

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Poherdy 420 mg koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename 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 humanizuotas IgG1 monokloninis antikūnas, pagamintas žinduolio (kininio žiurkėnuko patelės kiaušidžių) ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename šio vaistinio preparato tirpalo mililitre yra 30 mg sorbitolio. Kiekviename flakone yra 420 mg sorbitolio.

Kiekviename šio vaistinio preparato tirpalo mililitre yra 0,2 mg polisorbato 20. Kiekviename flakone yra 2,8 mg polisorbato 20.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Skaidrus ar šiek tiek opalinis, bespalvis arba šviesiai geltonas skystis, kurio pH yra 5,7–6,3, o osmolališkumas – 180–240 mosmol/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ankstyvasis krūties vėžys

Poherdy yra skirtas vartoti derinant su trastuzumabu ir chemoterapija taikant:

- neoadjuvantinį gydymą suaugusiems pacientams, sergantiems HER2 teigiamu, vietiškai išplitusiu, uždegiminiu ar ankstyvosios stadijos krūties vėžiu, turintiems didelę recidyvo riziką (žr. 5.1 skyrių);
- adjuvantinį gydymą suaugusiems pacientams, sergantiems HER2 teigiamu ankstyvuoku krūties vėžiu, turintiems didelę recidyvo riziką (žr. 5.1 skyrių).

Metastazavęs krūties vėžys

Poherdy yra skirtas vartoti derinant su trastuzumabu ir docetakseliu suaugusiems pacientams, sergantiems HER2 teigiamu, metastazavusiu ar lokaliai recidyvuojančiu neoperuojamu krūties vėžiu, kuriems anksčiau metastatinės ligos gydymui nebuvo taikyta anti-HER2 terapija ar chemoterapija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Dozavimas

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

Norint užtikrinti tikslus 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 palaikomios 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).

Poherdy ir trastuzumabo reikia skirti paeiliui vieną po kito, ir jų negalima maišyti tame pačiame infuzijos maišelyje. Poherdy ir trastuzumabo galima sulašinti bet kuria tvarka. Skiriant kartu su Poherdy, 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 palaikomąsias 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 Poherdy ir trastuzumabo reikia paskirti prieš taksano vartojimą.

Skiriant kartu su Poherdy, 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 Poherdy adjuvantiniam gydymui, rekomenduojama paklitakselio dozė yra po 80 mg/m² kartą per savaitę 12 savaičių trukmės ciklais.

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

Metastazavęs krūties vėžys

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

Ankstyvasis krūties vėžys

Taikant neoadjuvantinį gydymą Poherdy reikia skirti 3–6 ciklus kartu su trastuzumabu ir chemoterapija, kaip ankstyvojo krūties vėžio baigtinio gydymo schemos dalį (žr. 5.1 skyrių).

Taikant adjuvantinį gydymą Poverdy reikia skirti kartu su trastuzumabu 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. Poverdy ir trastuzumabo reikia sulašinti 1-ąją dieną, kai pradėdamas pirmasis gydymo ciklas 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	Poverdy	Trastuzumabas	
		Leidžiamas į veną (IV)	Leidžiamas po oda (SC)
<6 savaitės	420 mg Poverdy 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 Poverdy 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

Poverdy 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 Poverdy taip pat reikia nutraukti.

Kairiojo skilvelio veiklos sutrikimas

Poverdy ir trastuzumabo lašinimą reikia atidėti bent 3 savaitėms, jeigu pasireiškia bet kokių stazinių širdies nepakankamumą rodančių požymių ir simptomų (nustačius simptominių širdies nepakankamumą gydymą Poverdy 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 $\geq 50\%$. Poverdy 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 Poverdy 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.

Ankstyvuojū krūties vėžiu sergantiems pacientams

Prieš pradėdant gydymą pacientams nustatyta KSIF turi būti $\geq 55\%$ ($\geq 50\%$ baigus chemoterapiją, kurios sudėtyje buvo antraciklino, jei tokia buvo skirta). Poverdy 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 Poverdy 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

Bendrųjų pertuzumabo veiksmingumo skirtumų tarp ≥ 65 metų ir < 65 metų amžiaus pacientų nepastebėta. Senyvu 65 metų ir vyresnių pacientų populiacijai dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie vaisto poveikį vyresniems kaip 75 metų pacientams yra nedaug. Apie pertuzumabo 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

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

Vaikų populiacija

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

Vartojimo metodas

Poverdy yra skiriamas infuzija į veną. Suleisti į veną iškart (boliusu) negalima. Kaip praskiesti Poverdy 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.

Poherdy draudžiama varoti pacientams, kuriems yra įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN). Prieš pradėdant gydymą, turi būti patvirtina, kad pacientas neserga IFN, remiantis ligos istorija arba klinikiniais duomenimis (žr. 4.4 skyrių).

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 pertuzumabą, pastebėtas KSIF sumažėjimas. Pertuzumabo 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).

Pertuzumabas nėra tirtas su šių grupių pacientais: kurių KSIF rodmuo prieš pradėdant gydymą būtų <50 %; sirgusiais staziniu širdies nepakankamumu (SŠN); 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/m² doksorubicino ar jo ekvivalento.

Norėdami užtikrinti, kad KSIF atitinka normos ribas, įvertinkite KSIF prieš paskirdami gydymą pertuzumabu 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 pertuzumabu ir trastuzumabu nutraukti, nebent manoma, kad individuali nauda pacientui yra didesnė už minėtus pavojus.

Prieš paskiriant pertuzumabą 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 pertuzumabą ir antraciklinus vartojant kartu, lyginant su jų vartojimu vienas po kito.

Pertuzumabo (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 pertuzumabo ir antraciklino vartojimą kartu. TRYPHAENA tyrimo metu pertuzumabas buvo skiriamas kartu su epirubicinu, kaip FEC (5-fluorouracilo, epirubicino, ciklofosfamido) gydymo schemos 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/m²). Šio klinikinio tyrimo metu poveikio širdžiai saugumo savybės buvo panašios į nustatytus saugumo duomenis pacientams, kuriems buvo skirta tokia pat gydymo schema, tačiau kai pertuzumabas buvo paskirtas po FEC chemoterapijos.

Reakcijos į infuziją

Pertuzumabo vartojimas yra susijęs su reakcijomis į infuziją, įskaitant pasireiškusius mirtį lėmusius atvejus (žr. 4.8 skyrių). Rekomenduojama pacientus atidžiai stebėti pirmosios infuzijos metu ir dar 60 minučių po jos bei kiekvienos kitos pertuzumabo 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 galimybę vaisto vartojimo nutraukimo visam laikui klausimą. Šis klinikinis sprendimas turi būti priimtas atsižvelgiant į pasireiškusios 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. pertuzumabo 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 pertuzumabu būtina nutraukti visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

Febrilinė neutropenija

Pertuzumabo, 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 pertuzumabu gydytų ir placebo vartojusių pacientų mažiausio neutrofilų skaičiaus duomenys buvo panašūs. Didesnis febrilinės neutropenijos dažnis pertuzumabu gydytų pacientų grupėje buvo susijęs su dažnesniu šių pacientų mukozitu ir viduriavimu. Reikia apsvarstyti, ar nevertėtų mukozito ir viduriavimo simptomų gydyti. Febrilinės neutropenijos reiškinių po gydymo docetakseliu nutraukimo nebebūdavo stebima.

Viduriavimas

Vartojant pertuzumabą 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, kurių poveikis žinomas

Sorbitolis

Kiekviename šio vaistinio preparato mililitre yra 30 mg sorbitolio (E420). Pacientams, kuriems yra įgimtas fruktozės netoleravimu (IFN), šio vaistinio preparato vartoti negalima. IFN sergantiems pacientams atsiranda spontaniškas fruktozės turinčių maisto produktų vengimas, kuris gali būti susijęs su simptomų (vėmimas, virškinimo trakto sutrikimai, apatija, ūgio ir svorio sumažėjimas) atsiradimu. Todėl prieš skiriant Poherdy, būtina sužinoti išsamią kiekvieno paciento anamnezę dėl IFN. Netyčia

pavartojus vaistinį preparatą ir įtarus fruktozės netoleravimą, infuziją reikia nedelsiant nutraukti, atkurti normalią gliukozės koncentraciją kraujyje ir stabilizuoti organų funkcijas taikant intensyvią terapiją (žr. 4.3 skyrių).

Polisorbatas 20

Kiekviename šio vaistinio preparato flakone yra 2,8 mg polisorbato 20, o koncentracija yra 0,2 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų.

Natrio kiekis

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

Tačiau Poherdy yra skiedžiamas 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu. Į tai reikia atsižvelgti pacientams, kuriems kontroliuojamas natrio kiekis maiste (žr. 6.6 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Atsitiktinių imčių pagrindinio klinikinio tyrimo CLEOPATRA metu atliktame papildomame tyrime su 37 pacientais, sergančiais metastazavusiu krūties vėžiu, tarp pertuzumabo ir trastuzumabo bei tarp pertuzumabo ir docetakselio farmakokinetinės (FK) sąveikos nepastebėta. Be to, populiacijų FK analizės metu 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 skiriant citotoksinių vaistinių preparatų docetakselio, paklitakselio, gemcitabino, kapecitabino, karboplatinės 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 Poherdy 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 Poherdy 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 Poherdy 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. Nepageidaujamų 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 nepageidaujamos reakcijomis, pertuzumabas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Gydomo pertuzumabu 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

Pertuzumabo saugumas yra vertintas daugiau kaip 6 000 pacientų, dalyvavusių I, II ir III fazės klinikiniuose tyrimuose, atliktuose su įvairiais piktybiniais navikais serguosiais ir dažniausiai pertuzumabu kartu su kitais priešvėžiniais vaistinėmis 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]. Pertuzumabo saugumo duomenys visuose tyrimuose iš esmės buvo panašūs, tačiau dažniausių nepageidaujamų reakcijų (DNR) pasireiškimo dažnis ir pobūdis skyrėsi priklausomai nuo to, ar pertuzumabas buvo skiriamas monoterapijai, ar kartu su kitais priešvėžiniais preparatais.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

2 lentelėje apibendrinti duomenys apie pertuzumabą vartojusiųjų pacientų grupėse pasireiškusias DNR toliau nurodytų pagrindžiančiųjų klinikinių tyrimų metu:

- CLEOPATRA tyrimo metu, kai pertuzumabas buvo skiriamas kartu su docetakseliu ir trastuzumabu metastazavusiu krūties vėžiu sergantiems pacientams (n = 453);
- NEOSPHERE (n = 309) bei TRYPHAENA (n = 218) tyrimų metu, kai pertuzumabas buvo skiriamas neoadjuvantiniam gydymui kartu su trastuzumabu ir chemoterapija vietiškai išplitusiu, uždegiminiu ar ankstyvuoju krūties vėžiu sergantiems pacientams;
- APHINITY tyrimo metu, kai pertuzumabas 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 DNR. Kadangi šių tyrimų metu pertuzumabas buvo vartojamas kartu su trastuzumabu ir chemoterapija, nepageidaujamo reiškinio priežastinį ryšį su tam tikru vaistiniu preparatu yra sunku išsiaiškinti.

Nepageidaujami reiškiniai pateikti žemiau pagal MedDRA sisteminių organų klasę (OSK) ir dažnumo kategorijas:

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 DNR yra išvardintos mažėjančio sunkumo tvarka.

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

2 lentelė. Pertuzumabą vartojusiems pacientams pasireiškusių klinikinių tyrimų metu[^] ir po vaistinio preparato registracijos † DNR 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 ^{o, *}	Padidėjusio jautrumo reakcija ^{o, *} Padidėjusio jautrumo į vaistinį preparatą reakcija ^{o, *}	Anafilaksinė reakcija ^{o, *}	Citokinų atpalaidavimo sindromas ^{oo}
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	
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas Vėmimas Stomatitas Pykinimas Vidurių užkietėjimas Nevirškinimas Pilvo skausmas			
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Nuplikimas Išbėrimas Nagų sutrikimas Niežulys Odos sausmė			

Organų sistemų klasė	<i>Labai dažnas</i>	<i>Dažnas</i>	<i>Nedažnas</i>	<i>Retas</i>
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Raumenų skausmas Šnarių 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.; pertuzumabo gydymo ciklų skaičiaus mediana buvo 24); ir neoadjuvantinio gydymo laikotarpio duomenys, gauti NEOSPHERE tyrimo (pertuzumabo gydymo ciklų skaičiaus mediana buvo 4, visose tiriamosiose grupėse) bei TRYPHAENA tyrimo (pertuzumabo gydymo ciklų skaičiaus mediana buvo 3–6, visose tiriamosiose grupėse) metu, o taip pat gydymo laikotarpiu APHINITY tyrimo metu (pertuzumabo gydymo ciklų skaičiaus mediana buvo 18).

* Pranešta apie mirtį nulėmusias DNR.

** 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 nepageidaujamos reakcijos.

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 pertuzumabą vartojusiems pacientams (atitinkamai, 8,6 % ir 6,6 %). Simptomus sukeliančios KSD pasireiškimo dažnis taip pat buvo mažesnis pertuzumabą vartojusiųjų grupėje (1,8 % placebo grupėje lyginant su 1,5 % pertuzumabą vartojusiųjų grupėje) (žr. 4.4 skyrių).

NEOSPHERE tyrimo duomenimis, kai pacientams neoadjuvantiniam gydymui buvo skirti 4 pertuzumabą ciklai, KSD pasireiškimo dažnis (visu tiriamųjų vaistinių preparatų vartojimo laikotarpiu) buvo didesnis pertuzumabo, trastuzumabo ir docetakselio vartojusiųjų grupėje (7,5 %), lyginant su vartojusiais trastuzumabo ir docetakselio (1,9 %). Pertuzumabo 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 pertuzumabas kartu su trastuzumabu ir FEC (5-fluorouracilo, epirubicino, ciklofosfamido), o vėliau skiriamas pertuzumabas kartu su trastuzumabu ir docetakseliu; 9,3 % toje grupėje, kurios pacientams po FEC buvo skiriamas pertuzumabas kartu su trastuzumabu ir docetakseliu; bei 6,6 % toje grupėje, kurios pacientams buvo skiriamas pertuzumabas kartu su TCH (docetakselio, karboplatinos ir trastuzumabo).

Simptomus sukeliančios KSD (stazinio širdies nepakankamumo) pasireiškimo dažnis buvo 1,3 % toje grupėje, kurios pacientams po FEC buvo skiriamas pertuzumabas kartu su trastuzumabu ir docetakseliu (neįtraukiant vieno paciento, kuriam KSD simptomų pasireiškė gydymo FEC metu iki paskiriant pertuzumabą kartu su trastuzumabu ir docetakseliu), bei taip pat 1,3 % toje grupėje, kurios pacientams buvo skiriamas pertuzumabas kartu su TCH. Kitoje grupėje, kurios pacientams buvo skiriamas pertuzumabu kartu su trastuzumabu ir FEC, o vėliau skiriamas pertuzumabas kartu su trastuzumabu ir docetakseliu, nė vienam pacientui nepasireiškė simptomus sukeliančios 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 pertuzumabu kartu su trastuzumabu bei paklitakseliu; tuo tarpu nė vienam pacientui (0 %) nepasireiškė simptomų sukėlusios KSD toje grupėje, kurioje buvo skiriamas gydymas FEC ir vėliau pertuzumabu 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 pertuzumabu kartu su trastuzumabu bei paklitakseliu, ir 3,5 % toje grupėje, kurioje buvo skiriamas gydymas FEC ir vėliau pertuzumabu 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 % pertuzumabą vartojusių pacientų, lyginant su 0,4 % placebo grupės pacientų). Iš tų pacientų, kuriems pasireiškė simptominis širdies nepakankamumas, duomenų analizės metu 62,5 % pertuzumabą vartojusių pacientų ir 66,7 % placebo grupės pacientų šis sutrikimas išnyko (tai buvo apibrėžiama kaip 2 paeiliui 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 % pertuzumabą vartojusių pacientų ir 2,9 % placebo grupės pacientų; o tarp jų duomenų analizės metu 84,4 % pertuzumabą 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 pertuzumabo dozė buvo lašinama vieną dieną prieš trastuzumabo ir docetakselio infuzijas, kad būtų galima iširti su pertuzumabo vartojimu susijusias reakcijas. Pirmąją dieną, kurią būdavo lašinamas tik pertuzumabas, bendrasis reakcijų į infuziją dažnis placebo grupėje buvo 9,8 %, pertuzumabu gydytųjų grupėje – 13,2 %, o dauguma reakcijų į infuziją buvo lengvos ar vidutinio sunkumo. Dažniausios ($\geq 1,0$ %) reakcijos į infuziją pertuzumabu 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 pertuzumabu 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 pertuzumabas buvo skiriamas tą pačią dieną kaip ir kiti tiriamieji vaistiniai preparatai. Reakcijos į infuziją pasireiškė 18,6–25,0 % pacientų pirmąją pertuzumabo vartojimo (kartu su trastuzumabu ir chemoterapija) dieną. Reiškinių pobūdis ir sunkumas buvo panašūs kaip ir nustatytieji CLEOPATRA tyrimo metu tų ciklų metu, kai pertuzumabas 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 %, pertuzumabu 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 pertuzumabu gydytųjų grupės pacientai patyrė reiškinius, 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 reiškinių pobūdis buvo panašus į stebėtuosius CLEOPATRA tyrimo metu. NEOSPHERE tyrimo duomenimis, dviem pacientams pertuzumabo ir docetakselio vartojusiųjų grupėje pasireiškė anafilaksija. Tiek TRYPHAENA tyrimo, tiek ir APHINITY tyrimo duomenimis, bendrasis padidėjusio jautrumo ar anafilaksijos reiškinių dažnis buvo didžiausias pertuzumabo 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 % pertuzumabu gydytųjų grupės ir 58,3 % placebo grupės pacientų), kurių dauguma buvo neutropenijos reiškiniai (žr. 4.4 skyrių). Febrilinė neutropenija pasireiškė 13,7 % pertuzumabu 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 pertuzumabu gydytųjų grupėje (25,8 %) buvo didesnis, lyginant su placebo grupe (11,3 %).

NEOSPHERE tyrimo duomenimis, 8,4 % pacientų, kuriems buvo skiriamas neoadjuvantinis gydymas pertuzumabo, 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 pertuzumabu + TCH, bei 9,3 % pacientų, kuriems po FEC buvo skiriamas neoadjuvantinis gydymas pertuzumabu, trastuzumabu ir docetakseliu. TRYPHAENA tyrimo metu febrilinės neutropenijos pasireiškimo dažnis buvo didesnis pacientams, kuriems buvo skirti šeši gydymo pertuzumabu ciklai, lyginant su tais pacientais, kuriems buvo skirti trys pertuzumabo 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 pertuzumabo, 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 % pertuzumabą 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 pertuzumabą vartojusiems azijiečių rasės pacientams nei kitų rasių pacientams (15,9 % pertuzumabą vartojusių pacientų ir 9,9 % placebo grupės pacientų).

Viduriavimas

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

NEOSPHERE tyrimo duomenimis, viduriavimas pasireiškė 45,8 % pacientų, kuriems buvo skirtas neoadjuvantinis gydymas pertuzumabo, 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 pertuzumabu+TCH, bei 61,4 % pacientų, kuriems po FEC buvo skirtas neoadjuvantinis gydymas pertuzumabu, trastuzumabu ir docetakseliu. Abiejų tyrimų metu daugelis nepageidaujamų reiškinių buvo nesunkūs ar vidutinio sunkumo.

APHINITY tyrimo duomenimis, viduriavimo atvejų dažniau nustatyta pertuzumabą vartojusiųjų grupėje (71,2 %) nei placebo grupėje (45,2 %). ≥ 3 -iojo laipsnio viduriavimo atvejų pasireiškė 9,8 % pacientų pertuzumabą 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 pertuzumabą 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 pertuzumabą 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 % pertuzumabu 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 vietiskai vartojami ar geriamieji preparatai nuo aknės.

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

APHINITY tyrimo duomenimis, nepageidaujamų išbėrimo atvejų pasireiškė 25,8 % pacientų pertuzumabą 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-jo laipsnio pagal *NCI-CTCAE* (3 versija) neutropenijos dažnis tarp abiejų gydymo grupių išlaikė pusiausvyrą (86,3 % pertuzumabu 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 pertuzumabo, 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 pertuzumabu+TCH, bei 77,0 % pacientams, kuriems po FEC buvo skirtas neoadjuvantinis gydymas pertuzumabu, 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 pertuzumabas, 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, hipomagnezemia ir viduriavimas. Duomenų apie vyresnius kaip 75 metų pacientus 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.

Poherdy yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros interneto svetainėje <https://www.ema.europa.eu>.

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 domenas (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 slopino žmogaus naviko ląstelių proliferaciją, pertuzumabas ir trastuzumabas reikšmingai sustiprino vienas kito priešnavikinį veiksmingumą didele HER2 raiška pasižyminčiuose ksenotransplantato modeliuose.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Pertuzumabo 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

Pertuzumabo, 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 pertuzumabo 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 pertuzumabo, trastuzumabo ir docetakselio deriniu.

Pertuzumabu ir trastuzumabu pacientai buvo gydomi standartinėmis dozėmis kas 3 savaites. pertuzumabu ir trastuzumabu pacientai buvo gydomi iki ligos progresavimo, sutikimo 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 pirminė 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 apibendrinti 3 lentelėje. Buvo įrodytas statistiškai reikšmingas IBLP (NPI įvertinimu) pagerėjimas pertuzumabu 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	Pertuzumabas + trastuzumabas + docetakselis n = 402	SR (95 % PI)	p vertė
Išgyvenamumas be ligos progresavimo (nepriklausoma peržiūra) - pagrindinė vertinamoji baigtis* Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius Mediana (mėnesiai)	242 (59 %) 12,4	191 (47,5 %) 18,5	0,62 [0,51; 0,75]	< 0,0001
Bendrasis išgyvenamumas – antrinė vertinamoji baigtis** Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius	221 (54,4 %) 40,8	168 (41,8 %) 56,5	0,68 [0,56; 0,84]	0,0002

Parametras	Placebas+ trastuzumabas + docetakselis n = 406	Pertuzumabas + trastuzumabas + docetakselis n = 402	SR (95 % PI)	p vertė
Mediana (mėnesiais)				
Objektyvaus atsako dažnis (OAD)[^] – antrinė vertinamoji baigtis pacientų, kuriems nustatyta išmatuojama liga	336	343		
Reagavę į gydymą***	233 (69,3 %)	275 (80,2 %)		
OAD 95 % PI	(64,1; 74,2)	(75,6; 84,3)		
Visiškas atsakas (VA)	14 (4,2 %)	19 (5,5 %)	OAD	
Dalinis atsakas (DA)	219 (65,2 %)	256 (74,6 %)	skirtumas:	
Stabili liga (SL)	70 (20,8 %)	50 (14,6 %)	10,8 %	
Progresuojanti liga (PL)	28 (8,3 %)	13 (3,8 %)	(4,2; 17,5)	0,0011
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.

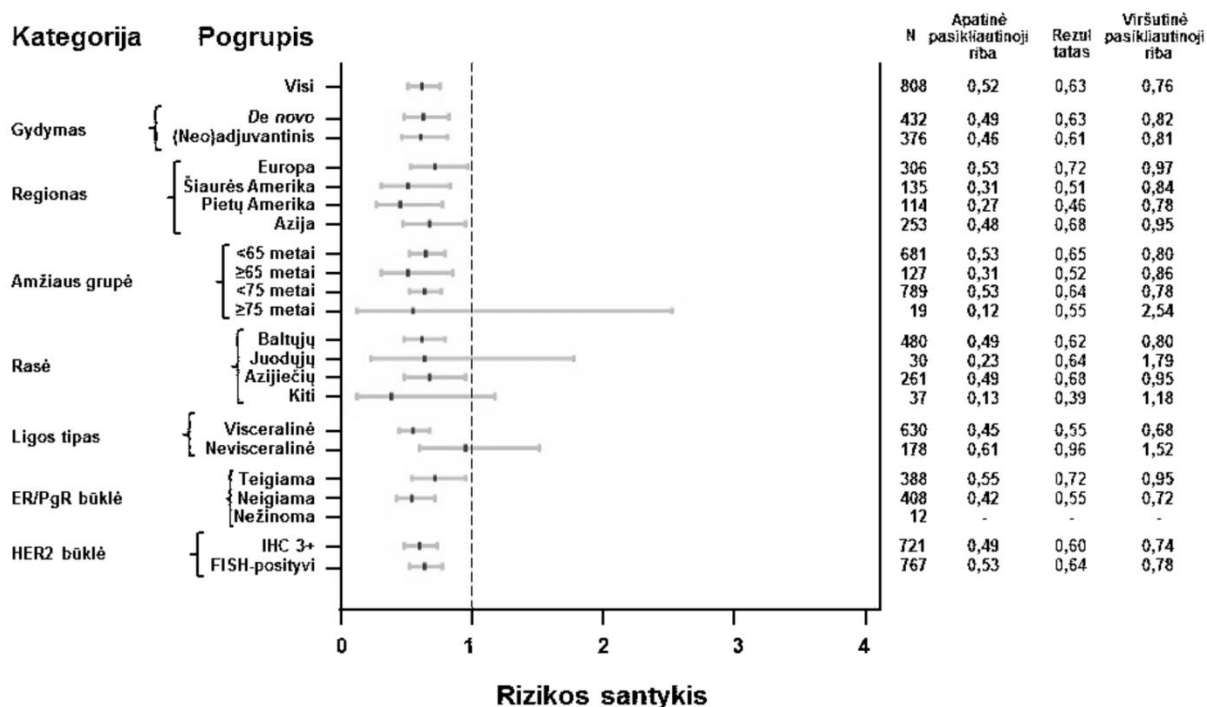
*** Pacientai, kuriems pasireiškė geriausias bendrasis atsakas – RECIST patvirtinti VA ar DA.

† 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 trastuzumabujau 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).

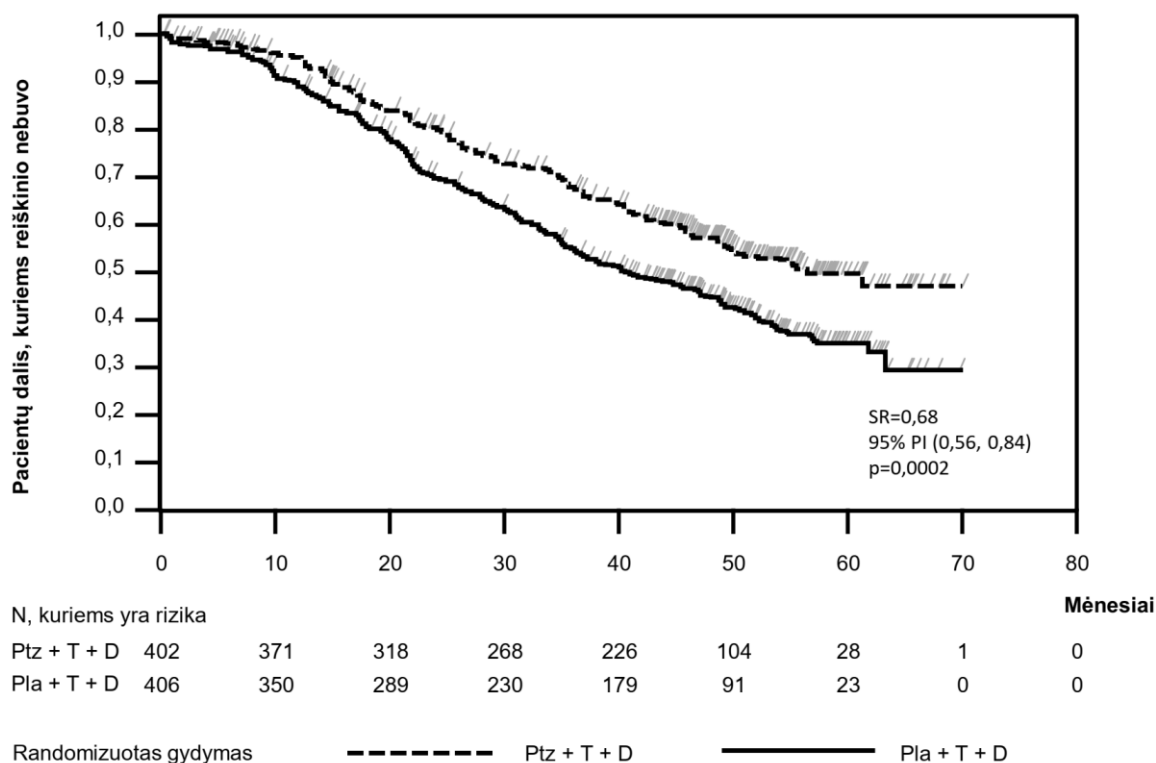
1 paveikslėlis. NPI įvertintas IBLP pagal pacientų pogrupius



Nuo reiškinio priklausoma galutinė BI analizė buvo atlikta, kai mirė 389 pacientai (221 iš jų placebo grupėje, o 168 – pertuzumabą vartojusiųjų grupėje). Anksčiau tarpinės BI analizės metu (atliktos praėjus vieneriems metams po pagrindinės analizės) stebėta statistiškai reikšminga nauda BI rodikliui, palanki pertuzumabu 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 pertuzumabą 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 – pertuzumabą vartojusiųjų grupėje), parodė, kad statistiškai reikšminga nauda BI rodikliui, palanki pertuzumabu 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 [pertuzumabą vartojusiųjų grupėje]). Apskaičiuotasis išgyvenamumo rodiklis po 8 metų buvo 37 % pertuzumabą 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; 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 sergusiais pacientais, kurių vėžys gydymo trastuzumabu metu progresavo. Gydymo pertuzumabu ir trastuzumabu rezultatas buvo 24,2 % atsako dažnis, kai be to dar 25,8 % pacientų liga stabilizavosi mažiausiai 6 mėnesiams, parodantis, kad pertuzumabas 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 išėjimams, pavyzdžiui, bendrajam išgyvenamumui ar išgyvenamumui be ligos.

NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE yra II fazės, daugiacentris, tarptautinis, atsitiktinių imčių, kontroliuojamasis pertuzumabo 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;
- pertuzumabas su trastuzumabu ir docetakseliu;
- pertuzumabas su trastuzumabu;
- pertuzumabas 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 pertuzumabu 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 ypT0N0).

Demografiniai rodikliai buvo panašūs visose tiriamosiose grupėse (amžiaus mediana buvo 49-50 metų, daugelis buvo baltos odos (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 pertuzumabo 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 išiečių skirtumai, ir tai pagrindžia teigiamas 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 pertuzumabu naudos (pertuzumabo, trastuzumabo ir docetakselio derinį palyginus su trastuzumabo ir docetakselio deriniu) reikšmė buvo mažesnė 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 tomis, 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 skiriamas pertuzumabas 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 pertuzumabu ir trastuzumabu;
- 3 ciklai vien FEC ir vėliau 3 ciklai docetakselio kartu su trastuzumabu ir pertuzumabu;
- 6 ciklai TCH kartu su pertuzumabu.

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 pertuzumabo derinys su TCH, docetakselio buvo leidžiama į veną po 75 mg/m² (dozės didinti nebuvo leidžiama) ir karboplatinės (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	Pertuzumabas + trastuzumabas + docetakselis N=107	Pertuzumabas + trastuzumabas N=107	Pertuzumabas + docetakselis N=96	Pertuzumabas + Trastuzumabas + FEC→ Poherdy+ trastuzumabas + docetakselis N=73	FEC→ Pertuzumabas + trastuzumabas + docetakselis N=75	Pertuzumabas +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 pertuzumabas + 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, ciklofosfamidai; TCH: docetakselis, karboplatina ir trastuzumabas, CMH: Cochran–Mantel–Haenszel.

1. 95 % PI vienai dvinarei imčiai naudojant *Pearson-Clopper* metodą.
2. Gydomas pertuzumabu + trastuzumabu + docetakseliu ir pertuzumabu + trastuzumabu yra lyginami su gydymu trastuzumabu + docetakseliu, tuo tarpu pertuzumabo+docetakselio poveikis lyginamas su pertuzumabo + 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 pertuzumabu kartu su trastuzumabu ir paklitakseliu;
- kohorta B – 4 ciklai FEC, vėliau skiriant 4 ciklus pertuzumabu kartu su trastuzumabu ir docetakseliu.

Atlikus chirurginę operaciją, visiems pacientams pertuzumabu 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 pertuzumabas 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 pasireiškimo (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 pasireiškimo ar mirties rizika pacientams, kuriems atsitiktine tvarka buvo skiriamas pertuzumabas, 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%] pertuzumabo vartojusių 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

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

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

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

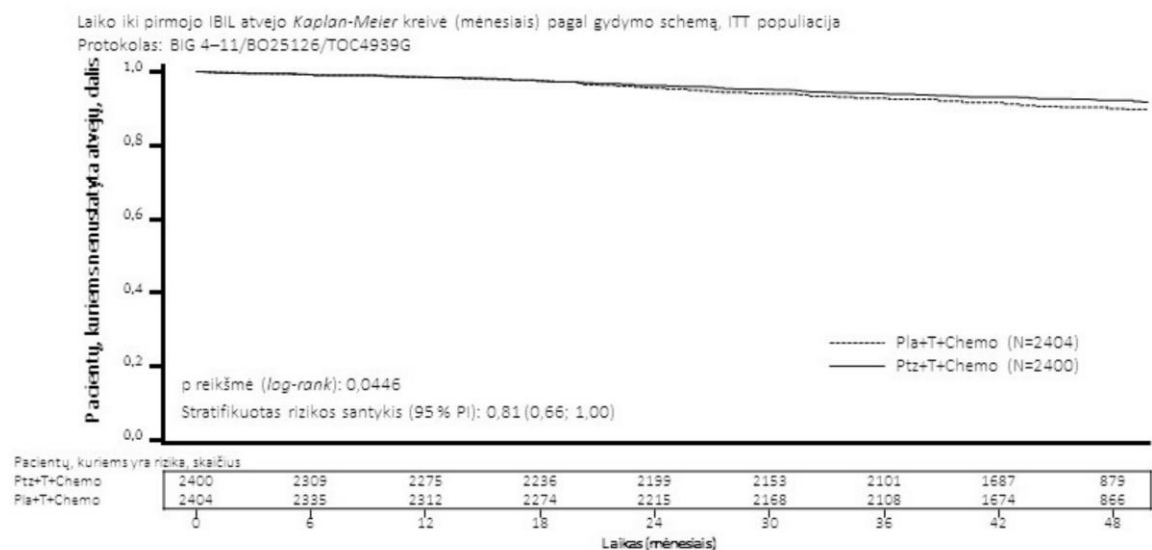
** Trečiosios tarpinės bendrojo išgyvenamumo analizės duomenys, duomenų analizės data 2022 m. sausio 10 d.

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; T – trastuzumabas.

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

Pacientų pogrūpių analizės rezultatai

Pagrindinės duomenų analizės atlikimo metu nustatyta, kad pertuzumabo vartojimo nauda buvo ryškesnė tuose pacientų pogrūpiuose, 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 pogrūpiuose, sudarytuose pagal metastazių limfmazgiuose buvimą ir hormonų receptorių rodmenį¹

Populiacija	IBIL reikšminių skaičius / bendrasis N (%)		Nestratifikuotas RS (95 % PI)
	Pertuzumabas + 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 pogrūpių 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 pertuzumabą 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 pertuzumabą 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 pertuzumabą 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 pertuzumabą vartojusių pacientų grupėje, lyginant su placebo vartojusiais pacientais.

Pacientų praneštos išeitys

Antrinės vertinamosios baigtys taip pat apėmė pacientų praneštą 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 išeičių 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) pertuzumabą 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) pertuzumabą 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) pertuzumabą 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 pertuzumabą vartojusiųjų grupėje sugrįžo prie pradinių reikšmių po HER2 veikiančių vaistinių preparatų nutraukimo. Viso tyrimo laikotarpiu nebuvo nustatyta, kad paskyrus pertuzumabą kartu su trastuzumabo ir chemoterapijos deriniu būtų įtakojama bendroji pacientų užimtumo veikla.

Imunogeniškumas

Gydymo pertuzumabu metu gali susidaryti antikūnai prieš pertuzumabą. Nepastebėta aiškaus ryšio tarp antikūnų susidarymo ir klinikinio atsako ar nepageidaujamų reiškinių.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atsisakė pareigos teikti pertuzumabo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais rezultatus 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) klinikinuose tyrimuose dalyvavusį 481 pacientą, sirgusį įvairių tipų pažengusiais piktybiniais navikais ir gydytą vienu pertuzumabu arba kartu su kitais vaistinėmis preparatais, kai nuo 2 mg/kg iki 25 mg/kg pertuzumabo dozės buvo lašinamos į veną kas 3 savaites 30 - 60 minučių trukmės intravenine infuzija.

Absorbcija

Pertuzumabas vartojamas intraveninės infuzijos būdu.

Pasiskirstymas

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

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 pertuzumabo 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 pertuzumabo vartojimo nustatyto 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 ankstyvuojančiu 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 tyrimo 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 laikotarpiu) 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 oligohidroamnionas, santykinis plaučių ir inkstų masės sumažėjimas bei mikroskopiniai inkstų hipoplazijos įrodymai, atitinkantys vėluojantį inkstų vystymąsi. Be to, buvo pastebėti antrinį vaisiaus augimo sutrikimą 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 leidžiamas 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

L-histidinas
L-histidino hidrochloridas monohidratas
Sorbitolis (E420)
Polisorbatas 20 (E432)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Pertuzumabo 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

3 metai

Praskiesto tirpalo

Praskiesto tirpalo cheminis ir fizinis stabilumas naudojimo metu buvo įrodytas 48 valandas esant 2 °C–8 °C temperatūrai, po to 24 valandas esant 30 °C temperatūrai, apsaugant nuo šviesos. 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 patvirtintomis aseptinėmis 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

Flakonas (I tipo borosilikatinis stiklas) su kamščiu (chlorbutilo guma), kuriame yra 14 ml tirpalo.

Pakuotėje yra 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

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

Pertuzumabas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Flakono kratyti negalima. Naudojant sterilią adatą ir švirkštą 14 ml pertuzumabo koncentratas turi būti ištrauktas iš flakono ir praskiestas 250 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) arba 4,5 mg/ml (0,45 %) infuzinio tirpalo PVC ar ne-PVC poliolefino infuziniame maišelyje. 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, maišelį 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.

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

7. REGISTRUOTOJAS

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/2008/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Pirmojo registravimo data 2026 m. balandžio 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://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

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nyderlandai

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 numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė) ir vėlesniuose jo atnaujinimuose, kurie skelbiami Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IRVEIKSMINGAM 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.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Poherdy 420 mg koncentratas infuziniam tirpalui
pertuzumabas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

L-histidinas
L-histidino hidrochloridas monohidratas
Sorbitolis
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 VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPAŠTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Pacientams, kuriems yra įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN), šio vaisto negalima vartoti dėl jame esančio sorbitolio. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

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 ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/2008/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

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)

Poherdy 420 mg sterilus koncentratas
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

Poherdy 420 mg koncentratas infuziniam tirpalui pertuzumabas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

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

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireiktijį 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 Poherdy ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Poherdy
3. Kaip vartoti Poherdy
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Poherdy
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Poherdy ir kam jis vartojamas

Poherdy 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 Poherdy 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 Poherdy

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

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

2. Kas žinotina prieš Jums lašinant Poherdy

Poherdy vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija pertuzumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- esant įgimtam fruktozės netoleravimui (IFN) – gana retai genetinei būklei, kai organizme nėra gaminamas fruktozę skaidantis fermentas.

Jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš pradėdant Jums lašinti Poherdy.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

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

- jeigu Jums kada nors yra buvę širdies veiklos sutrikimų (pavyzdžiui, širdies nepakankamumas, pavojingai nereguliarus širdies plakimo gydymas, negydomas aukštas kraujospūdis, neseniai patirtas širdies smūgis), prieš pradėdant gydymą pertuzumabu 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, doksorubicinu ar epirubicinu. Šie vaistai galėjo pažeisti širdies raumenį ir padidinti širdies sutrikimų pavojų gydant pertuzumabu.

Jeigu bet kuri iš paminėtų sąlygų Jums tinka (arba Jūs kuo nors abejojate), pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš pradėdant Jums lašinti pertuzumabą. 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 pertuzumabu gali nutraukti. Labai retais atvejais pertuzumabo 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)

Pertuzumabą 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 pertuzumabą 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 pertuzumabo skyrimą, kol viduriavimas taps kontroliuojamu.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Jaunesniems kaip 18 metų žmonėms Poherdy 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 pertuzumabu 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 Poherdy

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 pertuzumabo teikiamą naudą Jums ir keliamą pavojų Jūsų kūdikiui.

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

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Pertuzumabas 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.

Poherdy sudėtyje yra natrio

Vienoje vaisto Poherdy dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės. Tačiau prieš skiriant Poherdy, jis yra praskiedžiamas 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu. Pasitarkite su gydytoju, jei Jums kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

Poherdy sudėtyje yra sorbitolio

Sorbitolis yra fruktozės šaltinis. Jeigu Jums yra retas genetinis sutrikimas įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN), Jums šio vaisto vartoti negalima. Pacientų, kuriems yra IFN, organizmas negali suskaidyti šio vaisto sudėtyje esančios fruktozės ir tai gali sukelti sunkų nepageidaujamą poveikį.

Prieš vartojant šio vaisto, turite pasakyti gydytojui, jeigu Jums yra IFN.

Poherdy sudėtyje yra polisorbato

Kiekviename šio vaisto ml yra 0,2 mg polisorbato 20, o tai atitinka 2,8 mg polisorbato kiekviename flakone. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartojamas Poherdy

Skiriant šį vaistą

Poherdy Jums sulašins gydytojas arba slaugytojas ligininėje ar kitoje sveikatos priežiūros įstaigoje.

- Jis lašinamas į veną lašeliniu (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.
- Pertuzumabas vartojamas kartu su kitais priešvėžiniais vaistais (trastuzumabu ir chemoterapija).

Pirmoji infuzija

- Per 60 minučių Jums bus sulašinta 840 mg pertuzumabo. 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 pertuzumabo. 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 Poherdy

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

Nustojus vartoti Poherdy

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 kvėpavimu. Labai retais atvejais pertuzumabo 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 kurią iš šio šalutinio poveikio atvejų, nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Kiti šalutiniai poveikiai

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 priplūdimas į veidą;
- silpnumo, nutirpimo, dilgsėjimo ar perštėjimo jutimai, daugiausia pėdose ir kojose;
- kraujavimas iš nosies;
- kosulys;
- rėmuo;
- sausa, niežtinti ar panaši į spuoguotą oda;
- 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 pertuzumabu buvo nutrauktas, turite nedelsdami pasikonsultuoti su gydytoju ir pasakyti jam, kad anksčiau buvote gydomi pertuzumabu.

Kai kurie pasireiškiantys šalutiniai reiškiniai gali būti sukelti krūties vėžio. Jeigu pertuzumabas 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 Poherdy

Poherdy sveikatos priežiūros specialistų bus laikomas ligoninėje arba kitoje sveikatos priežiūros įstaigoje. Laikymo sąlygos yra tokios:

- šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje;
- ant išorinės kartono dėžutės po „EXP“ 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

Poherdy sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra pertuzumabas. Kiekviename flakone iš viso yra 420 mg pertuzumabo, kurio koncentracija yra 30 mg/ml.
- Pagalbinės medžiagos yra L-histidinas, L-histidino hidrochloridas monohidratas, sorbitolis (E420, žr. 2 skyrių „Poherdy sudėtyje yra sorbitolio“), polisorbatas 20 (E432, žr. 2 skyrių „Poherdy sudėtyje yra polisorbato 20“) ir injekcinis vanduo.

Poherdy išvaizda ir kiekis pakuotėje

Poherdy yra koncentratas infuziniam tirpalui. Jis yra skaidrus arba šiek tiek opalescuojantis, bespalvis arba gelsvas skystis. Jis tiekiamas stiklo flakone, kuriuose yra 14 ml koncentrato. Kiekvienoje pakuotėje yra po vieną flakoną.

Registruotojas

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nyderlandai

Gamintojas

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nyderlandai

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

N.V. Organon
Τηλ: +30-216 6008607

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Organon Portugal, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: +351 218705500
geral_pt@organon.com

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

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