nuo pVA apibrėžimo. Manoma, kad nustatyti pVA dažnių skirtumai gali būti interpretuojami kaip kliniškai reikšmingi ilgalaikių išėičių skirtumai, ir tai pagrindžia teigiamos IBLP (RS 0,69; 95 % PI 0,34; 1,40) bei IBL (RS 0,60; 95 % PI 0,28; 1,27) tendencijos.

Nustatyti pVA dažniai bei gydymo Perjeta naudos (Perjeta, trastuzumabo ir docetakselio derinį palyginus su trastuzumabo ir docetakselio deriniu) reikšmė buvo mažesni pacienčių, kurioms nustatytas teigiamas auglio hormonų receptorių rodmuo, pogrupyje (krūties pVA skirtumas 6 %), lyginant su tomis pacientėmis, kurioms nustatytas neigiamas hormonų receptorių rodmuo (krūties pVA skirtumas 26,4 %). pVA dažniai buvo panašūs tiek pacientėms, kurioms nustatytas operabilus

krūties vėžys, tiek toms, kurioms nustatyta vietiškai išplitusi liga. Pacienčių, kurioms buvo nustatytas uždegiminis krūties vėžys, buvo per mažai, kad būtų galima padaryti kokias nors tvirtas išvadas, tačiau jų tarpe pVA dažnis buvo didesnis toms pacientėms, kurioms buvo skiriama Perjeta su trastuzumabu ir docetakseliu.

TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA yra daugiacentris, atsitiktinių imčių, II fazės klinikinis tyrimas, atliktas su 225 anksčiau trastuzumabu, chemoterapiniais preparatais ar radioterapija negydytomis suaugusiomis pacientėmis, kurioms buvo nustatytas teigiamą HER2 rodmenį turintis vietiškai išplitęs, operabilus ar uždegiminis krūties vėžys (T2-4d; pirminis navikas buvo > 2 cm skersmens). Į tyrimą nebuvo įtraukiamos pacientės, kurioms nustatyta metastazių, abipusis krūties vėžys, kliniškai reikšmingų širdies sutrikimų rizikos veiksnių (žr. 4.4 skyrių) arba kurioms KSIF buvo < 55 %. Daugelis pacienčių buvo jaunesnės kaip 65 metų.

Pacientėms prieš chirurginę operaciją atsitiktine tvarka buvo paskirta viena iš toliau nurodytų trijų neoadjuvantinio gydymo schemų:

- 3 ciklai FEC ir vėliau 3 ciklai docetakselio, visų preparatų skiriant kartu su Perjeta ir trastuzumabu;
- 3 ciklai vien FEC ir vėliau 3 ciklai docetakselio kartu su trastuzumabu ir Perjeta;
- 6 ciklai TCH kartu su Perjeta.

Randomizacija buvo stratifikuota pagal krūties vėžio tipą (operabilus, vietiškai išplitęs ar uždegiminis) bei pagal ER ir (arba) PgR receptorių nustatymą.

Pertuzumabas buvo leidžiamas į veną, iš pradžių buvo skiriama pradinė 840 mg dozė, o vėliau po 420 mg kas tris savaites. Trastuzumabo buvo leidžiama į veną, iš pradžių buvo skiriama pradinė 8 mg/kg kūno svorio dozė, o vėliau po 6 mg/kg kas tris savaites. FEC (5-fluorouracilo [500 mg/m² kūno paviršiaus ploto], epirubicino [100 mg/m² kūno paviršiaus ploto], ciklofosfamido [600 mg/m² kūno paviršiaus ploto]) buvo leidžiama į veną kas tris savaites 3 ciklus. Docetakselio taip pat buvo skiriama infuzijos į veną būdu, iš pradžių buvo skiriama pradinė 75 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozė kas tris savaites, o vėliau, jei ši dozė buvo gerai toleruojama, tyrėjo sprendimu ją buvo galima didinti iki 100 mg/m² dozės. Tačiau toms pacientėms, kurioms buvo skiriamas Perjeta derinys su TCH, docetakselio buvo leidžiama į veną po 75 mg/m² (dozės didinti nebuvo leidžiama) ir karboplatinos (AUC 6) buvo leidžiama į veną kas tris savaites. Po chirurginės operacijos visoms pacientėms buvo skiriama trastuzumabo, kad būtų baigtas vienerių metų trukmės gydymo kursas.

Šio klinikinio tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis buvo neoadjuvantinio gydymo laikotarpiu pasireiškusių širdies sutrikimų pobūdis. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo krūties pVA dažnis (ypT0/is), IBL, IBLP ir bendrojo išgyvenimo (BI) rodikliai.

Demografiniai rodikliai buvo panašūs visose tiriamosiose grupėse (amžiaus mediana buvo 49-50 metų, daugelis buvo baltaodės [77 %] ir visos tiriamosios buvo moterys). Iš viso 6 % pacienčių buvo nustatytas uždegiminis krūties vėžys, 25 % – vietiškai išplitęs, o 69 % – operabilus krūties vėžys. Maždaug pusei kiekvienos tiriamosios grupės pacienčių nustatytas auglys turėjo ER teigiamą ir (arba) PgR teigiamą rodmenį.

Lyginant su paskelbtais duomenimis apie panašias gydymo schemas be pertuzumabo, visose 3 tiriamosiose grupėse nustatyti dideli pVA dažniai (žr. 4 lentelę). Gauti rezultatai buvo panašūs nepriklausomai nuo pasirinkto pVA apibrėžimo. Nustatyti pVA dažniai buvo mažesni pacienčių, kurioms nustatytas teigiamas naviko hormonų receptorių rodmuo, pogrupyje (svyravo nuo 46,2 % iki 50,0 %), lyginant su tomis pacientėmis, kurioms nustatytas neigiamas hormonų receptorių rodmuo (svyravo nuo 65,0 % iki 83,8 %).

pVA dažniai buvo panašūs tiek pacientėms, kurioms nustatytas operabilus krūties vėžys, tiek toms, kurioms nustatyta vietiškai išplitusi liga. Pacienčių, kurioms buvo nustatytas uždegiminis krūties vėžys, buvo per mažai, kad būtų galima padaryti kokias nors tvirtas išvadas.

4 lentelė. NEOSPHERE (WO20697) ir TRYPHAENA (BO22280) tyrimai: veiksmingumo rezultatų santrauka (ketinamų gydyti pacienčių populiacijoje, angl. *Intent to Treat Population*)

| Rodiklis | NEOSPHERE (WO20697) | | | | TRYPHAENA (BO22280) | | |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------|
| | Trastuzumabas + Docetakselis N=107 | Perjeta+ Trastuzumabas+ Docetakselis N=107 | Perjeta+ Trastuzumabas N=107 | Perjeta +Docetakselis N=96 | Perjeta+ Trastuzumabas + FEC→ Perjeta+ Trastuzumabas + Docetakselis N=73 | FEC→ Perjeta+ Trastuzumabas + Docetakselis N=75 | Perjeta +TCH N=77 |
| pVA dažnis krūtyje (ypT0/is) n (%) [95 % PI] 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] |
| pVA dažnių skirtumas ² [95 % PI] ³ | | +16,8 % [3,5; 30,1] | -12,2 % [-23,8; -0,5] | -21,8 % [-35,1; -8,5] | NT | NT | NT |
| p reikšmė (su <i>Simes</i> pataisa CMH testui) ⁴ | | 0,0141 (lyginant su Trastuzumabu+ Docetakseliu) | 0,0198 (lyginant su Trastuzumabu+ Docetakseliu) | 0,0030 (lyginant su Perjeta+ Trastuzumabu+Docetakseliu) | NT | NT | NT |
| pVA dažnis krūtyje ir limfmazgiuose(yp T0/is N0) n (%) [95 % PI] | 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 % PI] | 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] |
| Klinikinis atsakas ⁵ | 79 (79,8%) | 89 (88,1%) | 69 (67,6%) | 65 (71,4%) | 67 (91,8%) | 71 (94,7%) | 69 (89,6%) |

FEC: 5-fluorouracilas, epirubicinas, ciklofosfamidas; TCH: docetakselis, karboplatina ir trastuzumabas, CMH: Cochran–Mantel–Haenszel.

1. 95 % PI vienai dvinarei imčiai naudojant *Pearson-Clopper* metodą.

2. Gydomas Perjeta+Trastuzumabu+Docetakseliu ir Perjeta+Trastuzumabu yra lyginami su gydymu Trastuzumabu+Docetakseliu, tuo tarpu Perjeta +Docetakselio poveikis lyginamas su Perjeta+Trastuzumabo+Docetakselio poveikiu.

3. Apytikslis dviejų atsako dažnių skirtumo 95 % PI, apskaičiuotas *Hauck-Anderson* metodu.

4. p reikšmė apskaičiuota *Cochran-Mantel-Haenszel* testu, naudojant dalomumo korekciją pagal *Simes*.

5. Klinikinis atsakas nurodo pacientus, kuriems pasiektas geriausias bendrasis atsakas (visiškas atsakas ar dalinis atsakas) neoadjuvantinio gydymo laikotarpiu (pirminei krūties pažaidai).

BERENICE (WO29217)

BERENICE yra nerandomizuotas, atvirasis, daugiacentris, tarptautinis, II fazės klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 401 pacientas, sirgęs teigiamą HER2 rodmenį turinčiu vietiskai išplitusiu, uždegiminiu arba ankstyvosios stadijos krūties vėžiu (kai pirminio naviko skersmuo buvo > 2 cm arba buvo nustatyti ligos apimti limfmazgiai).

BERENICE tyrimo metu buvo sudarytos dvi lygiagrečios pacientų grupės. Pacientai, kurie buvo laikomi tinkamais neoadjuvantiniam gydymui trastuzumabu kartu su chemoterapija antraciklinu ar taksanu, buvo priskirti vienai iš dviejų grupių ir jiems prieš chirurginę operaciją buvo paskirta viena iš šių gydymo schemų:

- Kohorta A – 4 ciklai kas dvi savaites skiriamo dažnesnių dozių doksorubicino ir ciklofosfamido derinio, vėliau skiriant 4 ciklus Perjeta kartu su trastuzumabu ir paklitakseliu;
- Kohorta B – 4 ciklai FEC, vėliau skiriant 4 ciklus Perjeta kartu su trastuzumabu ir docetakseliu.

Atlikus chirurginę operaciją, visiems pacientams Perjeta ir trastuzumabu buvo leidžiami į veną kas 3 savaites, kol jie baigė 1 metų trukmės gydymo kursą.

Pagrindinė klinikinio tyrimo BERENICE vertinamoji baigtis yra poveikio širdžiai saugumo savybės neoadjuvantinio gydymo laikotarpio metu. Pagrindinė poveikio širdžiai saugumo savybių vertinamoji baigtis, t. y., III/IV klasės KSN ir KSIF pagal NYHA pablogėjimo dažniai, atitiko turimus duomenis, gautus neoadjuvantinio gydymo sąlygomis (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Adjuvantinis gydymas

Vaistinio preparato skiriant adjuvantiniam gydymui ir remiantis APHINITY tyrimo metu gautais duomenimis, teigiamą HER2 rodmenį turinčiu ankstyvuojų krūties vėžiu sergantys pacientai, kuriems yra didelė recidyvo rizika, apibrėžiami kaip pacientai, kuriems nustatyta metastazių limfmazgiuose arba hormonų receptoriams neigiama liga.

APHINITY (BO25126)

APHINITY yra daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas, III fazės klinikinis tyrimas, atliktas su 4 804 pacientais, kurie sirgo teigiamą HER2 rodmenį turinčiu ankstyvuojų krūties vėžiu ir kuriems prieš randomizaciją buvo atlikta chirurginė pirminio naviko pašalinimo operacija. Po to atsitiktine tvarka pacientai buvo suskirstyti į grupes ir jiems paskirtas Perjeta arba placebo, derinyje su adjuvantiniu gydymu trastuzumabu ir chemoterapija. Kiekvienam pacientui tyrėjai parinko vieną iš toliau nurodytų chemoterapijos schemų su antraciklinu arba be pastarojo vaistinio preparato:

- 3 ar 4 ciklai FEC arba 5-fluorouracilo, doksorubicino ir ciklofosfamido (FAC), vėliau skiriant 3 ar 4 ciklus docetakselio arba 12 ciklų kas savaitę vartojamo paklitakselio;
- 4 ciklai AC arba epirubicino ir ciklofosfamido (EC), vėliau skiriant 3 ar 4 ciklus docetakselio arba 12 ciklų kas savaitę vartojamo paklitakselio;
- 6 ciklus docetakselio kartu su karboplatina.

Pertuzumabas ir trastuzumabas buvo skiriami į veną (žr. 4.2 skyrių) kas 3 savaites, pradedant nuo 1-osios dienos, kai buvo skiriamas pirmasis chemoterapijos su taksanu ciklas, iš viso 52 savaites (iki 18 ciklų) arba iki ligos recidyvo, paciento sutikimo dalyvauti tyrime atšaukimo ar nebesuvaldomo toksinio poveikio pasireiškimo. Buvo skiriamos įprastinės 5-fluorouracilo, epirubicino, doksorubicino, ciklofosfamido, docetakselio, paklitakselio ir karboplatinės dozės. Baigus chemoterapiją, pacientams buvo skiriama radioterapija ir (arba) hormoninis gydymas pagal įprastinę vietinę klinikinę praktiką.

Pagrindinė vertinamoji šio tyrimo baigtis buvo išgyvenamumas be invazinės ligos (IBIL), apibrėžiamas kaip laikas nuo randomizacijos iki pirmojo ipsilateralinio vietinio ar regioninio invazinio krūties vėžio recidyvo, atokiojo recidyvo, kontralateralinio invazinio krūties vėžio pasireiškimo arba

iki mirties dėl bet kokios priežasties. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo IBIL, įskaitant antrąjį pirminį ne krūties vėžį, bendrasis išgyvenamumas (BI), išgyvenamumas be ligos pasireišimo (IBL), laikotarpis be recidyvų (LBR) ir laikotarpis be atokiųjų recidyvų (LBAR).

Demografiniai abiejų tiriamųjų grupių pacientų duomenys buvo panašūs. Jų amžiaus mediana buvo 51 metai, ir daugiau kaip 99 % pacientų buvo moteriškosios lyties. Daugumai pacientų buvo nustatyta metastazių limfmazgiuose (63 %) ir (arba) hormonų receptoriams teigiama liga (64 %), taip pat dauguma pacientų buvo baltaodžiai (71 %).

Praėjus stebėjimo laikotarpiui, kurio mediana buvo 45,4 mėnesio, APHINITY tyrimo metu buvo nustatyta 19 % (rizikos santykis [RS] = 0,81; 95 % PI 0,66, 1,00; p reikšmė – 0,0446) sumažėjusi recidyvų pasireišimo ar mirties rizika pacientams, kuriems atsitiktine tvarka buvo skiriamas Perjeta, lyginant su atsitiktine tvarka sudarytos placebo grupės pacientais.

Praėjus stebėjimo laikotarpiui, kurio mediana buvo 101,2 mėnesio (8,4 metai), trečiosios tarpinės BI analizės metu, mirčių skaičius buvo 168 mirtys [7,0%] Perjeta vartojusiųjų grupėje, lyginant su 202 mirtimis [8,4%] placebo grupėje; RS=0,83; 95% PI [0,68; 1,02].

APHINITY tyrimo veiksmingumo rezultatai apibendrinti 5 lentelėje ir 3 pav.

5 lentelė. Bendrieji veiksmingumo duomenys: ITT populiacija

| | Perjeta + trastuzumabas + chemoterapija N = 2 400 | Placebas + trastuzumabas + chemoterapija N = 2 404 |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Pagrindinė vertinamoji baigtis | | |
| Išgyvenamumas be invazinės ligos (IBIL)* | | |
| Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%) | 171 (7,1 %) | 210 (8,7 %) |
| RS [95 % PI] | 0,81 [0,66; 1,00] | |
| p reikšmė (<i>Log-Rank</i> testas, stratifikuotas ¹) | 0,0446 | |
| 3 metų trukmės atvejų nebuvimo dažnis ² [95 % PI] | 94,1 [93,1; 95,0] | 93,2 [92,2; 94,3] |
| Antrinės vertinamosios baigtys | | |
| IBIL, įskaitant antrąjį pirminį ne krūties vėžį* | | |
| Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%) | 189 (7,9 %) | 230 (9,6 %) |
| RS [95 % PI] | 0,82 [0,68; 0,99] | |
| p reikšmė (<i>Log-Rank</i> testas, stratifikuotas ¹) | 0,0430 | |
| 3 metų trukmės atvejų nebuvimo dažnis ² [95 % PI] | 93,5 [92,5; 94,5] | 92,5 [91,4; 93,6] |
| Išgyvenamumas be ligos pasireišimo (IBL)* | | |
| Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%) | 192 (8,0 %) | 236 (9,8 %) |
| RS [95 % PI] | 0,81 [0,67; 0,98] | |
| p reikšmė (<i>Log-Rank</i> testas, stratifikuotas ¹) | 0,0327 | |
| 3 metų trukmės atvejų nebuvimo dažnis ² [95 % PI] | 93,4 [92,4; 94,4] | 92,3 [91,2; 93,4] |
| Bendrasis išgyvenamumas (BI)** | | |
| Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%) | 168 (7,0 %) | 202 (8,4 %) |
| RS [95 % PI] | 0,83 [0,68; 1,02] | |

Santraukos (5 lentelėje): RS – rizikos santykis; PI – pasikliautinis intervalas.

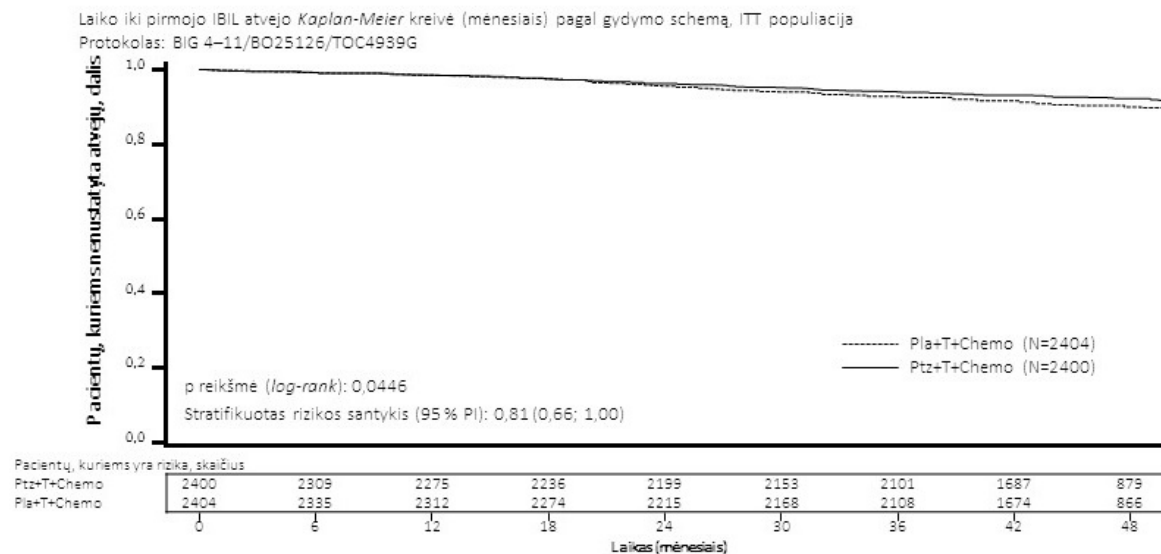
* Pagrindinė išgyvenamumo be invazinės ligos analizė, duomenų analizės data 2016 m. gruodžio 19 d.

** Trečiosios tarpinės bendrojo išgyvenamumo analizės duomenys, duomenų analizės data 2022 m. sausio 10 d.

1. Visų duomenų analizių metu buvo stratifikuojama pagal metastazių limfmazgiuose buvimą, tyrimo protokolo versiją, centralizuotoje laboratorijoje nustatytą hormonų receptorių buvimą ir adjuvantinės chemoterapijos schemą.

2. 3 metų trukmės atvejų nebuvimo dažnis apskaičiuotas *Kaplan-Meier* metodu.

3 pav. Išgyvenamumo be invazinės ligos *Kaplan-Meier* kreivė



IBIL – išgyvenamumas be invazinės ligos; PI – pasikliautinis intervalas; Pla – placebo; Ptz – pertuzumabas (Perjeta); T – trastuzumabas.

Apskaičiuotasis IBIL rodiklis po 4 metų buvo 92,3 % Perjeta vartojusiųjų grupėje, lyginant su 90,6 % placebo grupėje. Šio rodiklio apskaičiavimo metu stebėjimo laikotarpio trukmės mediana buvo 45,4 mėnesio.

Pacientų pogrupių analizės rezultatai

Pagrindinės duomenų analizės atlikimo metu nustatyta, kad Perjeta vartojimo nauda buvo ryškesnė tuose pacientų pogrupiuose, kuriems buvo didelė ligos recidyvo rizika: pacientams, kuriems buvo nustatyta metastazių limfmazgiuose arba kuriems buvo nustatyta hormonų receptoriams neigiama liga (žr. 6 lentelę).

6 lentelė. Veiksmingumo rezultatai pacientų pogrupiuose, sudarytuose pagal metastazių limfmazgiuose buvimą ir hormonų receptorių rodmenį¹

| Populiacija | IBIL reiškinių skaičius/Bendrasis N (%) | | Nestratifikuotas RS (95 % PI) |
|----------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------|
| | Perjeta + trastuzumabas + chemoterapija | Placebas + trastuzumabas + chemoterapija | |
| Metastazės limfmazgiuose | | | |
| Yra | 139/1 503 (9,2 %) | 181/1 502 (12,1 %) | 0,77 (0,62; 0,96) |
| Nėra | 32/897 (3,6 %) | 29/902 (3,2 %) | 1,13 (0,68; 1,86) |
| Hormonų receptorių rodmuo | | | |
| Neigiamas | 71/864 (8,2 %) | 91/858 (10,6 %) | 0,76 (0,56; 1,04) |
| Teigiamas | 100/1 536 (6,5 %) | 119/1 546 (7,7 %) | 0,86 (0,66; 1,13) |

¹ Iš anksto pasirinktų pogrupių analizė, nekoreguojant reikšmių daugialypiems palyginimams, todėl rezultatai vertinami kaip aprašomieji.

Apskaičiuotieji IBIL rodiklio dažniai tame pacientų pogrupyje, kuriems buvo nustatyta metastazių limfmazgiuose, buvo 92,0 %, lyginant su 90,2 %, po 3 metų ir 89,9 %, lyginant su 86,7 %, po 4 metų atitinkamai Perjeta vartojusių pacientų grupėje, lyginant su placebo vartojusiais pacientais. Pacientų,

kuriems metastazių limfmazgiuose nenustatyta, pogrupyje apskaičiuotieji IBIL rodiklio dažniai buvo 97,5 %, lyginant su 98,4 %, po 3 metų ir 96,2 %, lyginant su 96,7 %, po 4 metų atitinkamai Perjeta vartojusių pacientų grupėje, lyginant su placebo vartojusiais pacientais. Pacientų, kuriems nustatyta hormonų receptoriams neigiama liga, pogrupyje apskaičiuotieji IBIL rodiklio dažniai buvo 92,8 %, lyginant su 91,2 %, po 3 metų ir 91,0 %, lyginant su 88,7 %, po 4 metų atitinkamai Perjeta vartojusių pacientų grupėje, lyginant su placebo vartojusiais pacientais. Pacientų, kuriems nustatyta hormonų receptoriams teigiama liga, pogrupyje apskaičiuotieji IBIL rodiklio dažniai buvo 94,8 %, lyginant su 94,4 %, po 3 metų ir 93,0 %, lyginant su 91,6 %, po 4 metų atitinkamai Perjeta vartojusių pacientų grupėje, lyginant su placebo vartojusiais pacientais.

Pacientų praneštos išėitys

Antrinės vertinamosios baigtys taip pat apėmė pacientų praneštų bendrosios sveikatos būklės, užimtumo veikla ir fizinio aktyvumo bei su gydymu susijusių simptomų įvertinimą, naudojant EORTC QLQ-C30 ir EORTC QLQ-BR23 klausimynus. Atliekant pacientų praneštų išėičių analizę, 10 balų skirtumas buvo vertinamas kaip kliniškai reikšmingas.

Nustatyta, kad chemoterapijos laikotarpiu pacientų fizinio aktyvumo, bendrosios sveikatos būklės ir viduriavimo įvertinimo balai pakito kliniškai reikšmingai abejose tiriamosiose grupėse. Šiuo laikotarpiu vidutinis fizinio aktyvumo įvertinimo sumažėjimas nuo pradinių reikšmių buvo -10,7 (95 % PI -11,4; -10,0) Perjeta vartojusiųjų grupėje ir -10,6 (95 % PI -11,4; -9,9) placebo grupėje; bendrosios sveikatos būklės įvertinimo vidutinis sumažėjimas buvo -11,2 (95 % PI -12,2; -10,2) Perjeta vartojusiųjų grupėje ir -10,2 (95 % PI -11,1; -9,2) placebo grupėje. Viduriavimo simptomų įvertinimo balų padidėjimo pokytis buvo +22,3 (95 % PI 21,0; 23,6) Perjeta vartojusiųjų grupėje, lyginant su +9,2 pokyčiu (95 % PI 8,2; 10,2) placebo grupėje.

Vėliau tikslinio gydymo laikotarpiu abejose tiriamosiose grupėse fizinio aktyvumo ir bendrosios sveikatos būklės įvertinimo balai sugrįžo prie pradinių reikšmių. Viduriavimo simptomų įvertinimo balai Perjeta vartojusiųjų grupėje sugrįžo prie pradinių reikšmių po HER2 veikiančių vaistinių preparatų nutraukimo. Viso tyrimo laikotarpiu nebuvo nustatyta, kad paskyrus Perjeta kartu su trastuzumabo ir chemoterapijos deriniu būtų įtakojama bendroji pacientų užimtumo veikla.

Imunogeniškusumas

Pagrindiniame klinikiniame tyrime CLEOPATRA dalyvavusiems pacientams keletą kartų buvo tiriami antikūnai prieš Perjeta (antikūnai prieš vaistą – APV). APV buvo nustatyti 3,3 % (13 iš 389 pacientų) Perjeta gydytų pacientų ir 6,7 % (25 iš 372 pacientų) placebo gydytų pacientų. Atliekant BERENICE tyrimą, 4,1 % (16 iš 392 pacientų) Perjeta gydytų pacientų buvo nustatyta APV. Nė vienam iš šių pacientų nepasireiškė anafilaksinių ar padidėjusio jautrumo reakcijų, kurios būtų aiškiai susijusios su APV.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Perjeta tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis krūties vėžio indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Populiacijų farmakokinetikos analizė buvo atlikta panaudojant duomenis apie įvairiuose (I, II ir III fazės) klinikiniuose tyrimuose dalyvavusį 481 pacientą, sirgusį įvairių tipų pažengusiais piktybiniais navikais ir gydytą vienu Perjeta arba kartu su kitais vaistinėmis preparatais, kai nuo 2 mg/kg iki 25 mg/kg Perjeta pertuzumabo dozės buvo lašinamos į veną kas 3 savaites 30 - 60 minučių trukmės intravenine infuzija.

Absorbicija

Perjeta yra vartojamas intraveninės infuzijos būdu.

Pasiskirstymas

Visuose klinikiniuose tyrimuose nustatytas pasiskirstymo tūris tipinio paciento organizme buvo 3,11 litro centriniame (Vc) kompartimente ir 2,46 litro periferiniame (Vp) kompartimente.

Biotransformacija

Pertuzumabo metabolizmas tiesiogiai nėra ištirtas. Antikūnai daugiausia šalinami katabolizuojant.

Eliminacija

Pertuzumabo klirensas mediana buvo 0,235 litro per parą, o pusinio gyvavimo laiko mediana - 18 parų.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Rekomenduojamų dozių diapazone vartojamo pertuzumabo farmakokinetikos pobūdis yra tiesinis.

Senyvi pacientai

Remiantis populiacijų farmakokinetikos analize, reikšmingų pertuzumabo farmakokinetikos skirtumų tarp jaunesnių nei 65 metų pacientų (n = 306) ir 65 metų arba vyresnių pacientų (n = 175) nepastebėta.

Inkstų veiklos sutrikimas

Specialių Perjeta tyrimų su pacientais, kurių inkstų veikla yra pažeista, nėra atlikta. Remiantis populiacijų farmakokinetikos analizės rezultatais, pacientų, kurių inkstų pažeida buvo lengva (kreatinino klirensas (KrKl) nuo 60 iki 90 ml/min, N = 200) ar vidutinio sunkumo (KrKl nuo 30 iki 60 ml/min, N = 71) ekspozicija pertuzumabui buvo panaši į pacientų, kurių inkstų veikla buvo normali (KrKl didesnis nei 90 ml/min, N = 200). Esant KrKl nuo 27 iki 244 ml/min ryšio tarp KrKl ir ekspozicijos pertuzumabui nebuvo stebėta.

Kitos ypatingos populiacijos

Populiacijų FK analizė rodo, kad dėl amžiaus, lyties ar etninės priklausomybės (japonus palyginus su ne japonais) FK nesiskiria. Prieš pradėdant tyrimą nustatytas albumino kiekis ir kūno raumenų masė buvo reikšmingiausi Kl įtakai kovariantai. Pacientų, kuriems prieš pradėdant tyrimą buvo nustatyta didesnė albumino koncentracija, organizme Kl sumažėjo, o pacientų, kuriems prieš pradėdant tyrimą buvo nustatyta didesnė kūno raumenų masė, organizme Kl padidėjo. Vis dėlto atliktos Perjeta vartojimo nustatytu grafiku ir rekomenduojamomis dozėmis jautrumo analizės parodė, kad šių dviejų kintamųjų ekstremalios reikšmės gebėjimui pasiekti tikslinę pusiausvyrinę koncentraciją, nustatytą ikiklinikinių tyrimų metu su navikų ksenotransplantatų modeliais, reikšmingos įtakos neturėjo. Dėl to pagal minėtus kintamuosius pertuzumabo dozavimo keisti nereikia.

NEOSPHERE ir APHINITY tyrimų metu gauti pertuzumabo FK rezultatai buvo panašūs į prognozuotuosius iš anksčiau atlikto populiacijų FK modeliavimo. Nebuvo pastebėta pertuzumabo FK skirtumų pacientams, kurie serga ankstyvuju krūties vėžiu, lyginant su FK pacientams, kurie serga metastazavusiu krūties vėžiu.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Specifinių pertuzumabo poveikio vaisingumui tyrimų su gyvūnais nėra atlikta. Remiantis kartotinių dozių toksiškumo tyrimu su *cynomolgus* genties beždžionėmis duomenimis, galutinių išvadų apie nepageidaujamus poveikius patinų reprodukcinės sistemos organams pateikti negalima.

Yra atlikti toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai su nėščiomis *cynomolgus* genties beždžionėmis (nuo 19-osios iki 50-osios gestacinės dienos (GD)), kurių metu suleista pradinė nuo 30 iki 150 mg/kg dozė, po kurios kas dvi savaites buvo leidžiamos nuo 10 iki 100 mg/kg dozės. Šios dozės sąlygojo kliniškai reikšmingą ekspoziciją, kuri, remiantis C_{max} , buvo nuo 2,5 iki 20 kartų didesnė už sąlygotą žmogui rekomenduojamos dozės. Nuo 19-osios GD iki 50-osios GD (organogenezės laikotarpis) į veną leidžiamas pertuzumabas buvo toksiškas embrionui, o embriono ir vaisiaus žūtis nuo 25-osios GD iki 70-osios GD dažnėjo priklausomai nuo dozės. Nėščių beždžionių patelių, kurioms kas dvi savaites buvo leidžiamos pertuzumabo 10, 30 ar 100 mg/kg dozės, embriono ar vaisiaus netekimo dažnis buvo, atitinkamai, 33, 50 ir 85 % (remiantis C_{max} , nuo 2,5 iki 20 kartų didesnės už žmonėms rekomenduojamą dozę). 100-ąją GD atlikus Cezario pjūvio operaciją, visose pertuzumabo dozės grupėse buvo nustatytas oligohidraamnionas, santykinis plaučių ir inkstų masės sumažėjimas bei mikroskopiniai inkstų hipoplazijos įrodymai, atitinkantys vėluojantį inkstų vystymąsi. Be to, buvo pastebėti antrinių vaisiaus augimo sutrikimų dėl oligohidraamniono atitinkantys pakitimai: plaučių hipoplazija (1 iš 6 30 mg/kg grupėje ir 1 iš 2 100 mg/kg grupėje), skilvelių pertvaros defektai (1 iš 6 30 mg/kg grupėje), plona skilvelio sienelė (1 iš 2 100 mg/kg grupėje) ir nedideli skeleto defektai (išoriniai - 3 iš 6 30 mg/kg grupėje). Ekspozicija pertuzumabu buvo pastebėta visų tirtų grupių jaunikliams, jos kiekis 100-ąją GD atitiko 29 % iki 40 % lygio motinos serume.

Cynomolgus genties beždžionės kas savaitę į veną leidžiamos iki 150 mg/kg pertuzumabo dozės įprastai gerai toleravo. Tiriant 15 mg/kg ir didesnes dozes buvo pastebėtas praeinantis, lengvas, su preparato vartojimu susijęs viduriavimas. Beždžionių pogrupyje ilgalaikis dozavimas (nuo 7 iki 26 savaitinių dozių) sąlygojo sunkaus sekretinio viduriavimo epizodus. Šis viduriavimas buvo valdomas (išskyrus vienam 50 mg/kg dozės grupės gyvūnui atliktą eutanaziją,) taikant palaikomąją priežiūrą, įskaitant pakaitinę intraveninę skysčių terapiją.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Ledinė acto rūgštis
L-histidinas
Sacharozė
Polisorbatas 20
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Perjeta negalima skiesti gliukozės (5 %) tirpalu, nes tokia tirpale jis yra chemiškai ir fiziškai nestabilus.

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryto flakono

2 metai.

Praskiesto tirpalo

Įrodyta, kad paruoštas vartoti tirpalas išlieka chemiškai ir fiziškai stabilus 30 °C temperatūroje 24 valandas ir 2 °C - 8 °C temperatūroje apsaugotas nuo šviesos iki 30 dienų.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia suvartoti kuo greičiau. Nesuvartojus iš karto, už tirpalo laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas, o tai įprastai negali trukti ilgiau

kaip 24 valandas, laikant 2 °C - 8 °C temperatūroje, nebent praskiedimas yra atliekamas kontroliuojamomis ir validuotomis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Butilo gumos kamščiu užkimštas I tipo stiklo flakonas, kuriame yra 14 ml tirpalo.

Pakuotėje yra 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Perjeta sudėtyje nėra jokių antimikrobinių konservantų. Dėl to privaloma elgtis atsargiai, kad būtų užtikrintas infuzijai paruošto tirpalo sterilumas, o tirpalą turi ruošti sveikatos priežiūros specialistas.

Perjeta skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Flakono kratyti negalima. Naudojant sterilią adatą ir švirkštą 14 ml Perjeta koncentratas turi būti ištrauktas iš flakono ir praskiestas 250 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) infuzinio tirpalo PVC ar ne-PVC poliolefino infuziniame maiše. Viename mililitre praskiesto tirpalo turi būti maždaug 3,02 mg pertuzumabo (840 mg/278 ml) pradinei dozei, kuomet reikia dviejų flakonų, ir maždaug 1,59 mg pertuzumabo (420 mg/264 ml) palaikomajai dozei, kuomet reikia vieno flakono. Kad tirpalas susimaišytų ir nesuputotų, maišą reikia švelniai apversti.

Parenteraliai vartojamus vaistinius preparatus prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar juose nėra pašalinių dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Jeigu tirpale pastebimos pašalinės dalelės ar jo spalva yra pakitusi, tokio tirpalo lašinti negalima. Paruoštą infuzinį tirpalą reikia sulašinti nedelsiant (žr. 6.3 skyrių).

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Perjeta yra suderinamas su polivinilchlorido (PVC) ar ne-PVC poliolefino, įskaitant polietileno, maišeliais.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/813/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2013 m. kovo 4 d.

Paskutinio perregistravimo data 2017 m. gruodžio 8 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS,
ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė) ir vėlesniuose jo atnaujinimuose, kurie skelbiami Europos vaistų tinklalapyje.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO
PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis:

| Aprašymas | Terminas |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PAES) Siekiant pateikti ilgalaikius veiksmingumo duomenis, įvertinus IBL ir BI, registruotojas turi pateikti atsitiktinių imčių, daugiacentrio, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo BO25126 (APHINITY) tyrimo rezultatus, lyginant adjuvantinį gydymą chemoterapija, trastuzumabu ir placebo su adjuvantiniu gydymu chemoterapija, trastuzumabu ir pertuzumabu pacientams, sergantiems operuojamu HER2 teigiamu ankstyvuoju krūties vėžiu, | 2025 m. lapkričio mėn. |

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Perjeta 420 mg koncentratas infuziniam tirpalui
pertuzumabas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 14 ml flakone yra 420 mg pertuzumabo, kurio koncentracija yra 30 mg/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Ledinė acto rūgštis, L-histidinas, sacharozė ir polisorbatas 20.
Injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui
420 mg/14 ml
1 x 14 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Praskiedus leisti į veną
Nekratyti
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve
Negalima užšaldyti
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/813/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Perjeta 420 mg koncentratas infuziniam tirpalui
pertuzumabas
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

Praskiedus leisti į veną

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

420 mg/14 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Perjeta 420 mg koncentratas infuziniam tirpalui pertuzumabas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Perjeta ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Perjeta
3. Kaip vartoti Perjeta
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Perjeta
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Perjeta ir kam jis vartojamas

Perjeta sudėtyje yra veikliosios medžiagos pertuzumabo. Jis yra vartojamas gydyti suaugusius žmones, sergančius tam tikra krūties vėžio forma, kai:

- nustatyta, kad šis krūties vėžys yra „HER2 teigiamos“ formos – dėl to gydytojas Jus ištirs.
- šis vėžys yra išplitęs į kitas kūno dalis, pavyzdžiui, į plaučius ar kepenis (metastazavęs), ir anksčiau nebuvo gydytas priešvėžiniais vaistais (chemoterapija) ar kitais vaistais, skirtais prisijungti prie HER2 receptorių, arba kitas vėžys, kuris atsinaujino krūtyje po ankstesnio gydymo.
- šis vėžys neišplito į kitas kūno dalis ir planuojama paskirti gydymą prieš chirurginės operacijos atlikimą (gydymas prieš operaciją vadinamas neoadjuvantiniu gydymu).
- šis vėžys neišplito į kitas kūno dalis ir planuojama paskirti gydymą po chirurginės operacijos atlikimo (gydymas po operacijos vadinamas adjuvantiniu gydymu).

Kartu su Perjeta Jūs taip pat būsite gydomi trastuzumabu ir chemoterapiniais vaistais. Informacija apie šiuos vaistus yra pateikta jų atskiruose pakuotės lapeliuose. Daugiau informacijos apie šiuos kitus vaistus paprašykite savo gydytojo arba slaugytojo.

Kaip veikia Perjeta

Perjeta priklauso vaistų grupei, vadinamai „monokloniniais antikūnais“, kurie patys prisitvirtins prie jiems specifinių taikinių Jūsų organizme ir prie vėžio ląstelių.

Perjeta atpažįsta ir prisitvirtina prie taikinių, vadinamų „žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriais 2“ (HER2). Kai kurių vėžio ląstelių paviršiuje yra randama daug HER2, o per tai yra stimuliuojamas vėžinių ląstelių augimas. Kai Perjeta prisitvirtina prie HER2 turinčių vėžio ląstelių, jis gali sulėtinti ar sustabdyti vėžio ląstelių augimą arba net jas pražudyti.

2. Kas žinotina prieš Jums lašinant Perjeta

Perjeta vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija pertuzumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Perjeta.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Gydymas Perjeta gali veikti širdies veiklą. Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš pradėdami Jums lašinti Perjeta:

- jeigu Jums kada nors yra buvę širdies veiklos sutrikimų (pavyzdžiui, širdies nepakankamumas, pavojingai nereguliarus širdies plakimas, negydomas aukštas kraujospūdis, neseniai patirtas širdies smūgis), prieš pradėdami gydymą Perjeta ir vartojant šio vaisto, bus tikrinama Jūsų širdies veikla ir Jūsų gydytojas atliks tyrimus, kad patikrintų, ar Jūsų širdis dirba gerai;
- jeigu Jus anksčiau gydant trastuzumabu buvo sutrikusi širdies veikla;
- jeigu Jūs anksčiau buvote gydomas antraciklinų klasei priklausančiais chemoterapiniais vaistais, pavyzdžiui, dokсорubicinu ar epirubicinu. Šie vaistai galėjo pažeisti širdies raumenį ir padidinti širdies sutrikimų pavojų gydant Perjeta.

Jeigu bet kuri iš paminėtų sąlygų Jums tinka (arba Jūs kuo nors abejojate), pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš pradėdami Jums lašinti Perjeta. Daugiau informacijos apie širdies sutrikimų požymius, į kuriuos reikia atkreipti dėmesį, pateikiama 4 skyriaus poskyryje „Sunkus šalutinis poveikis“.

Reakcijos į infuziją

Yra galimos reakcijos į infuziją arba alerginės ar anafilaksinės (sunkesnės alerginės) reakcijos. Jūsų gydytojas ar slaugytojas stebės dėl šalutinio poveikio infuzijos metu ir dar nuo 30 iki 60 minučių po to. Jeigu Jums pasireikštų bet kokia sunki reakcija, Jūsų gydytojas gydymą Perjeta gali nutraukti. Labai retais atvejais Perjeta infuzijos metu buvo pacientų mirties atvejų dėl anafilaksinės reakcijos pasireiškimo. Daugiau informacijos apie reakcijas į infuziją rasite 4 skyriuje „Sunkus šalutinis poveikis“, kad į tai atkreiptumėte dėmesį infuzijos metu ir po jos.

Febrilinė neutropenija (mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius kartu su karščiavimu)

Perjeta vartojant kartu su kitais priešvėžiniais vaistais (trastuzumabu ir chemoterapija), baltųjų kraujo kūnelių skaičius gali sumažėti bei prasidėti karščiavimas (pakilti temperatūra). Jeigu Jums yra virškinimo trakto uždegimas (pvz., burnos skausmas ar viduriavimas), šio šalutinio poveikio atsiradimo tikimybė Jums gali būti didesnė.

Viduriavimas

Vartojant Perjeta gali pasireikšti sunkus viduriavimas. Vyresniems kaip 65 metų pacientams yra didesnė viduriavimo pasireiškimo rizika, lyginant su jaunesniais kaip 65 metų pacientais. Viduriavimas yra tokia būklė, kai Jūsų organizmas išskiria daugiau nei įprastai vandeningų išmatų. Jeigu vartojant vaistų nuo vėžio Jums pasireiškia sunkus viduriavimas, gydytojas gali Jums paskirti gydymą nuo viduriavimo ir gali laikinai nutraukti Perjeta skyrimą, kol viduriavimas taps kontroliuojamu.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Jaunesniems kaip 18 metų žmonėms Perjeta vartoti negalima, nes apie poveikį šios amžiaus grupės pacientams informacijos nėra.

Vartojimas senyviems asmenims

Vyresniems kaip 65 metų pacientams, palyginti su jaunesniais kaip 65 metų pacientais, taikant gydymą Perjeta yra labiau tikėtinas toks šalutinis poveikis, kaip sumažėjęs apetitas, sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius, sumažėjęs kūno svoris, nuovargio jausmas, išnykęs ar pakitęs skonio pojūtis, silpnumo, tirpimo, dilgčiojimo ar dūrimo pojūtis, pasireiškiantis daugiausia pėdose ir kojose, bei viduriavimas.

Kiti vaistai ir Perjeta

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš pradėdant gydymą Jūs privalote pasitarti su gydytoju arba slaugytoju. Jis supažindins Jus apie nėštumo metu vartojamo Perjeta teikiamą naudą Jums ir keliamą pavojų Jūsų kūdikiui.

- jeigu pastojate gydymo Perjeta laikotarpiu ar per 6 mėnesius po gydymo pabaigos, nedelsdama pasakykite savo gydytojui;
- ar galite gydymo metu ir po jo pabaigos maitinti krūtimi, klauskite gydytojo.

Perjeta gali pakenkti negimusiam kūdikiui. Jūs turite naudotis veiksmingomis kontracepcijos priemonėmis gydymo Perjeta laikotarpiu ir dar 6 mėnesius po gydymo pabaigos. Dėl Jums tinkamiausios kontracepcijos priemonės pasitarkite su savo gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Perjeta gali silpnai veikti Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vis dėlto, jeigu Jums pasireiškė galvos svaigimas, bet kokios reakcijos į infuziją, alerginės ar anafilaksinės reakcijos, tai prieš vairuodami ar valdydami mechanizmus palaukite, kol šie reiškiniai praeis.

Sudėtyje yra natrio

Perjeta dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartojamas Perjeta

Skiriant šį vaistą

Perjeta Jums sulašins gydytojas arba slaugytojas ligoninėje ar kitoje sveikatos priežiūros įstaigoje.

- Jis lašinamas į veną lašeline (intravenine infuzija) vieną kartą per tris savaites.
- Pirmajai ir kitoms dozėms numatytas vaisto kiekis ir infuzijos trukmė yra skirtingi.
- Kiek infuzijų bus Jums sulašinta, priklausys nuo Jūsų atsako į gydymą ir nuo to, ar gydymas Jums skiriamas prieš chirurginę operaciją ar po jos (neoadjuvantinis arba adjuvantinis gydymas), ar jau išplitusiai ligai gydyti.
- Perjeta vartojamas kartu su kitais priešvėžiniais vaistais (trastuzumabu ir chemoterapija).

Pirmoji infuzija

- Per 60 minučių Jums bus sulašinta 840 mg Perjeta. Jūsų gydytojas ar slaugytojas stebės šalutinius poveikius infuzijos metu ir dar 60 minučių po to.
- Jums taip pat bus sulašinta trastuzumabo ir chemoterapija.

Visos kitos infuzijos, jeigu pirmąją infuziją gerai toleravote

- Per 30 - 60 minučių Jums bus sulašinta 420 mg Perjeta. Jūsų gydytojas ar slaugytojas stebės šalutinius poveikius infuzijos metu ir dar nuo 30 iki 60 minučių po to.
- Jums taip pat bus sulašinta trastuzumabo ir chemoterapija.

Daugiau informacijos apie trastuzumabo ir chemoterapijos dozavimą (kurie taip pat gali sukelti šalutinį poveikį) rasite pacientams skirtuose minėtų vaistų pakuotės lapeliuose. Jeigu kiltų daugiau klausimų apie minėtus vaistus, klauskite savo gydytojo arba slaugytojo.

Pamiršus susilašinti Perjeta

Jeigu pamiršote arba praleidote apsilankymą gydymo įstaigoje, kad susilašintumėte Perjeta, kaip galėdami greičiau apsilankykite joje. Jeigu jau prabėgo 6 savaitės ar daugiau laiko po paskutiniojo apsilankymo, tuomet Jums bus sulašinta didesnė 840 mg Perjeta dozė.

Nustojus vartoti Perjeta

Nenustokite vartoję šio vaisto, prieš tai nepasitarę su savo gydytoju. Yra svarbu, kad susilašintumėte visas Jums paskirtas infuzijas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Pastebėję bet kurį iš šių šalutinio poveikio atvejų nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui:

- labai stiprus ar užsitęsęs viduriavimas (kai tuštinamasi 7 ar daugiau kartų per parą);
- sumažėjęs ar mažas baltųjų kraujo ląstelių skaičius (nustatomas atlikus kraujo tyrimą) kartu su karščiavimu ar be jo, kuris gali didinti infekcijos pasireiškimo riziką;
- reakcijos į infuziją, kurių simptomai gali būti nesunkūs ar vidutinio sunkumo ir gali pasireikšti šleikštuliu (pykinimu), karščiavimu, šaltkrėčiu, nuovargiu, galvos skausmu, apetito praradimu, sąnarių ir raumenų skausmu bei karščio priplūdumu į veidą;
- alerginės ar anafilaksinės (sunkesnės alerginės) reakcijos, kurių simptomai pasireiškia veido ir gerklės patinimu, pasunkinančiu kvėpavimą. Labai retais atvejais Perjeta infuzijos metu buvo pacientų mirties atvejų dėl anafilaksinės reakcijos pasireiškimo;
- širdies veiklos sutrikimų (širdies nepakankamumo) simptomai, kurie gali pasireikšti kosuliu, dusuliu ir kojų ar rankų patinimu (skysčių susilaikymu).
- Naviko irimo sindromas (būklė, galinti atsirasti, kai vėžio ląstelės greitai žūsta, dėl ko atsiranda mineralų ir metabolitų koncentracijos pokyčiai kraujyje, matomi kraujo tyrimuose). Simptomai gali būti tokie, kaip inkstų veiklos sutrikimai (silpnumas, dusulys, nuovargis ir sumišimas), širdies veiklos sutrikimai (širdies plazdėjimas greičiau ar lėčiau už įprastą širdies plakimą), traukuliai, vėmimas ar viduriavimas, dilgsėjimas burnoje, rankose ar kojose.

Pastebėję bet kurį iš šio šalutinio poveikio atvejų, nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Kiti šalutinio poveikio atvejai

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- viduriavimas;
- plaukų slinkimas;
- pykinimas arba vėmimas;
- nuovargio jausmas;
- išbėrimas;
- virškinimo trakto uždegimas (pvz., burnos ertmės išopėjimas);
- raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas, nustatomas atliekant kraujo tyrimą;
- sąnarių ar raumenų skausmas, raumenų silpnumas;
- vidurių užkietėjimas;
- apetito sumažėjimas;
- skonio jutimo praradimas arba pakitimas;
- karščiavimas;
- kulkšnių ar kitų kūno dalių patinimas dėl pernelyg didelio vandens kiekio susikaupimo Jūsų organizme;
- negalėjimas užmigti;
- kraujo priplūdymas į veidą;
- silpnumo, nutirpimo, dilgsėjimo ar perštėjimo jutimai, daugiausia pėdose ir kojose;
- kraujavimas iš nosies;
- kosulys;
- rėmuo;
- sausa, niežtinti ar panaši į spuoguotą odą;
- nagų pakitimai;

- gerklės skausmas, raudona, skaudanti ar varvanti nosis, į gripą panašūs simptomai ir karščiavimas;
- sustiprėjęs ašarojimas;
- karščiavimas, susijęs su pavojingai sumažėjusiu tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių (neutrofilų) skaičiumi;
- kūno, rankų, kojų ir pilvo skausmas;
- dusulys;
- svaigulys.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- pėdų ar plaštakų tirpimo, dilgčiojimo ar perštėjimo pojūtis; aštrus duriantis, tvinkčiojantis, šalantis ar deginantis skausmas; skausmingas pojūtis, kai tai neturėtų sukelti skausmo, pavyzdžiui, švelniai prisilietus; blogesnis šilumos ar šalčio skirtumo pojūtis; pusiausvyros ar koordinacijos sutrikimas;
- nago guolio uždegimas toje vietoje, kur nagas susijungia su oda;
- ausų, nosies ar gerklės uždegimas;
- būklė su simptomais arba be jų, kai pablogėja Jūsų širdies kairiojo skilvelio veikla.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- krūtinės simptomai, tokie kaip sausas kosulys ar dusulys (tai yra galimi intersticinės plaučių ligos požymiai), būklė, kuomet pažeidžiami audiniai aplink plaučiuose esančius oro maišelius;
- skysčio susikaupimas aplink plaučius, sukeliantis dusulį.

Jeigu bet kurių iš anksčiau nurodytų simptomų Jums pasireikštų po to, kai gydymas Perjeta buvo nutrauktas, turite nedelsdami pasikonsultuoti su gydytoju ir pasakyti jam, kad anksčiau buvote gydomi Perjeta.

Kai kurie pasireiškiantys šalutiniai reiškiniai gali būti sukelti krūties vėžio. Jeigu Perjeta skiriamas kartu su trastuzumabu ir chemoterapija vienu metu, kai kurie šalutiniai poveikiai taip pat gali būti susiję su šių kitų vaistų vartojimu.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Perjeta

Perjeta bus sveikatos priežiūros specialistų saugoma ligoninėje arba kitoje sveikatos priežiūros įstaigoje. Saugojimo sąlygos yra tokios:

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant išorinės kartono dėžutės po Tinka iki nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikykite šaldytuve (2 °C – 8 °C).
- Negalima užšaldyti.
- Flakoną laikykite išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Nevartokite šio vaisto pastebėję jame bet kokių pašalinių dalelių arba spalvos pakitimų (žiūrėkite 6 skyrių).
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Perjeta sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra pertuzumabas. Kiekviename flakone iš viso yra 420 mg pertuzumabo, kurio koncentracija yra 30 mg/ml.
- Pagalbinės medžiagos yra ledinė acto rūgštis, L-histidinas, sacharozė, polisorbatas 20 ir injekcinis vanduo.

Perjeta išvaizda ir kiekis pakuotėje

Perjeta yra koncentratas infuziniam tirpalui. Jis yra skaidrus ar šiek tiek perlinis (opalescuojantis), bespalvis ar gelsvas skystis. Jis tiekiamas stiklo flakonais, kuriuose yra 14 ml koncentrato. Kiekvienoje pakuotėje yra po vieną flakoną.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.