

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Poherdy 420 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 14-ml viala koncentrata vsebuje 420 mg pertuzumaba s koncentracijo 30 mg/ml. Po razredčitvi vsebuje en ml raztopine približno 3,02 mg pertuzumaba v začetnem odmerku in približno 1,59 mg pertuzumaba v vzdrževalnem odmerku (glejte poglavje 6.6).

Pertuzumab je humanizirano monoklonsko protitelo IgG1, pridobljeno iz celične kulture sesalcev (ovarijske celice kitajskega hrčka) s tehnologijo rekombinantne DNA.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

En ml raztopine vsebuje 30 mg sorbitola. Vsaka viala vsebuje 420 mg sorbitola.
En ml raztopine vsebuje 0,20 mg polisorbata 20. Vsaka viala vsebuje 2,8 mg polisorbata 20.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat).
Bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do blede rumena tekočina s pH 5,7-6,3 in osmolalnostjo 180-240 mOsmol/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zgodnji rak dojk

Zdravilo Poherdy je v kombinaciji s trastuzumabom in kemoterapijo indicirano za:

- neoadjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov s HER2-pozitivnim, lokalno napredovalim, vnetim rakom dojk ali zgodnjim stadijem raka dojk z visokim tveganjem za ponovitev (glejte poglavje 5.1);
- adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov s HER2-pozitivnim zgodnjim rakom dojk z visokim tveganjem za ponovitev (glejte poglavje 5.1).

Metastatski rak dojk

Zdravilo Poherdy je v kombinaciji s trastuzumabom in docetakselom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim HER2-pozitivnim rakom dojk ali z lokalno, neoperabilno ponovitvijo raka dojk, ki pred tem še niso prejeli anti-HER2 terapije ali kemoterapije za metastatsko bolezen.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Poherdy lahko uvede le zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku. Zdravilo Poherdy lahko daje samo zdravstveni delavec, ki zna ukrepati v primeru anafilaksije, in ga daje v okolju, kjer je takoj na voljo vsa nujno potrebna medicinska oprema za oživljanje.

Odmerjanje

Bolniki, zdravljeni z zdravilom Poherdy, morajo imeti HER2-pozitivni tumor, imunohistokemično (IHK) opredeljen kot 3+, in/ali razmerje pri *in situ* hibridizaciji (ISH) > 2,0, opredeljeno z validiranim testom.

Za zagotovitev točnih in ponovljivih rezultatov mora biti testiranje opravljeno v specializiranem laboratoriju, kjer se lahko zagotovi ustrezna validacija postopka testiranja. Celotna navodila, vključno z izvedbo metode in interpretacijo rezultatov, so priložena validiranim testom HER2.

Priporočen začetni uvajalni odmerek pertuzumaba je 840 mg v 60-minutni intravenski infuziji, ki mu sledi vzdrževalni odmerek 420 mg vsake 3 tedne, dan v 30 do 60 minutah. Po koncu vsakega infundiranja je bolnike priporočljivo opazovati 30 do 60 minut. To obdobje opazovanja mora biti končano pred poznejšim infundiranjem trastuzumaba ali kemoterapije (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Poherdy in trastuzumab je treba dati zaporedoma in se ju ne sme mešati v isti infuzijski vrečki. Zdravilo Poherdy in trastuzumab je mogoče dati v katerem koli vrstem redu. Za dajanje trastuzumaba ob zdravilu Poherdy se priporoča 3-tedenska shema dajanja trastuzumaba:

- v intravenski infuziji z začetnim uvajalnim odmerkom trastuzumaba 8 mg/kg telesne mase, ki mu sledi vzdrževalni odmerek trastuzumaba 6 mg/kg telesne mase vsake 3 tedne,
- ali
- kot fiksni subkutani odmerek, apliciran z injekcijo trastuzumaba (600 mg) vsake 3 tedne ne glede na bolnikovo telesno maso.

Bolniki, ki prejemajo taksan, morajo zdravilo Poherdy in trastuzumab dobiti pred taksanom.

Začetni odmerek docetaksela ob zdravilu Poherdy je lahko 75 mg/m², nato pa se ga poveča na 100 mg/m² glede na izbrano shemo in prenašanje začetnega odmerka. Druga možnost je odmerek docetaksela 100 mg/m² po 3-tednskem razporedu že od začetka, ponovno glede na izbrano shemo. Če se uporablja shema, ki temelji na karboplatinu, je priporočeni odmerek docetaksela ves čas 75 mg/m² (brez stopnjevanja odmerka). Priporočeni odmerek paklitaksela ob zdravilu Poherdy v adjuvantnem zdravljenju je 80 mg/m² enkrat na teden v 12-tedenskih ciklih.

Bolniki, ki prejemajo shemo na osnovi antraciklina, morajo zdravilo Poherdy in trastuzumab dobiti po koncu celotne sheme antraciklina (glejte poglavje 4.4).

Metastatski rak dojk

Zdravilo Poherdy je treba uporabljati v kombinaciji s trastuzumabom in docetakselom. Zdravljenje z zdravilom Poherdy in trastuzumabom se lahko nadaljuje do napredovanja bolezni ali pojava neobvladljivih toksičnih učinkov tudi v primeru ukinitve zdravljenja z docetakselom.

Zgodnji rak dojk

Pri neoadjuvantnem zdravljenju, ki predstavlja del celostnega zdravljenja zgodnjega raka dojk, je treba zdravilo Poherdy dajati 3 do 6 ciklov v kombinaciji s trastuzumabom in kemoterapijo (glejte poglavje 5.1).

V okviru adjuvantnega zdravljenja je treba zdravilo Poherdy uporabljati v kombinaciji s trastuzumabom v skupnem trajanju eno leto (do 18 ciklov ali do ponovitve bolezni ali neobvladljivih toksičnih učinkov, kar od tega se pojavi prej), ki predstavlja del celostnega zdravljenja zgodnjega raka dojk in ne glede na čas operacije. Zdravljenje mora vključevati standardno kemoterapijo na osnovi antraciklina in/ali taksana. Zdravilo Poherdy in trastuzumab naj se začneta uporabljati 1. dan prvega cikla, ki vsebuje taksan, in ju je treba uporabljati še naprej, tudi če se kemoterapija ukine.

Zamujeni ali izpuščeni odmerki

Za priporočila glede zamujenih ali izpuščenih odmerkov glejte spodnjo preglednico 1.

Preglednica 1 Priporočila glede zamujenih ali izpuščenih odmerkov

Čas med dvema zaporednima infuzijama	zdravilo Poherdy	trastuzumab	
		intravensko (i.v.)	subkutano (s.c.)
< 6 tednov	Čim prej je treba dati zdravilo Poherdy v odmerku 420 mg. Ne čakajte na naslednji načrtovani odmerek. Nato se vrnite na prvotno načrtovano razporeditev.	Čim prej je treba dati trastuzumab v intravenskem odmerku 6 mg/kg. Ne čakajte na naslednji načrtovani odmerek. Nato se vrnite na prvotno načrtovano razporeditev.	Čim prej je treba dati fiksni 600-mg subkutani odmerek trastuzumaba. Ne čakajte na naslednji načrtovani odmerek.
≥ 6 tednov	Ponovno je treba dati uvajalni 840-mg odmerek zdravila Poherdy v 60-minutni intravenski infuziji, ki mu sledi vzdrževalni odmerek 420 mg, apliciran intravensko vsake 3 tedne.	Ponovno je treba dati uvajalni odmerek trastuzumaba 8 mg/kg, apliciran intravensko v približno 90 minutah, ki mu sledi vzdrževalni odmerek 6 mg/kg, apliciran intravensko vsake 3 tedne.	

Prilagoditev odmerka

Odmerkov zdravila Poherdy ali trastuzumaba ni priporočljivo zmanjševati. Za podrobnosti glede trastuzumaba glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).

Bolniki lahko med obdobji reverzibilne mielosupresije, povzročene s kemoterapijo, nadaljujejo z zdravljenjem, vendar jih je v tem času treba skrbno spremljati zaradi zapletov, ki jih lahko povzroči nevtropenija. Za prilagajanje odmerkov docetaksela in druge kemoterapije glejte ustrezen SmPC.

Če se ukine zdravljenje s trastuzumabom, je treba ukiniti tudi zdravljenje z zdravilom Poherdy.

Disfunkcija levega prekata

Zdravljenje z zdravilom Poherdy in trastuzumabom je treba prekiniti za vsaj 3 tedne v primeru znakov in simptomov, ki kažejo na kongestivno srčno popuščanje. Zdravilo Poherdy je treba ukiniti, če je simptomatsko srčno popuščanje potrjeno (za več podrobnosti glejte poglavje 4.4).

Bolniki z metastatskim rakom dojk

Bolniki morajo imeti iztisni delež levega prekata (LVEF) pred zdravljenjem ≥ 50 %. Zdravljenje z zdravilom Poherdy in trastuzumabom je treba prekiniti za vsaj 3 tedne, če:

- LVEF pade pod 40 %;
- je LVEF 40 % do 45 % in je njegova vrednost glede na vrednost pred zdravljenjem padla za ≥ 10 odstotnih točk.

Zdravili Poherdy in trastuzumab lahko znova uvedemo, če se vrednost LVEF dvigne na > 45 % ali 40 do 45 %, pri čemer je padec manjši od 10 odstotnih točk glede na vrednosti pred zdravljenjem.

Bolniki z zgodnjim rakom dojke

Bolniki morajo imeti LVEF pred zdravljenjem $\geq 55\%$ ($\geq 50\%$ po koncu antraciklinske komponente kemoterapije, če je uporabljena). Zdravljenje z zdravilom Poherdy in trastuzumabom je treba prekiniti za vsaj 3 tedne, če:

- LVEF pade pod 50% in je njegova vrednost glede na vrednost pred zdravljenjem padla za ≥ 10 odstotnih točk.

Zdravilo Poherdy in trastuzumab je mogoče znova uvesti, če se LVEF dvigne na $\geq 50\%$ ali se razlika od vrednosti pred zdravljenjem zmanjša na < 10 odstotnih točk.

Starejši bolniki

V celoti niso opažali razlik v učinkovitosti pertuzumaba med bolniki, starimi ≥ 65 let, in bolniki, starimi < 65 let. Starejši populaciji (stari 65 let ali več) odmerka ni treba prilagoditi. Za bolnike, starejše od 75 let, je na voljo le malo podatkov. Za oceno varnosti pertuzumaba pri starejših bolnikih glejte poglavje 4.8.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerka pertuzumaba ni potrebno. Za bolnike s hudo okvaro ledvic je na voljo le malo farmakokinetičnih podatkov, zato priporočil o odmerjanju ni mogoče dati (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Varnost in učinkovitost pertuzumaba pri bolnikih z okvaro jeter nista raziskani. Specifičnih priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pertuzumaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista dokazani. Uporaba pertuzumaba pri indikaciji rak dojke za pediatrično populacijo ni smiselna.

Način uporabe

Zdravilo Poherdy se daje v intravenski infuziji, ki pa ne sme biti hitra. Zdravila se ne sme dajati v obliki bolusa. Za navodila glede redčenja zdravila Poherdy pred dajanjem glejte poglavji 6.2 in 6.6.

Priporočeni čas infundiranja začetnega odmerka je 60 minut. Če bolnik dobro prenese prvo infuzijo, lahko nadaljnje infuzije damo v 30 do 60 minutah (glejte poglavje 4.4).

Infuzijske reakcije

Če se razvije infuzijska reakcija, se hitrost infuzije upočasni ali infundiranje prekine (glejte poglavje 4.8). Ko simptomi izzvenijo, lahko z infundiranjem nadaljujemo. Za blaženje simptomov lahko pomagajo zdravljenje s kisikom, agonisti beta, antihistaminiki, hitro nadomeščanje parenteralnih tekočin in zdravljenje z antipiretiki.

Preobčutljivostne reakcije/anafilaksija

Infundiranje je treba nemudoma in dokončno ukiniti, če se razvije reakcija 4. stopnje po merilih NCI-CTCAE (anafilaksija), bronhospazem ali akutni respiratorni distressni sindrom (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravilo Poherdy je kontraindicirano pri osebah z dedno intoleranco za fruktozo. Pred začetkom zdravljenja je treba dedno intoleranco za fruktozo izključiti z anamnezo ali na podlagi kliničnih podatkov (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Disfunkcija levega prekata (vključno s kongestivnim srčnim popuščanjem)

Med uporabo zdravil, ki zavirajo aktivnost HER2, med katere spada tudi pertuzumab, so poročali o zmanjšanju LVEF. Pojavnost simptomatske sistolične disfunkcije levega prekata (kongestivno srčno popuščanje) je bila večja pri bolnikih, ki so prejeli pertuzumab v kombinaciji s trastuzumabom in kemoterapijo, kot pri tistih, ki so prejeli trastuzumab in kemoterapijo. Bolniki, predhodno zdravljeni z antraciklini ali obsevanjem v predelu prsnega koša, imajo lahko večje tveganje za zmanjšanje LVEF. Večino primerov simptomatskega srčnega popuščanja v okviru adjuvantnega zdravljenja so zabeležili pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo na osnovi antraciklina (glejte poglavje 4.8).

Pertuzumaba niso proučevali pri bolnikih: z vrednostjo LVEF pred zdravljenjem $< 50\%$; z anamnezo kongestivnega srčnega popuščanja; s padcem LVEF na $< 50\%$ med predhodnim adjuvantnim zdravljenjem s trastuzumabom; s stanji, ki bi lahko okvarila delovanje levega prekata, kot so npr. neurejena hipertenzija, nedavni miokardni infarkt, resne motnje srčnega ritma, ki so zahtevale zdravljenje, predhodna kumulativna izpostavljenost antraciklinu do $> 360 \text{ mg/m}^2$ doksorubicina ali njegovega ekvivalenta.

Pred uvedbo pertuzumaba je treba oceniti vrednost LVEF in jo nato med zdravljenjem s pertuzumabom tudi redno spremljati (npr. enkrat med neoadjuvantnim zdravljenjem in vsakih 12 tednov med adjuvantnim zdravljenjem ali pri metastatski bolezni) ter zagotoviti, da LVEF ostaja znotraj normalnih vrednosti. Če se LVEF poslabša, kot je opisano v poglavju 4.2, in se ob naslednjem preverjanju ne izboljša ali se še dodatno poslabša, je treba resno razmisliti o prenehanju zdravljenja s pertuzumabom in trastuzumabom, razen če koristi za posameznega bolnika odtehtajo tveganja.

Pred uporabo pertuzumaba skupaj z antraciklinom je treba skrbno razmisliti o kardiološkem tveganju in ga pretehtati glede na zdravstvene potrebe posameznega bolnika. Z upoštevanjem farmakološkega delovanja zdravil, usmerjenih proti HER2, in antraciklinov je med sočasno uporabo pertuzumaba in antraciklinov mogoče pričakovati večje tveganje za kardiotoksičnost kot med zaporedno uporabo.

Zaporedno uporabo pertuzumaba (v kombinaciji s trastuzumabom in taksanom) po epirubicinski ali doksorubicinski komponenti številnih shem na osnovi antraciklina so ocenili v študijah APHINITY in BERENICE. O varnosti sočasne uporabe pertuzumaba in antraciklina pa je na voljo le malo podatkov. V študiji TRYPHAENA so pertuzumab uporabljali sočasno z epirubicinom kot del sheme FEC (5-fluorouracil, epirubicin, ciklofosamid) (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Zdravljenje so prejeli le bolniki, ki se predhodno še niso zdravili s kemoterapijo, in prejeli so majhne kumulativne odmerke epirubicina (do 300 mg/m^2). V tej študiji je bila kardiološka varnost podobna kot pri bolnikih, ki so prejeli enako shemo, le da je bil pertuzumab uporabljen zaporedno (po kemoterapiji FEC).

Infuzijske reakcije

Uporabo pertuzumaba so spremljale infuzijske reakcije, vključno z dogodki s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Priporoča se skrbno opazovanje bolnika med prvo infuzijo in še 60 minut po njej ter

med vsako naslednjo infuzijo pertuzumaba in še 30 do 60 minut po njej. Če se pojavi pomembna infuzijska reakcija, je treba hitrost infuzije zmanjšati ali jo prekiniti in uporabiti ustrezna zdravila. Bolnike je treba pregledati in jih natančno nadzirati, dokler znaki in simptomi povsem ne izginejo. Pri bolnikih s hudo infuzijsko reakcijo je treba razmisliti o trajnem prenehanju uporabe zdravila. Ta klinična ocena mora temeljiti na tem, kako huda je bila prejšnja reakcija in odzivu na zdravljenje neželenega učinka (glejte poglavje 4.2).

Preobčutljivostne reakcije/anafilaksija

Bolnike je treba skrbno opazovati glede preobčutljivostnih reakcij. Pri pertuzumabu so opazili hudo preobčutljivost, vključno z anafilaksijo in dogodki s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Zdravila za zdravljenje take reakcije kot tudi oprema za nujne primere morajo biti na voljo za takojšnjo uporabo. Pertuzumab je treba dokončno ukiniti v primeru preobčutljivostne reakcije 4. stopnje po merilih NCI-CTCAE (anafilaksije), bronhospazma ali akutnega respiratornega distresnega sindroma (glejte poglavje 4.2).

Febrilna nevtropenija

Pri bolnikih, ki se zdravijo s pertuzumabom, trastuzumabom in docetakselom, obstaja večje tveganje za nastanek febrilne nevtropenije v primerjavi z bolniki, ki se zdravijo s placebom, trastuzumabom in docetakselom, še posebej med prvimi 3 cikli zdravljenja (glejte poglavje 4.8). V preskušanju CLEOPATRA pri metastatskem raku dojke je bilo najmanjše število nevtrofilcev podobno pri bolnikih, zdravljenih s pertuzumabom, in bolnikih, ki so prejeli placebo. Večja incidenca febrilne nevtropenije pri bolnikih, ki so prejeli pertuzumab, je bila povezana z večjo incidenco mukozitisa in driske pri teh bolnikih. Smotno je razmisliti o podpornem zdravljenju mukozitisa in driske. Po prenehanju dajanja docetaksela niso poročali o primerih febrilne nevtropenije.

Driska

Pertuzumab lahko izzove hudo drisko. Driska je najpogostejša med sočasnim prejetjem terapije s taksanom. Starejši bolniki (> 65 let) imajo večje tveganje za drisko v primerjavi z mlajšimi bolniki (< 65 let). Zdravljenje driske poteka po standardni praksi in smernicah. Zlasti pri starejših bolnikih in v primeru hude ali dolgotrajne driske je treba razmisliti o zgodnjem zdravljenju z loperamidom in nadomeščanju tekočin ter elektrolitov. Razmisliti je treba o prekinitvi zdravljenja s pertuzumabom, če ne dosežemo izboljšanja bolnikovega stanja. Ko je driska uravnana, lahko zdravljenje s pertuzumabom ponovno uvedemo.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Sorbitol

En ml tega zdravila vsebuje 30 mg sorbitola (E420). Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo prejeti tega zdravila. Pri bolnikih z dedno intoleranco za fruktozo se razvije spontan odpor do živil, ki vsebujejo fruktozo, ki se lahko pojavi skupaj s simptomi (bruhanje, gastrointestinalne motnje, apatija, zaostanek v rasti in pridobivanju telesne mase). Zato je treba pred začetkom dajanja zdravila Poherdy pri vsakem bolniku opraviti podrobno anamnezo glede simptomov dedne intolerance za fruktozo. V primeru, da bolnik, pri katerem obstaja sum na intoleranco za fruktozo, nenamerno prejme to zdravilo, je treba infuzijo zdravila takoj prekiniti, ponovno vzpostaviti normalno vrednost krvnega sladkorja in z intenzivno nego stabilizirati delovanje bolnikovih organov (glejte poglavje 4.3).

Polisorbat 20

To zdravilo vsebuje 2,8 mg polisorbata 20 v eni viali, kar je enako 0,2 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

Vsebnost natrija

Zdravilo Poherdy vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Zdravilo Poherdy je razredčeno v 9 mg/ml (0,9 %) raztopini natrijevega klorida za infundiranje, kar je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija (glejte poglavje 6.6).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri 37 bolnikih, ki so bili vključeni v podštudijo ključnega randomiziranega preskušanja CLEOPATRA pri metastatskem raku dojk, niso opazili medsebojnega farmakokinetičnega delovanja med pertuzumabom in trastuzumabom in tudi ne med pertuzumabom in docetakselom. Tudi farmakokinetična populacijska analiza ni pokazala medsebojnega delovanja med pertuzumabom in trastuzumabom ali med pertuzumabom in docetakselom. Odsotnost medsebojnega delovanja med zdravili je bila potrjena s farmakokinetičnimi podatki študij NEOSPHERE in APHINITY.

Pet študij je ocenjevalo vpliv pertuzumaba na farmakokinetiko sočasno danih citotoksičnih zdravil: docetaksela, paklitaksela, gemcitabina, kapecitabina, karboplatina in erlotiniba. Med pertuzumabom in navedenimi zdravili niso ugotovili nobenih farmakokinetičnih medsebojnih delovanj. Farmakokinetika pertuzumaba je bila v teh študijah primerljiva s farmakokinetiko, ki so jo opazali v študijah z monoterapijo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Poherdy in še 6 mesecev po prejemu zadnjega odmerka zdravila Poherdy.

Nosečnost

Podatkov o uporabi pertuzumaba pri nosečnicah je malo. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravila Poherdy ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ker se protitelesa IgG pri ljudeh izločajo v materino mleko in možnost absorpcije ter škodljivih vplivov na dojene otroke ni znana, se je treba odločiti med prenehanjem dojenja ali prenehanjem zdravljenja, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja z zdravilom Poherdy za mater (glejte poglavje 5.2).

Plodnost

Pri živalih niso izvedli specifičnih študij za oceno vpliva pertuzumaba na plodnost. Iz študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri opicah *cynomolgus* dokončni zaključki o neželenih učinkih na moške reprodukativne organe niso mogoči. Pri spolno zrelih samicah opic *cynomolgus*, ki so bile izpostavljene pertuzumabu, niso ugotovili neželenih učinkov (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Na osnovi poročil o neželenih učinkih ima pertuzumab blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Med zdravljenjem s pertuzumabom se lahko pojavi omotica (glejte poglavje 4.8). Bolnikom, pri katerih se pojavi infuzijska reakcija, je treba svetovati, naj ne vozijo ali upravljajo strojev, dokler simptomi infuzijske reakcije ne izzvenijo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Varnost pertuzumaba so ocenili pri več kot 6000 bolnikih v preskušanjih faze I, II in III, v katera so bili vključeni bolniki z različnimi malignimi boleznimi, ki so bili pretežno zdravljeni s pertuzumabom v kombinaciji z drugimi antineoplastičnimi učinkovinami. Te študije vključujejo ključna preskušanja CLEOPATRA (n = 808), NEOSPHERE (n = 417), TRYPHAENA (n = 225) in APHINITY (n = 4804) [združene v preglednici 2]. Varnost pertuzumaba je bila na splošno med študijami skladna, čeprav so se incidenca in najpogostejši neželeni učinki razlikovali glede na to, ali je bil pertuzumab uporabljen v monoterapiji ali sočasno z drugimi antineoplastičnimi učinkovinami.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Preglednica 2 povzema neželene učinke tistih skupin bolnikov, ki so prejeli pertuzumab v naslednjih ključnih kliničnih preskušanjih:

- CLEOPATRA, v katerem so pertuzumab dajali v kombinaciji z docetakselom in trastuzumabom bolnikom z metastatskim rakom dojke (n = 453);
- NEOSPHERE (n = 309) in TRYPHAENA (n = 218), kjer so pertuzumab dajali kot neoadjuvantno zdravljenje v kombinaciji s trastuzumabom in kemoterapijo bolnicam z lokalno napredovalim, vnetim ali zgodnjim rakom dojke;
- APHINITY, v katerem so pertuzumab kot adjuvantno zdravljenje uporabljali v kombinaciji s trastuzumabom in kemoterapijo pri bolnikih z zgodnjim rakom dojke (n = 2364). Kemoterapija je bila na osnovi antraciklina ali brez in je vsebovala taksan.

V preglednici 2 so vključeni tudi neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja zdravila. Ker so v teh preskušanjih pertuzumab uporabljali skupaj s trastuzumabom in kemoterapijo, je težko ugotoviti vzročno povezanost neželenega učinka s posameznim zdravilom.

Z zdravljenjem povezani neželeni učinki so navedeni spodaj po organskih sistemih MedDRA in naslednjih skupinah pogostnosti:

zelo pogosti ($\geq 1/10$),

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),

redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$),

zelo redki ($< 1/10\,000$),

neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti in organskih sistemih so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Najpogostejši neželeni učinki ($\geq 30\%$) v teh kumulativnih podatkih so bili driska, alopecija, slabost, utrujenost, nevtropenija in bruhanje. Najpogostejša neželena učinka 3. do 4. stopnje po merilih NCI-CTCAE ($\geq 10\%$) sta bila nevtropenija in febrilna nevtropenija.

Preglednica 2 Povzetek neželenih učinkov pri bolnikih, zdravljenih s pertuzumabom v kliničnih preskušanjih[^] in v obdobju trženja zdravila[†]

Organski sistem	<i>zelo pogosti</i>	<i>pogosti</i>	<i>občasni</i>	<i>redki</i>
Infekcijske in parazitske bolezni	nazofaringitis	paronihija okužba zgornjih dihal		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	febrilna nevtropenija* nevtropenija levkopenija anemija			
Bolezni imunskega sistema	infuzijska reakcija ^{°°,*}	preobčutljivost ^{°,*} preobčutljivost na	anafilaktična reakcija ^{°,*}	sindrom sproščanja

Organski sistem	<i>zelo pogosti</i>	<i>pogosti</i>	<i>občasni</i>	<i>redki</i>
		zdravilo ^{o,*}		citokinov ^{oo}
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšanje teka			sindrom razpada tumorja†
Psihiatrične motnje	nespečnost			
Bolezni živčevja	periferna nevropatija glavobol dizgevizija periferna senzorična nevropatija omotica parestezija			
Očesne bolezni	povečano solzenje			
Srčne bolezni		disfunkcija levega prekata**	kongestivno srčno popuščanje**	
Žilne bolezni	oblivi vročine			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj epistaksa dispneja		bolezen pljučnega intersticija plevralni izliv	
Bolezni prebavil	driska bruhanje stomatitis slabost zaprtje dispepsija bolečina v trebuhu			
Bolezni kože in podkožja	alopecija izpuščaj bolezni nohtov pruritus suha koža			
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija artralgija bolečina v okončini			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	vnetje sluznic periferni edem zvišana telesna temperatura utrujenost astenija	mrzlica bolečina edem		

^ Preglednica 2 prikazuje združene podatke celotnega obdobja zdravljenja v preskušanju CLEOPATRA (podatki, zbrani do 11. februarja 2014; mediana števila ciklov pertuzumaba je bila 24) in iz neoadjuvantnega obdobja zdravljenja v preskušanju NEOSPHERE (mediana števila ciklov pertuzumaba je bila 4 v vseh zdravljenih skupinah) in preskušanju TRYPHAENA (mediana števila ciklov pertuzumaba je bila 3-6 v vseh zdravljenih skupinah) in iz obdobja zdravljenja v preskušanju APHINITY (mediana števila ciklov pertuzumaba je bila 18).

* Poročali so o neželenih učinkih s smrtnim izidom.

** Za celotno obdobje zdravljenja v štirih študijah. Incidenca disfunkcije levega ventrikla in kongestivnega srčnega popuščanja odraža preferenčne izraze po MedDRA, o katerih so poročali pri posameznih študijah.

^o Preobčutljivost/anafilaktična reakcija je osnovana na skupini izrazov.

°° Infuzijska reakcija zajema skupino različnih izrazov v časovnem razponu, glejte "Opis izbranih neželenih učinkov" spodaj.

† Neželeni učinki, poročani v obdobju trženja zdravila.

Opis izbranih neželenih učinkov

Disfunkcija levega prekata (LVD – angl. left ventricular dysfunction)

V ključnem preskušanju CLEOPATRA pri metastatskem raku dojke je bila incidenca LVD v času zdravljenja v študiji večja v skupini, ki je prejela placebo (8,6 %), kot v skupini, ki je prejela pertuzumab (6,6 %). Incidenca simptomatske LVD je bila prav tako manjša v skupini, zdravljeni s pertuzumabom (1,8 % v skupini, ki je prejela placebo, v primerjavi z 1,5 % v skupini, ki je prejela pertuzumab) (glejte poglavje 4.4).

V preskušanju neoadjuvantnega zdravljenja NEOSPHERE, v katerem so bolnice za neoadjuvantno zdravljenje prejele 4 cikle pertuzumaba, je bila incidenca LVD (tekem celotnega obdobja zdravljenja) večja v skupini, zdravljeni s pertuzumabom, trastuzumabom in docetakselom (7,5 %), v primerjavi s skupino, zdravljeni s trastuzumabom in docetakselom (1,9 %). V skupini, zdravljeni s pertuzumabom in trastuzumabom, je bil opažen en primer simptomatske LVD. V preskušanju neoadjuvantnega zdravljenja TRYPHAENA je bila incidenca LVD (tekem celotnega obdobja zdravljenja) 8,3 % v skupini, ki je po zdravljenju s pertuzumabom, trastuzumabom in shemo FEC (5-fluorouracil, epirubicin, ciklofosamid) prejela pertuzumab, trastuzumab in docetaksel; 9,3 % v skupini, ki je po zdravljenju s shemo FEC prejela pertuzumab, trastuzumab in docetaksel; in 6,6 % v skupini, zdravljeni s pertuzumabom v kombinaciji s shemo TCH (docetaksel, karboplatin, trastuzumab). Incidenca simptomatske LVD (kongestivnega srčnega popuščanja) je bila 1,3 % v skupini bolnic, ki so po zdravljenju s FEC prejele pertuzumab, trastuzumab in docetaksel (izključena je bolnica, pri kateri se je simptomatska LVD pojavila med zdravljenjem s FEC pred prejemom pertuzumaba, trastuzumaba in docetaksela) ter tudi 1,3 % v skupini, zdravljeni s pertuzumabom v kombinaciji s shemo TCH. Pri nobeni bolnici iz skupine, zdravljeni s pertuzumabom, trastuzumabom in shemo FEC, ki mu je sledilo zdravljenje s pertuzumabom, trastuzumabom in docetakselom, ni prišlo do pojava simptomatske LVD.

V neoadjuvantnem obdobju preskušanja BERENICE je bila incidenca simptomatske LVD NYHA razreda III/IV (kongestivnega srčnega popuščanja po merilih NCI-CTCAE različica 4) v skupini, zdravljeni s pogostimi odmerki (angl. *dose dense*) doksorubicina in ciklofosfamida, čemur je sledilo zdravljenje s pertuzumabom v kombinaciji s trastuzumabom in paklitakselom, 1,5 %. Noben bolnik (0 %) v skupini, zdravljeni s FEC, čemur je sledilo zdravljenje s pertuzumabom v kombinaciji s trastuzumabom in docetakselom, ni imel simptomatske LVD. Incidenca asimptomatske LVD (zmanjšanja iztisnega deleža levega prekata po merilih NCI-CTCAE različica 4) je bila 7 % v skupini, zdravljeni s pogostimi odmerki doksorubicina in ciklofosfamida, čemur je sledilo zdravljenje s pertuzumabom v kombinaciji s trastuzumabom in paklitakselom, in 3,5 % v skupini, zdravljeni s FEC, čemur je sledilo zdravljenje s pertuzumabom v kombinaciji s trastuzumabom in docetakselom.

Pojavnost simptomatskega srčnega popuščanja (razred III ali IV po NYHA) z zmanjšanjem LVEF za vsaj 10 odstotnih točk od izhodiščne vrednosti in na < 50 % je bila v študiji APHINITY < 1 % (0,8 % bolnikov, ki so prejeli pertuzumab, in 0,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo). Do datuma zamejitve podatkov je med bolniki, ki se jim je pojavilo simptomatsko srčno popuščanje, okrevalo 62,5 % tistih, ki so prejeli pertuzumab, in 66,7 % tistih, ki so prejeli placebo; okrevanje je bilo opredeljeno kot 2 zaporedni meritvi LVEF več kot 50 %. Večina dogodkov je bila zabeležena pri bolnikih, zdravljenih z antraciklinom. O nesimptomatskem ali blago simptomatskem zmanjšanju LVEF (razred II po NYHA) za vsaj 10 odstotnih točk od izhodiščne vrednosti in na < 50 % so poročali pri 2,7 % bolnikov, ki so prejeli pertuzumab, in 2,9 % tistih, ki so prejeli placebo; do datuma zamejitve podatkov je med njimi okrevalo 84,4 % bolnikov, ki so prejeli pertuzumab, in 87,0 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Infuzijske reakcije

Infuzijska reakcija je bila v ključnih preskušanjih opredeljena kot vsak dogodek, poročan kot preobčutljivost, anafilaktična reakcija, akutna infuzijska reakcija ali sindrom sproščanja citokinov, ki se je pojavil med infuzijo ali na dan infuzije. V ključnem preskušanju CLEOPATRA je bil začetni

odmerek pertuzumaba uporabljen 24 ur pred trastuzumabom in docetakselom; to je omogočilo ovrednotenje reakcij, povezanih s pertuzumabom. Prvi dan, ko je bil uporabljen le pertuzumab, je bila celotna pogostnost infuzijskih reakcij v skupini, ki je prejela placebo, 9,8 %, in v skupini, ki je prejela pertuzumab, 13,2 %. Večina teh reakcij je bila blagih ali zmernih. Najpogostejše infuzijske reakcije ($\geq 1,0$ %) v skupini, ki je prejela pertuzumab, so bile pireksija, mrzlica, utrujenost, glavobol, astenija, preobčutljivost in bruhanje.

V drugem ciklu, ko so bila vsa zdravila uporabljena isti dan, so bile najpogostejše infuzijske reakcije ($\geq 1,0$ %) v skupini, ki je prejela pertuzumab, utrujenost, sprememba okusa v ustih, preobčutljivost na zdravilo, bolečina v mišicah in bruhanje (glejte poglavje 4.4).

V preskušanih neoadjuvantnega in adjuvantnega zdravljenja so pertuzumab dajali isti dan kot druga študijska zdravljenja v vseh ciklih. Infuzijske reakcije so se pojavile pri 18,6-25,0 % bolnikov prvi dan aplikacije pertuzumaba (v kombinaciji s trastuzumabom in kemoterapijo). Vrsta in izrazitost dogodkov sta bili skladni z že opaženimi v preskušanju CLEOPATRA v vseh ciklih, ko so pertuzumab dajali isti dan kot trastuzumab in docetaxel. Večina reakcij je bila po izrazitosti blagih ali zmernih.

Preobčutljivostne reakcije/anafilaksija

V ključnem preskušanju CLEOPATRA pri metastatskem raku dojke je bila skupna pogostnost preobčutljivostnih/anafilaktičnih dogodkov, o katerih so poročali raziskovalci, med celotnim obdobjem zdravljenja 9,3 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo, in 11,3 % pri bolnikih, ki so prejeli pertuzumab; od tega je bilo primerov 3. ali 4. stopnje po merilih NCI-CTCAE med bolniki, ki so prejeli placebo, 2,5 % in med bolniki, ki so prejeli pertuzumab, 2,0 %. Po oceni raziskovalca se je anafilaksija skupno pojavila pri 2 bolnikih v skupini, ki je prejela placebo, in pri 4 bolnikih v skupini, ki je prejela pertuzumab (glejte poglavje 4.4).

Skupno je bila večina preobčutljivostnih reakcij blagih ali zmernih in so med zdravljenjem izginile. Na podlagi prilagoditev raziskovanega zdravljenja so večino reakcij ocenili kot posledico infuzij docetaksela.

V preskušanih neoadjuvantnega in adjuvantnega zdravljenja so bili preobčutljivostni/anafilaktični dogodki skladni z že opaženimi v preskušanju CLEOPATRA. V preskušanju NEOSPHERE je pri dveh bolnicah iz skupine, ki je prejela pertuzumab in docetaxel, prišlo do pojava anafilaksije. V obeh preskušanih TRYPHAENA in APHINITY je bila v skupini, zdravljeni s pertuzumabom in shemo TCH, skupna pogostnost preobčutljivosti/anafilaksije največja (13,2 % v preskušanju TRYPHAENA; 7,6 % v preskušanju APHINITY), od tega je bilo 2,6 % (TRYPHAENA) in 1,3 % (APHINITY) dogodkov 3. do 4. stopnje po merilih NCI-CTCAE.

Febrilna nevtropenija

V ključnem preskušanju CLEOPATRA je večina bolnikov v obeh zdravljenih skupinah vsaj enkrat doživela levkopenijo (63,0 % bolnikov v skupini, ki je prejela pertuzumab, in 58,3 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo); od tega največkrat nevtropenijo (glejte poglavje 4.4). Febrilna nevtropenija se je pojavila pri 13,7 % bolnikov iz skupine, ki je prejela pertuzumab, in pri 7,6 % bolnikov iz skupine, ki je prejela placebo. V obeh zdravljenih skupinah je bil delež bolnikov, pri katerih se je pojavila febrilna nevtropenija, največji med prvim ciklom zdravljenja, nato pa se je postopoma znižal. Pri obeh zdravljenih skupinah so večjo incidenco febrilne nevtropenije opažali pri azijski populaciji v primerjavi z bolniki drugih ras in geografskih področij. Med bolniki azijske rase je bila incidenca febrilne nevtropenije večja v skupini, ki je prejela pertuzumab (25,8 %) v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (11,3 %).

V preskušanju NEOSPHERE se je pri 8,4 % bolnic, ki so prejele neoadjuvantno zdravljenje s pertuzumabom, trastuzumabom in docetakselom, pojavila febrilna nevtropenija, v primerjavi s 7,5 % bolnic, ki so se zdravile s trastuzumabom in docetakselom. V preskušanju TRYPHAENA se je febrilna nevtropenija pojavila pri 17,1 % bolnic, ki so v neoadjuvantnem zdravljenju prejele pertuzumab skupaj s shemo TCH, in pri 9,3 % bolnic, ki so v neoadjuvantnem zdravljenju po shemi FEC prejele kombinacijo pertuzumaba, trastuzumaba in docetaksela. V preskušanju TRYPHAENA je bila incidenca febrilne nevtropenije večja pri bolnicah, ki so prejele 6 ciklov pertuzumaba, kot pri

bolnicah, ki so prejele le 3 cikle pertuzumaba, neodvisno od vrste dane kemoterapije. Tako kot pri preskušanju CLEOPATRA je bila v obeh preskušanih neoadjuvantnega zdravljenja opažena večja incidenca nevtropenije in febrilne nevtropenije med azijskimi bolnicami, v primerjavi z ostalimi. V preskušanju NEOSPHERE se je pri 8,3 % azijskih bolnicah, ki so se neoadjuvantno zdravile s pertuzumabom, trastuzumabom in docetakselom, pojavila febrilna nevtropenija, v primerjavi s 4,0 % azijskih bolnic, ki so se neoadjuvantno zdravile s trastuzumabom in docetakselom.

V preskušanju APHINITY se je febrilna nevtropenija pojavila pri 12,1 % bolnikov, ki so prejeli pertuzumab, in pri 11,1 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Tako kot v preskušanih CLEOPATRA, TRYPHAENA in NEOSPHERE so tudi v preskušanju APHINITY opažali večjo pojavnost febrilne nevtropenije pri bolnikih azijskega porekla, ki so prejeli pertuzumab, kot pri bolnikih drugih ras (pri 15,9 % bolnikov, ki so prejeli pertuzumab, in 9,9 % bolnikov, ki so prejeli placebo).

Driska

V ključnem preskušanju CLEOPATRA pri metastatskem raku dojke se je driska pojavila pri 68,4 % bolnikov v skupini, ki je prejela pertuzumab, in pri 48,7 % v skupini, ki je prejela placebo (glejte poglavje 4.4). Večina dogodkov je bila blagih do zmernih in se je pojavila v prvih nekaj ciklih zdravljenja. Incidenca driske 3. in 4. stopnje po merilih NCI-CTCAE je bila v skupini, ki je prejela pertuzumab, 9,3 % in v skupini, ki je prejela placebo, 5,1 %. Mediana trajanja najdaljše epizode je bila 18 dni v skupini bolnikov, ki je prejela pertuzumab, in 8 dni v skupini bolnikov, ki je prejela placebo. Driska se je umirila in bila obvladljiva po uvedbi zdravil proti driski.

V preskušanju NEOSPHERE se je driska pojavila pri 45,8 % bolnic, ki so se neoadjuvantno zdravile s pertuzumabom, trastuzumabom in docetakselom, v primerjavi s 33,6 % bolnic, ki so se zdravile s trastuzumabom in docetakselom. V preskušanju TRYPHAENA se je driska pojavila pri 72,3 % bolnic, ki so se neoadjuvantno zdravile s pertuzumabom in shemo TCH, ter pri 61,4 % bolnic, ki so se neoadjuvantno zdravile s kombinacijo pertuzumaba, trastuzumaba in docetaksela po shemi FEC. V obeh preskušanih je bila po resnosti večina dogodkov blagih do zmernih.

V preskušanju APHINITY so poročali o večji pojavnosti driske v skupini, zdravljeni s pertuzumabom (71,2 %), kot v skupini s placebom (45,2 %). O driski ≥ 3 . stopnje so poročali pri 9,8 % bolnikov v skupini s pertuzumabom in pri 3,7 % bolnikov v skupini s placebom. Večina zabeleženih dogodkov je bila 1. ali 2. stopnje. O največji pojavnosti driske (vseh stopenj) so poročali med obdobjem ciljnega zdravljenja ob hkratni kemoterapiji s taksanom (61,4 % bolnikov v skupini s pertuzumabom in 33,8 % bolnikov v skupini s placebom). Po zaključku kemoterapije je bila pojavnost driske precej manjša; med obdobjem ciljnega zdravljenja po kemoterapiji je prizadela 18,1 % bolnikov v skupini s pertuzumabom in 9,2 % bolnikov v skupini s placebom.

Izpuščaj

V ključnem preskušanju CLEOPATRA pri metastatskem raku dojke se je izpuščaj pojavil pri 51,7 % bolnikov, ki so prejeli pertuzumab, v primerjavi s 38,9 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Večina dogodkov je bila po resnosti opredeljena kot 1. ali 2. stopnje in se je pojavila v prvih dveh ciklih. Učinkovito je bilo standardno topično ali peroralno zdravljenje z zdravili proti aknam.

V preskušanju NEOSPHERE se je izpuščaj pojavil pri 40,2 % bolnic, ki so se neoadjuvantno zdravile s pertuzumabom, trastuzumabom in docetakselom, v primerjavi z 29,0 % bolnic, ki so se zdravile s trastuzumabom in docetakselom.

V preskušanju TRYPHAENA se je izpuščaj pojavil pri 36,8 % bolnic, ki so se neoadjuvantno zdravile s pertuzumabom in shemo TCH, in pri 20,0 % bolnic, ki so se neoadjuvantno zdravile s kombinacijo pertuzumaba, trastuzumaba in docetaksela po shemi FEC. Incidenca izpuščaja je bila večja pri bolnicah, ki so prejele 6 ciklov pertuzumaba, v primerjavi z bolnicami, ki so prejele tri cikle pertuzumaba, neodvisno od prejete kemoterapije.

V preskušanju APHINITY se je izpuščaj pojavil pri 25,8 % bolnikov v skupini s pertuzumabom in pri 20,3 % bolnikov v skupini s placebom. Večina dogodkov z izpuščajem je bila 1. ali 2. stopnje.

Laboratorijske nepravilnosti

V ključnem preskušanju CLEOPATRA pri metastatskem raku dojke je bila incidenca nevtropenije 3. do 4. stopnje po merilih NCI-CTCAE (različica 3) med obema terapevtskima skupinama uravnovežena (86,3 % v skupini, ki je prejela pertuzumab, in 86,6 % v skupini, ki je prejela placebo; vključno z nevtropenijo 4. stopnje pri 60,7 % v skupini, ki je prejela pertuzumab, in 64,8 % v skupini, ki je prejela placebo).

V preskušanju NEOSPHERE je bila incidenca nevtropenije stopnje 3-4 po merilih NCI-CTCAE (različica 3) 74,5 % pri bolnicah, ki so se neoadjuvantno zdravile s pertuzumabom, trastuzumabom in docetakselom, v primerjavi s 84,5 % pri bolnicah, ki so se zdravile s trastuzumabom in docetakselom, pri čemer se je nevtropenija 4. stopnje pojavila pri 50,9 % bolnic, ki so se neoadjuvantno zdravile s pertuzumabom, trastuzumabom in docetakselom, in 60,2 % bolnic, ki so se zdravile s trastuzumabom in docetakselom. V preskušanju TRYPHAENA je bila incidenca nevtropenije stopnje 3-4 po merilih NCI-CTCAE (različica 3) 85,3 % pri bolnicah, ki so se neoadjuvantno zdravile s pertuzumabom in shemo TCH, ter 77,0 % pri bolnicah, ki so se neoadjuvantno zdravile s kombinacijo pertuzumaba, trastuzumaba in docetaksela po shemi FEC, pri čemer se je nevtropenija 4. stopnje pojavila pri 66,7 % bolnic, ki so se neoadjuvantno zdravile s pertuzumabom in shemo TCH in 59,5 % bolnic, ki so se neoadjuvantno zdravile s kombinacijo pertuzumaba, trastuzumaba in docetaksela po shemi FEC.

V preskušanju APHINITY je bila pojavnost nevtropenije 3. do 4. stopnje po merilih NCI-CTCAE 40,6 % pri bolnikih, zdravljenih s pertuzumabom, trastuzumabom in kemoterapijo, in 39,1 % pri bolnikih, zdravljenih s placebom, trastuzumabom in kemoterapijo, vključno z nevtropenijo 4. stopnje pri 28,3 % bolnikov, zdravljenih s pertuzumabom, trastuzumabom in kemoterapijo, in pri 26,5 % bolnikov, zdravljenih s placebom, trastuzumabom in kemoterapijo.

Starejši bolniki

Incidenca naslednjih neželenih učinkov katere koli stopnje je bila pri bolnikih, starih ≥ 65 let, vsaj za 5 % večja v primerjavi z bolniki, mlajšimi od 65 let: zmanjšanje teka, anemija, zmanjšanje telesne mase, astenija, disgevizija, periferna nevropatija, hipomagneziemija in driska. Pri bolnikih, starih > 75 let, je na voljo malo podatkov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Največji prenosljivi odmerek pertuzumaba ni znan. V kliničnih preskušanjih niso testirali enkratnih odmerkov, večjih od 25 mg/kg (1727 mg).

Pri prevelikem odmerjanju je treba skrbno nadzorovati bolnikove znake in simptome neželenih učinkov in uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), monoklonska protitelesa, oznaka ATC: L01FD02.

Zdravilo Poherdy je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu/>.

Mehanizem delovanja

Pertuzumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko protitelo, specifično usmerjeno na ekstracelularno dimerizacijsko domeno (poddomeno II) proteina, receptorja za humani epidermalni rastni faktor 2 (HER2). Tako zavira od liganda odvisno heterodimerizacijo HER2 z drugimi člani družine HER, vključno z EGFR, HER3 in HER4. Posledica je, da pertuzumab zavre z ligandom sproženo znotrajcelično signaliziranje po dveh pomembnih signalnih poteh, in sicer prek z mitogenom aktivirane protein (MAP) kinaze in fosfoinozididne 3-kinaze (PI3K). Zavrtje teh signalnih poti lahko ustavi rast celic (zavrtje prve) in apoptozo (zavrtje druge). Poleg tega pertuzumab posreduje od protiteles odvisno, celično posredovano citotoksičnost (ADCC – angl. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*).

Sam pertuzumab je sicer zavrl razmnoževanje humanih tumorskih celic, toda kombinacija pertuzumaba s trastuzumabom je bistveno povečala protitumorsko delovanje v ksenotransplantatnih modelih s čezmerno izraženim HER2.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost pertuzumaba pri HER2-pozitivnem raku dojk potrjujejo: randomizirano preskušanje faze III in preskušanje faze II z eno samo skupino pri metastatskem raku dojk, dve randomizirani preskušnji faze II neoadjuvantnega zdravljenja pri zgodnjem raku dojk (eno kontrolirano), nerandomizirano preskušanje faze II neoadjuvantnega zdravljenja in randomizirano preskušanje faze III v okviru adjuvantnega zdravljenja.

Čezmerno izraženost HER2 so ugotavljali v centralnem laboratoriju in je bila opredeljena kot ocena 3+ z imunohistokemijo (IHK) ali razmerje amplifikacije $\geq 2,0$ pri *in situ* hibridizaciji (ISH) v preskušanjih, predstavljenih v nadaljevanju.

Metastatski rak dojk

Pertuzumab v kombinaciji s trastuzumabom in docetakselom

CLEOPATRA (WO20698) je multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana klinična študija faze III, v katero je bilo vključenih 808 bolnikov s HER2 pozitivnim metastatskim rakom dojk ali z lokalno neoperabilno ponovitvijo raka dojk. Bolniki s klinično pomembnimi tveganji za razvoj srčnega obolenja niso bili vključeni (glejte poglavje 4.4). Ker v preskušanje niso bili vključeni bolniki z zasevki v možganih, ni na voljo podatkov o tem, kako pertuzumab deluje nanje. Pri bolnikih z neoperabilno lokalno ponovitvijo bolezni je na voljo le zelo malo podatkov. Bolnike so randomizirali v razmerju 1 : 1 v skupino, ki je prejela kombinacijo placeba + trastuzumaba + docetaksela in skupino, ki je prejela kombinacijo pertuzumaba + trastuzumaba + docetaksela.

Pertuzumab in trastuzumab so dajali v standardnih odmerkih po 3-tedenski shemi. Bolniki so pertuzumab in trastuzumab prejeli do napredovanja bolezni, umika soglasja ali pojava neobvladljivih toksičnih učinkov. Docetaksel je bil dan v začetnem odmerku 75 mg/m² v intravenski infuziji vsake 3 tedne vsaj 6 ciklov. Odmerek docetaksela se je po presoji raziskovalca lahko povečal na 100 mg/m², če je bolnik začetni odmerek dobro prenesel.

Primarni cilj raziskave je bil preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – angl. *progression-free survival*), kot so ga ocenili neodvisni ocenjevalci (IRF – angl. *independent review facility*). Opredeljen je bil kot čas od datuma randomizacije do datuma napredovanja bolezni ali do smrti (zaradi kakršnega koli vzroka), če je bolnik umrl v 18 tednih po zadnjem ovrednotenju tumorja. Sekundarni cilji učinkovitosti so bili celokupno preživetje (OS – angl. *overall survival*), PFS (ocenjeno s strani raziskovalca), delež objektivnega odgovora (ORR – angl. *objective response rate*), trajanje odgovora in čas do napredovanja simptomov glede na Vprašalnik o kakovosti življenja FACT B.

Približno polovica bolnikov v vsaki od obeh terapevtskih skupin je imela hormonsko odvisen karcinom (opredeljen s pozitivnimi estrogenskimi receptorji (ER) in/ali progesteronskimi receptorji (PgR)) in približno polovica bolnikov v vsaki od obeh terapevtskih skupin je predhodno prejela

adjuvantno ali neoadjuvantno zdravljenje. Večina teh bolnikov je predhodno prejela zdravljenje z antraciklini, 11 % vseh bolnikov pa je predhodno prejelo trastuzumab. Skupno 43 % bolnikov iz obeh skupin je bilo predhodno zdravljenih z obsevanjem. Mediana LVEF bolnikov pred začetkom zdravljenja je bila 65 (razpon 50-88 % v obeh skupinah).

Rezultati učinkovitosti študije CLEOPATRA so povzeti v preglednici 3. Statistično značilno izboljšanje PFS po oceni IRF je bilo dokazano v skupini, zdravljeni s pertuzumabom, v primerjavi s skupino, zdravljeno s placebom. Rezultati PFS po raziskovalčevi oceni so bili podobni oceni PFS s strani IRF.

Preglednica 3 Povzetek učinkovitosti iz študije CLEOPATRA

Parameter	placebo + trastuzumab + docetaksel n = 406	pertuzumab + trastuzumab + docetaksel n = 402	razmerje ogroženosti (HR) (95-% interval zaupanja)	p-vrednost
Preživetje brez napredovanja bolezni (neodvisen pregled) – primarni končni cilj*				
št. bolnikov z dogodkom mediana (meseči)	242 (59 %) 12,4	191 (47,5 %) 18,5	0,62 [0,51; 0,75]	< 0,0001
Celokupno preživetje – sekundarni končni cilj**				
št. bolnikov z dogodkom mediana (meseči)	221 (54,4 %) 40,8	168 (41,8 %) 56,5	0,68 [0,56; 0,84]	0,0002
Delež objektivnega odgovora (ORR)^ – sekundarni končni cilj				
št. bolnikov z merljivo boleznijo odzivni***	336 233 (69,3 %)	343 275 (80,2 %)	Razlika v OOR: 10,8 %	0,0011
95-% interval zaupanja za ORR	[64,1; 74,2]	[75,6; 84,3]	[4,2; 17,5]	
popolni odgovor (CR)	14 (4,2 %)	19 (5,5 %)		
delni odgovor (PR)	219 (65,2 %)	256 (74,6 %)		
stabilna bolezen (SD)	70 (20,8 %)	50 (14,6 %)		
napredovanje bolezni (PD)	28 (8,3 %)	13 (3,8 %)		
Trajanje odgovora †^				
n =	233	275		
mediana (tedni)	54,1	87,6		
95-% interval zaupanja za mediano	[46; 64]	[71; 106]		

* Primarna analiza preživetja brez napredovanja bolezni; podatki zajeti do 13. maja 2011.

** Dogodkovno vodena končna analiza celokupnega preživetja; podatki zajeti do 11. februarja 2014.

*** Bolniki z najboljšim celokupnim odgovorom ali potrjenim CR ali PR po RECIST.

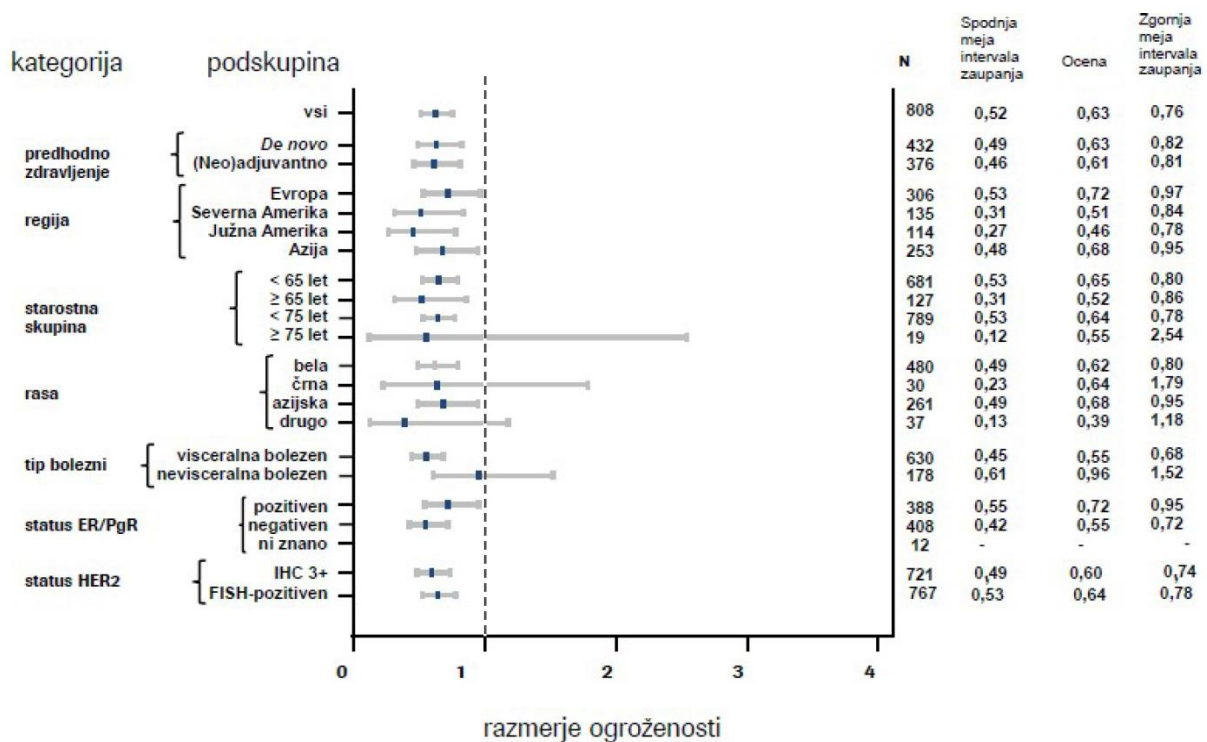
† Ocenjeno pri bolnikih z najboljšim celokupnim odgovorom CR ali PR.

^ Delež objektivnega odgovora in trajanje odgovora temeljita na oceni tumorja po IRF.

Ugotovili so skladnost rezultatov po vnaprej opredeljenih podskupinah bolnikov, vključno s podskupinami glede na stratifikacijske dejavnike: geografsko območje, predhodno adjuvantno/neoadjuvantno zdravljenje ali *de novo* metastatski rak dojk (glejte sliko 1). Post hoc eksplorativna analiza podatkov je pokazala, da je bilo razmerje ogroženosti za PFS po oceni IRF pri bolnikih, ki so predhodno prejeli trastuzumab (n = 88) 0,62 (95-% interval zaupanja 0,35; 1,07); pri bolnikih, ki so predhodno prejeli terapijo brez trastuzumaba (n = 288), pa je bilo razmerje ogroženosti 0,60 (95-% interval zaupanja 0,43; 0,83).

Slika 1

IRF-ova ocena preživetja brez napredovanja bolezni po podskupinah bolnikov

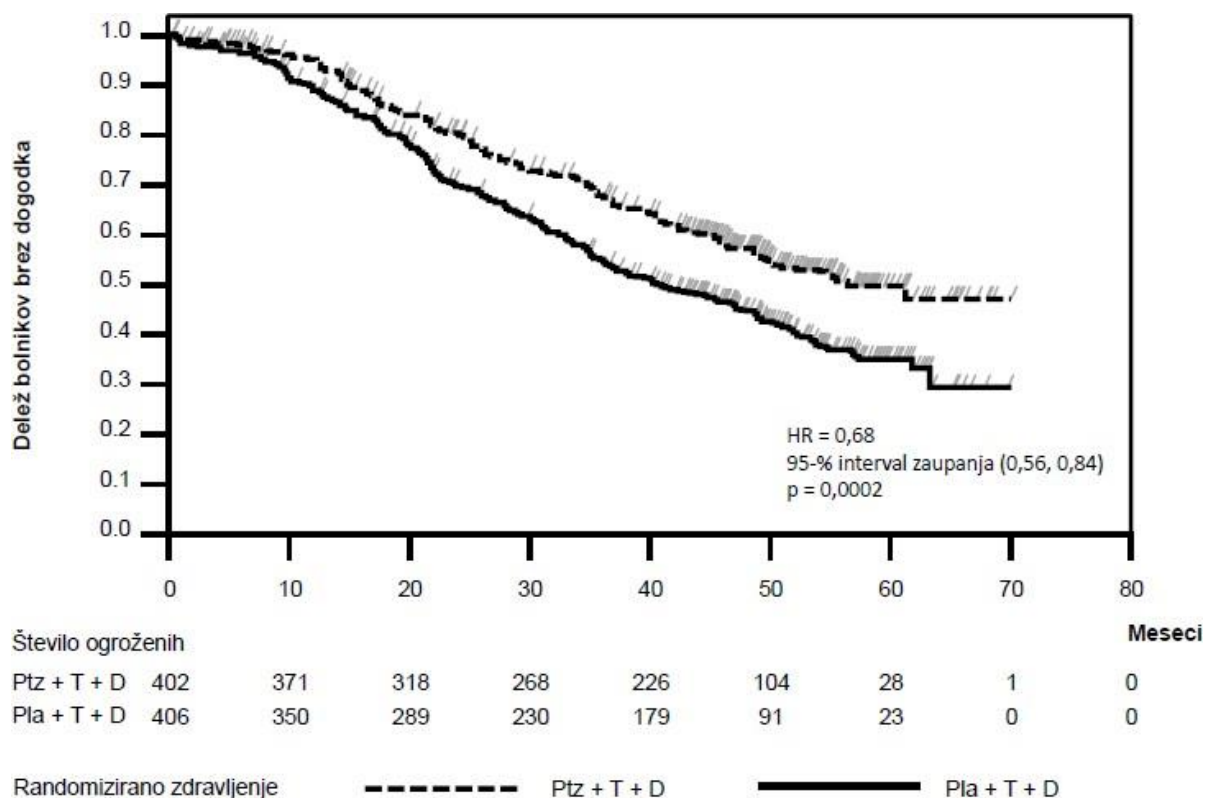


Dogodkovno vodena končna analiza celokupnega preživetja je bila izvedena, ko je umrlo 389 bolnikov (221 v skupini, ki je prejela placebo, in 168 v skupini, ki je prejela pertuzumab). Statistično značilna dobrobit za celokupno preživetje v korist skupine, ki je prejela pertuzumab, predhodno opažena pri vmesni analizi celokupnega preživetja (izvedeni eno leto po primarni analizi), se je ohranila (razmerje ogroženosti 0,68; $p = 0,0002$, test log-rang). Mediana časa do smrti je bila 40,8 meseca v skupini, ki je prejela placebo, in 56,5 meseca v skupini, ki je prejela pertuzumab (glejte preglednico 3, sliko 2).

Opisna analiza celokupnega preživetja, ki je bila izvedena ob koncu študije, ko je umrlo 515 bolnikov (280 v skupini, ki je prejela placebo, in 235 v skupini, ki je prejela pertuzumab), je pokazala, da se je po medianem spremljanju 99 mesecev statistično značilna dobrobit za celokupno preživetje v korist skupine, ki je prejela pertuzumab, ohranila skozi čas (razmerje ogroženosti 0,69, $p < 0,0001$, test log-rang; mediana časa do smrti je bila 40,8 meseca [skupina, ki je prejela placebo] v primerjavi s 57,1 meseca [skupina, ki je prejela pertuzumab]). Ključni oceni preživetja pri 8 letih sta bili 37 % v skupini, ki je prejela pertuzumab, in 23 % v skupini, ki je prejela placebo.

Slika 2

Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja (dogodkovno vodena analiza)



HR = razmerje ogroženosti; Pla = placebo; Ptz = pertuzumab; T = trastuzumab (zdravilo Herceptin); D = docetaxel

Med terapevtskima skupinama niso ugotovili statistično značilnih razlik v z zdravjem povezani kakovosti življenja, ocenjeni s FACT-B TOI-PFB.

Dodatne podporne informacije kliničnih preskušanj

BO17929 – preskušanje z eno skupino pri metastatskem raku dojk

Študija BO17929 je bila nerandomizirana študija faze II pri bolnikih z metastatskim rakom dojk, katerih tumorji so napredovali med zdravljenjem s trastuzumabom. Zdravljenje s pertuzumabom in trastuzumabom je dalo 24,2-% delež odgovora, pri nadaljnjih 25,8 % bolnikov je prišlo do stabilizacije bolezni, ki je trajala vsaj 6 mesecev. To je pokazalo, da pertuzumab deluje tudi po tem, ko bolezen po trastuzumabu napreduje.

Zgodnji rak dojk

Neoadjuvantno zdravljenje

V okviru neoadjuvantnega zdravljenja smatramo lokalno napredovali in vnetni rak dojk kot visoko tvegana, neodvisno od statusa hormonskih receptorjev. Pri oceni tveganja pri zgodnjem raku dojk je treba upoštevati velikost tumorja, stadij, status hormonskih receptorjev in metastaze v bezgavkah.

Indikacija za neoadjuvantno zdravljenje raka dojk temelji na dokazanem izboljšanju deleža patološkega popolnega odgovora in težnjah k izboljšanju preživetja brez bolezni, ki pa ne dokazujejo ali natančno merijo koristi glede na dolgoročne izide, kot sta celokupno preživetje ali preživetje brez bolezni.

NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE je multicentrično, multinacionalno, randomizirano, kontrolirano preskušanje faze II pertuzumaba pri 417 odraslih bolnicah z novoodkritim, zgodnjim, vnetnim ali lokalno napredovalim HER2-pozitivnimi rakom dojk (T2-4d; primarni tumor > 2 cm v premeru), ki pred tem niso prejemale zdravljenja s trastuzumabom, kemoterapije ali radioterapije. Bolnice z metastazami, bilateralnim rakom dojk, klinično pomembnimi dejavniki tveganja za srčno bolezen (glejte poglavje 4.4) ali LVEF < 55 % niso bile vključene. Večina bolnic je bila starih manj kot 65 let.

Bolnice so pred operacijo randomizirali v enega od naslednjih neoadjuvantnih shem (prejele so 4 cikle):

- trastuzumab in docetaksel,
- pertuzumab, trastuzumab in docetaksel,
- pertuzumab in trastuzumab,
- pertuzumab in docetaksel.

Randomizacija je bila stratificirana glede na tip raka dojk (operabilen, lokalno napredovali ali vnetni) in glede na pozitivnost ER in PgR.

Pertuzumab so dali intravensko v uvajalnem odmerku 840 mg, nato pa v odmerku 420 mg vsake tri tedne. Trastuzumab so dali intravensko v uvajalnem odmerku 8 mg/kg, nato pa po 6 mg/kg vsake tri tedne. Docetaksel so dali intravensko v uvajalnem odmerku 75 mg/m², zatem pa 75 mg/m² ali 100 mg/m² (če ga je bolnica dobro prenašala) vsake 3 tedne. Po operaciji so vse bolnice prejele 3 cikle kombinacije 5-fluorouracila (600 mg/m²), epirubicina (90 mg/m²) in ciklofosfamida (600 mg/m²) (FEC) intravensko vsake tri tedne in trastuzumab intravensko vsake tri tedne do zaključka enoletnega zdravljenja. Bolnice, ki so pred operacijo prejemale le pertuzumab in trastuzumab, so po operaciji naknadno prejele tako terapijo s FEC, kot tudi docetaksel.

Primarni končni cilj študije je bil delež patološkega popolnega odgovora (pCR) v dojki (ypT0/is). Sekundarni končni cilji učinkovitosti so bili delež kliničnega odgovora, delež operacij z ohranitvijo dojke (le T2-3 tumorji), preživetje brez bolezni (DFS – angl. *disease-free survival*) in preživetje brez napredovanja bolezni (PFS). Dodatni eksplorativni deleži pCR vključujejo status bezgavk (ypT0/isN0 in ypT0N0).

Vsi vključeni bolniki so bili ženskega spola, demografska struktura je bila dobro uravnotežena (mediana starosti je bila 49–50 let, večina bolnic je bila belk (71 %)). Skupno je imelo 7 % bolnic vnetni rak dojk, 32 % lokalno napredovali rak dojk in 61 % operabilni rak dojk. Približno polovica bolnic v vsaki zdravljeni skupini je imela hormonsko odvisen karcinom (opredeljen s pozitivnimi ER in/ali PgR).

Rezultati o učinkovitosti so prikazani v preglednici 4. Statistično pomembno izboljšanje v deležu pCR (ypT0/is) je bilo opaženo pri bolnicah, ki so prejemale pertuzumab, trastuzumab in docetaksel, v primerjavi z bolnicami, ki so prejemale trastuzumab in docetaksel (45,8 % v primerjavi z 29,0 %, p-vrednost = 0,0141). Rezultati so bili dosledni neodvisno od definicije pCR. Razlika v deležu pCR se bo verjetno odrazila v klinično pomembno razliko v dolgoročnih izidih; podprta je s pozitivnimi trendi v PFS (razmerje ogroženosti 0,69, 95-% interval zaupanja 0,34; 1,40) in DFS (razmerje ogroženosti 0,60, 95-% interval zaupanja 0,28; 1,27).

Tako deleži pCR, kot korist pertuzumaba (pertuzumab in trastuzumab ter docetaksel v primerjavi z bolnicami, ki so prejemale trastuzumab in docetaksel) so bili nižji pri podskupini bolnic s hormonsko odvisnimi tumorji (razlika v pCR v dojki 6 %) v primerjavi z bolnicami s hormonsko neodvisnimi tumorji (razlika v pCR v dojki 26,4 %). Deleži pCR so bili podobni pri bolnicah z operabilno obliko in pri tistih z lokalno napredovalo boleznijo. Bolnic z vnetnim rakom dojk je bilo premalo za trdne zaključke, razen tega, da je bil delež pCR višji pri bolnicah, ki so prejemale pertuzumab, trastuzumab in docetaksel.

TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA je multicentrično, randomizirano, klinično preskušanje faze II pri 225 odraslih bolnicah s HER2-pozitivnim lokalno napredovalim, operabilnim ali vnetnim rakom dojke (T2-4d; primarni tumor > 2 cm v premeru), ki predhodno niso prejemale trastuzumaba, kemoterapije ali radioterapije. Bolnice z metastazami, bilateralnim rakom dojke in klinično pomembnimi dejavniki tveganja za srčno bolezen (glejte poglavje 4.4) ali LVEF < 55 % niso bile vključene. Večina bolnic je bila starih manj kot 65 let. Bolnice so pred operacijo randomizirali v enega od naslednjih treh neoadjuvantnih shem:

- 3 cikli sheme FEC, ki so ji sledili 3 cikli zdravljenja z docetakselom, oboje sočasno s pertuzumabom in trastuzumabom,
- 3 cikli samostojne sheme FEC, ki so ji sledili 3 cikli zdravljenja z docetakselom, sočasno s trastuzumabom in pertuzumabom,
- 6 ciklov sheme TCH v kombinaciji s pertuzumabom.

Randomizacija je bila stratificirana glede na tip raka dojke (operabilen, lokalno napredovali ali vnetni) in glede na pozitivnost ER in PgR.

Pertuzumab so dali intravensko v uvajalnem odmerku 840 mg, nato pa v odmerku 420 mg vsake tri tedne. Trastuzumab so dali intravensko v uvajalnem odmerku 8 mg/kg, nato pa v odmerku 6 mg/kg vsake tri tedne. FEC (5-fluorouracil [500 mg/m²], epirubicin [100 mg/m²], ciklofosamid [600 mg/m²]) so dali intravensko vsake 3 tedne v treh cikli. Docetaksel so dali v uvajalnem odmerku 75 mg/m² v obliki intravenske infuzije vsake tri tedne z možnostjo povečanja na 100 mg/m² glede na mnenje raziskovalca, če je bolnica uvajalni odmerek dobro prenesla. V skupini, zdravljeni s pertuzumabom v kombinaciji s shemo TCH, pa so docetaksel dali intravensko v odmerku 75 mg/m² (povečanje ni bilo dovoljeno) in karboplatin (AUC 6) intravensko vsake tri tedne. Po operaciji so vse bolnice prejemale trastuzumab do zaključka enoletnega zdravljenja.

Primarni končni cilj študije je bila srčna varnost med neoadjuvantnim obdobjem zdravljenja v študiji. Sekundarni končni cilji učinkovitosti so bili deleži pCR v dojki (ypT0/is), DFS, PFS in OS.

Vsi vključeni bolniki so bili ženskega spola, demografska struktura je bila dobro uravnotežena med skupinami (mediana starosti je bila 49-50 let, večina bolnic je bila belk [77 %]). Skupno je imelo 6 % bolnic vnetni rak dojke, 25 % lokalno napredovali rak dojke in 69 % operabilni rak dojke. Približno polovica bolnic v vsaki zdravljeni skupini je imela prisotne ER in/ali PgR v tumorjih.

V primerjavi z objavljenimi podatki za podobne sheme brez pertuzumaba so bili visoki deleži pCR opaženi v vseh treh zdravljenih skupinah (glejte preglednico 4). Rezultati so bili dosledni neodvisno od uporabljene definicije pCR. Deleži pCR so bili nižji v podskupini bolnic s hormonsko odvisnimi tumorji (razpon 46,2 % do 50,0 %) v primerjavi z bolnicami s hormonsko neodvisnimi tumorji (razpon vrednosti 65,0 % do 83,8 %).

Deleži pCR so bili podobni pri bolnicah z operabilno obliko in lokalno napredovalo boleznijo. Bolnic z vnetnim rakom dojke je bilo premalo za trdne zaključke.

Preglednica 4 NEOSPHERE (WO20697) in TRYPHAENA (BO22280): Pregled učinkovitosti (populacija, ki jo nameravamo zdraviti)

	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
Parameter	trastuzumab + docetaksel n = 107	pertuzumab + trastuzumab + docetaksel n = 107	pertuzumab + trastuzumab n = 107	pertuzumab + docetaksel n = 96	pertuzumab + trastuzumab + FEC → pertuzumab + trastuzumab + docetaksel n = 73	FEC → pertuzumab + trastuzumab + docetaksel n = 75	pertuzumab + TCH n = 77

delež pCR v dojki (ypT0/is) n (%) [95-% IZ] 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]
razlika v deležih ² pCR [95-% IZ] ³		+16,8 % [3,5; 30,1]	-12,2 % [-23,8; -0,5]	-21,8 % [-35,1; -8,5]	NP	NP	NP
p-vrednost (Simesova korekcija za test CMH) ⁴		0,0141 (vs. trastuzumab + docetaksel)	0,0198 (vs. trastuzumab + docetaksel)	0,0030 (vs. pertuzumab + trastuzumab + docetaksel)	NP	NP	NP
delež pCR v dojki in bezgavki (ypT0/isN0) n (%) [95-% IZ]	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-% IZ]	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]
klinični odgovor ⁵	79 (79,8 %) [79,8; 79,8]	89 (88,1 %) [88,1; 88,1]	69 (67,6 %) [67,6; 67,6]	65 (71,4 %) [71,4; 71,4]	67 (91,8 %) [91,8; 91,8]	71 (94,7 %) [94,7; 94,7]	69 (89,6 %) [89,6; 89,6]

FEC: 5-fluorouracil, epirubicin, ciklofosfamid; TCH: docetaksel, karboplatin in trastuzumab, CMH: Cochran–Mantel–Haenszel, IZ: interval zaupanja

¹ 95-% interval zaupanja za binomsko porazdelitev z enim vzorcem po Pearson–Clopperjevi metodi.

² Zdravljeni pertuzumab + trastuzumab + docetaksel in pertuzumab + trastuzumab sta primerjani s trastuzumab + docetaksel, medtem ko je zdravljenje pertuzumab + docetaksel primerjano s pertuzumab + trastuzumab + docetaksel.

³ Približno 95-% interval zaupanja za razliko med deležema odgovora z uporabo Hauck–Andersonove metode.

⁴ p-vrednost iz Cochran–Mantel–Haenszelovega testa s Simesovo korekcijo za večkratne primerjave.

⁵ Klinični odgovor predstavlja bolnike z najboljšim celokupnim odgovorom CR ali PR med neoadjuvantnim obdobjem (v primarni prsni leziji).

BERENICE (WO29217)

BERENICE je nerandomizirano, odprto, multicentrično, mednarodno preskušanje faze II pri 401 bolniku s HER2-pozitivnim, lokalno napredovalim ali vnetnim rakom dojke v zgodnjem stadiju (s primarnimi tumorji > 2 cm v premeru ali pozitivnimi bezgavkami).

Študija BERENICE je vključevala dve vzporedni skupini bolnikov. Bolnike, za katere so menili, da so primerni za neoadjuvantno zdravljenje s trastuzumabom in kemoterapijo na osnovi antraciklinov/taksanov, so pred operacijo dodelili na prejemanje ene od naslednjih dveh spodaj navedenih shem:

- Kohorta A: 4 cikli pogostih odmerkov doksorubicina in ciklofosfamida na dva tedna, ki so jim sledili 4 cikli pertuzumaba v kombinaciji s trastuzumabom in paklitakselom.
- Kohorta B: 4 cikli FEC, ki so jim sledili 4 cikli pertuzumaba v kombinaciji s trastuzumabom in docetakselom.

Po operaciji so za dokončanje 1-letnega zdravljenja vsi bolniki vsake 3 tedne intravensko prejeli pertuzumab in trastuzumab.

Primarni cilj preskušanja BERENICE je kardiološka varnost med neoadjuvantnim obdobjem preskušanja. Primarni cilj kardiološke varnosti, t.j. incidenca LVD razreda III/IV po NYHA ali upad

LVEF, je bila skladna z že znanimi podatki pri neoadjuvantnem zdravljenju (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Adjuvantno zdravljenje

V okviru adjuvantnega zdravljenja, ki temelji na podatkih iz študije APHINITY, so kot bolniki s HER2-pozitivnim zgodnjim rakom dojk z visokim tveganjem za ponovitev opredeljeni tisti z boleznijo s pozitivnimi bezgavkami ali negativnimi hormonskimi receptorji.

APHINITY (BO25126)

APHINITY je multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano preskušanje faze III pri 4804 bolnikih s HER2-pozitivnim zgodnjim rakom dojk, ki so jim primarni tumor kirurško odstranili pred randomizacijo. Bolnike so nato randomizirali na prejemanje pertuzumaba ali placeba v kombinaciji s trastuzumabom, danim adjuvantno, in kemoterapijo. Raziskovalci so za posamezne bolnike izbrali eno od naslednjih shem kemoterapije (na osnovi antraciklina ali brez):

- 3 ali 4 cikli FEC ali 5-fluorouracila, doksorubicina in ciklofosfamida (FAC) in nato 3 ali 4 cikli docetaksela ali 12 ciklov paklitaksela vsak teden,
- 4 cikli AC ali epirubicina in ciklofosfamida (EC) in nato 3 ali 4 cikli docetaksela ali 12 ciklov paklitaksela vsak teden,
- 6 ciklov docetaksela v kombinaciji s karboplatinom.

Pertuzumab in trastuzumab sta bila uporabljena intravensko (glejte poglavje 4.2) na 3 tedne z začetkom 1. dan prvega cikla, ki je vseboval taksan, in v skupnem trajanju 52 tednov (do 18 ciklov) ali do ponovitve bolezni, umika bolnikove privolitve ali neobvladljivih toksičnih učinkov. Uporabljeni so bili standardni odmerki 5-fluorouracila, epirubicina, doksorubicina, ciklofosfamida, docetaksela, paklitaksela in karboplatina. Po dokončanju kemoterapije so bolniki prejeli obsevanje in/ali hormonsko zdravljenje v skladu z lokalnim kliničnim standardom.

Primarni opazovani dogodek v študiji je bilo preživetje brez invazivne bolezni (IDFS – angl. *invasive disease-free survival*); IDFS je bilo opredeljeno kot čas od randomizacije do prvega pojava istostranske lokalne ali regionalne ponovitve invazivnega raka dojk, ponovitve v oddaljenih organih, invazivnega raka dojk na nasprotni strani ali smrti zaradi kakršnega koli vzroka. Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so bili IDFS (vključno z drugim primarnim rakom, ki ni bil rak dojk), celokupno preživetje (OS), preživetje brez bolezni (DFS), interval brez ponovitve (RFI) in interval brez ponovitve v oddaljenih organih (DRFI – angl. *distant recurrence-free interval*).

Demografske značilnosti so bile med terapevtskima skupinama dobro uravnotežene. Mediana starosti je bila 51 let in več kot 99 % obolelih je bilo žensk. Večina bolnikov je imela bolezen s pozitivnimi bezgavkami (63 %) in/ali pozitivnimi hormonskimi receptorji (64 %) ter so bili belci (71 %).

Po spremljanju, ki je mediano trajalo 45,4 meseca, je študija APHINITY pokazala 19-odstotno zmanjšanje (razmerje ogroženosti 0,81; 95-% interval zaupanja 0,66; 1,00; p-vrednost 0,0446) tveganja za ponovitev ali smrt pri bolnikih, randomiziranih na pertuzumab, v primerjavi z bolniki, randomiziranimi na placebo.

Po spremljanju, ki je mediano trajalo 101,2 meseca (8,4 let), so v tretji vmesni analizi celokupnega preživetja pri bolnikih, randomiziranih v skupino s pertuzumabom, zabeležili 168 smrti [7,0 %] v primerjavi z 202 primeroma smrti [8,4 %] v skupini s placebom; HR = 0,83; 95-% IZ [0,68; 1,02].

Rezultati učinkovitosti iz preskušanja APHINITY so povzeti v preglednici 5 in na sliki 3.

Preglednica 5 Celokupna učinkovitost: populacija, ki jo nameravamo zdraviti

	pertuzumab + trastuzumab + kemoterapija n = 2400	placebo + trastuzumab + kemoterapija n = 2404
<i>Primarni opazovani dogodek</i>		
Preživetje brez invazivne bolezni (IDFS)*		
število (%) bolnikov z dogodkom	171 (7,1 %)	210 (8,7 %)
HR [95-% IZ]	0,81 [0,66; 1,00]	
p-vrednost (log-rang test, stratificirani ¹)	0,0446	
3-letni delež brez dogodkov ² [95-% IZ]	94,1 [93,1; 95,0]	93,2 [92,2; 94,3]
<i>Sekundarni opazovani dogodki¹</i>		
IDFS vključno z drugim primarnim rakom, ki ni bil rak dojke*		
število (%) bolnikov z dogodkom	189 (7,9 %)	230 (9,6 %)
HR [95-% IZ]	0,82 [0,68; 0,99]	
p-vrednost (log-rang test, stratificirani ¹)	0,0430	
3-letni delež brez dogodkov ² [95-% IZ]	93,5 [92,5; 94,5]	92,5 [91,4; 93,6]
Preživetje brez bolezni (DFS)*		
število (%) bolnikov z dogodkom	192 (8,0 %)	236 (9,8 %)
HR [95-% IZ]	0,81 [0,67; 0,98]	
p-vrednost (log-rang test, stratificirani ¹)	0,0327	
3-letni delež brez dogodkov ² [95-% IZ]	93,4 [92,4; 94,4]	92,3 [91,2; 93,4]
Celokupno preživetje (OS)**		
število (%) bolnikov z dogodkom	168 (7,0 %)	202 (8,4 %)
HR [95-% IZ]	0,83 [0,68; 1,02]	

Legenda okrajšav (preglednica 5): HR = razmerje ogroženosti, IZ = interval zaupanja.

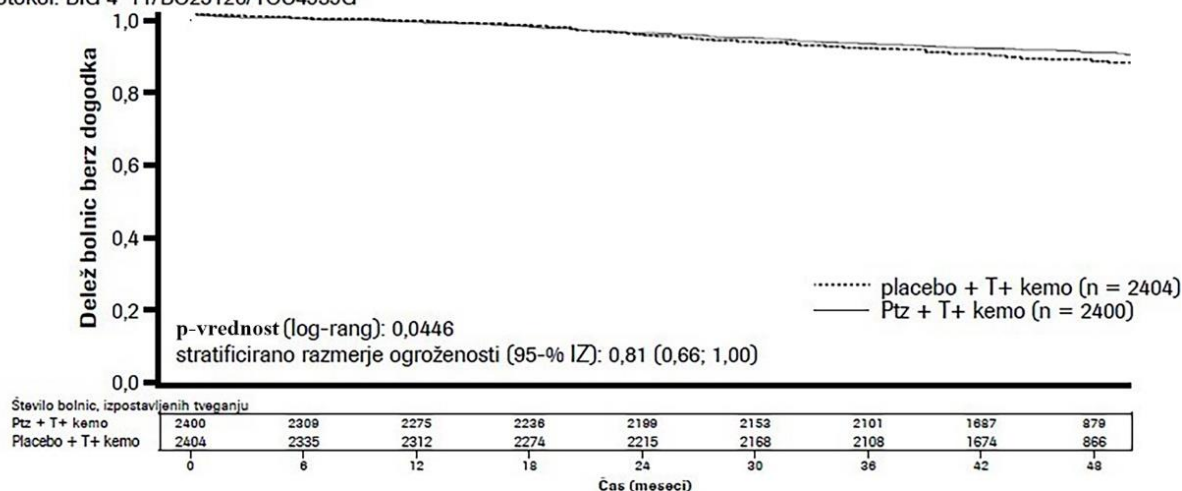
* Analiza preživetja brez primarne invazivne bolezni, podatki, zajeti do dne 19. december 2016.

** Podatki iz 3. vmesne analize celokupnega preživetja, podatki, zajeti do dne 10. januar 2022.

1. Vse analize so bile stratificirane po stanju bezgavk, verziji protokola, stanju centralnih hormonskih receptorjev in shemi adjuvantne kemoterapije.
2. 3-letni delež brez dogodkov je dobljen iz Kaplan-Meierjevih ocen.

Slika 3 Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez invazivne bolezni

Kaplan-Meierjev prikaz časa do prvega dogodka IDFS (meseči) glede na shemo zdravljenja, populacija z namenom zdravljenja
Protokol: BIG 4-11/BO25126/TOC4939G



IDFS = preživetje brez invazivne bolezni; IZ = interval zaupanja; Ptz= pertuzumab; T= trastuzumab

Ocena IDFS je bila po 4-letih 92,3 % v skupini s pertuzumabom in 90,6 % v skupini s placebom. V času ocene je spremljanje trajalo mediano 45,4 meseca.

Rezultati analize podskupin

V času primarne analize so bile koristi pertuzumaba bolj očitne pri bolnikih iz določenih skupin z visokim tveganjem, zlasti pri bolnikih, ki so imeli bolezen s pozitivnimi bezgavkami ali negativnimi hormonskimi receptorji (glejte preglednico 6).

Preglednica 6 Rezultati učinkovitosti po podskupinah glede na stanje bezgavk in stanje hormonskih receptorjev¹

Populacija	Število dogodkov IDFS / Skupaj n (%)		Nestratificirano razmerje ogroženosti (95-% IZ)
	pertuzumab + trastuzumab + kemoterapija	Placebo + trastuzumab + kemoterapija	
Stanje bezgavk			
pozitivno	139/1503 (9,2 %)	181/1502 (12,1 %)	0,77 (0,62; 0,96)
negativno	32/897 (3,6 %)	29/902 (3,2 %)	1,13 (0,68; 1,86)
Stanje hormonskih receptorjev			
negativno	71/864 (8,2 %)	91/858 (10,6 %)	0,76 (0,56; 1,04)
pozitivno	100/1536 (6,5 %)	119/1546 (7,7 %)	0,86 (0,66; 1,13)

¹ Analize vnaprej opredeljenih podskupin brez prilagoditve za večkratne primerjave; rezultati se zato štejejo kot opisni.

Ocenjeni delež IDFS je bil v podskupini s pozitivnimi bezgavkami po 3 letih pri bolnikih, ki so prejeli pertuzumab, 92,0 %, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 90,2 %. Po 4 letih je bil ta delež v podskupini s pozitivnimi bezgavkami pri bolnikih, ki so prejeli pertuzumab, 89,9 %, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 86,7 %. V podskupini z negativnimi bezgavkami je bil ocenjeni delež IDFS po 3 letih pri bolnikih, ki so prejeli pertuzumab, 97,5 %, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 98,4 %. Po 4 letih je bil ta delež pri bolnikih v podskupini z negativnimi bezgavkami, ki so prejeli pertuzumab, 96,2 %, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 96,7 %. V podskupini z negativnimi hormonskimi receptorji je bil ocenjeni delež IDFS po 3 letih pri bolnikih, ki so prejeli pertuzumab, 92,8 %, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 91,2 %. Po 4 letih je bil ta delež pri bolnikih v podskupini z negativnimi hormonskimi receptorji, ki so prejeli pertuzumab, 91,0 %, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 88,7 %. V podskupini s pozitivnimi hormonskimi receptorji je bil ocenjeni delež IDFS po 3 letih pri bolnikih, ki so prejeli pertuzumab, 94,8 %, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 94,4 %. Po 4 letih je bil ta delež pri bolnikih v podskupini s pozitivnimi hormonskimi receptorji, ki so prejeli pertuzumab, 93,0 %, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 91,6 %.

Samoocena bolnikov

Sekundarni opazovani dogodki so obsegali oceno splošnega zdravstvenega stanja, družbene in družinske vloge, telesne zmožnosti ter simptomov zdravljenja z uporabo vprašalnikov EORTC QLQ-C30 in EORTC QLQ-BR23, ki so jih izpolnjevali bolniki. V analizah rezultatov samoocene bolnikov je kot klinično pomembna veljala razlika 10 točk.

Ocene telesne zmožnosti, splošnega zdravstvenega stanja in driske so se v obeh terapevtskih skupinah med kemoterapijo klinično pomembno spremenile. Za telesno zmogljivost je bilo takrat povprečno

zmanjšanje od izhodišča -10,7 (95-% IZ -11,4, -10,0) v skupini s pertuzumabom in -10,6 (95-% IZ -11,4, -9,9) v skupini s placebom ter za splošno zdravstveno stanje -11,2 (95-% IZ -12,2, -10,2) v skupini s pertuzumabom in -10,2 (95-% IZ -11,1, -9,2) v skupini s placebom. Ocena simptomov driske se je v skupini s pertuzumabom povečala na +22,3 (95-% IZ 21,0; 23,6) in v skupini s placebom na +9,2 (95-% IZ 8,2; 10,2).

Zatem sta se oceni telesne zmogljivosti in splošnega zdravstvenega stanja med ciljnim zdravljenjem v obeh skupinah vrnila na izhodiščno raven. Simptomi driske so se v skupini s pertuzumabom po anti-HER2 zdravljenju vrnila na izhodiščne. Dodatek pertuzumaba kombinaciji trastuzumaba in kemoterapije med potekom študije ni vplival na družbeno in družinsko vlogo bolnikov.

Imunogenost

Med zdravljenjem s pertuzumabom se lahko pojavijo protitelesa proti pertuzumabu. Očitne povezave med razvojem protiteles in kliničnim odzivom ali neželenimi učinki niso zaznali.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s pertuzumabom za vse podskupine pediatrične populacije pri raku dojke (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Populacijsko farmakokinetično analizo so izvedli iz podatkov 481 bolnikov, ki so sodelovali v različnih kliničnih preskušanjih (faze I, II in III) z različnimi oblikami napredovalih rakov in so prejeli pertuzumab samostojno ali v kombinaciji v odmerku od 2 do 25 mg/kg, danih v obliki 30 do 60-minutne infuzije vsake 3 tedne.

Absorpcija

Pertuzumab dajemo v obliki intravenske infuzije.

Porazdelitev

V vseh kliničnih študijah je pri tipičnem bolniku znašal volumen porazdelitve centralnega prostora (V_c) 3,11 litra, volumen porazdelitve perifernega prostora (V_p) pa 2,46 litra.

Biotransformacija

Presnove pertuzumaba niso neposredno proučevali. Protitelesa se v glavnem izločajo s katabolizmom.

Izločanje

Mediana očistka (Cl) pertuzumaba je bila 0,235 litra/dan, mediana razpolovnega časa je bila 18 dni.

Linearnost/nelinearnost

V priporočenem območju odmerjanja je pertuzumab pokazal linearno farmakokinetiko.

Starejši bolniki

Na osnovi populacijske farmakokinetične analize niso ugotovili pomembnih farmakokinetičnih razlik za pertuzumab med bolniki, ki so bili mlajši od 65 let (n = 306), in bolniki, ki so bili stari 65 let ali več (n = 175).

Okvara ledvic

Posebne študije za pertuzumab pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli. Na osnovi rezultatov farmakokinetične populacijske analize je bila izpostavljenost pertuzumabu pri bolnikih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina [Cl_{cr}] = 60 do 90 ml/min, n = 200) ter bolnikih z zmerno okvaro ledvic (Cl_{cr} = 30 do 60 ml/min, n = 71) podobna kot pri bolnikih z normalno funkcijo ledvic (Cl_{cr} večji kot 90 ml/min, n = 200). Med očistkom kreatinina in izpostavljenostjo pertuzumabu niso našli povezave pri razponu očistka kreatinina od 27 do 244 ml/min.

Druge posebne populacije

Populacijska farmakokinetična analiza ni pokazala farmakokinetičnih razlik glede na starost, spol ali etnično pripadnost (Japonci v primerjavi z ne-japonci). Izhodiščni albumin in pusta telesna masa sta bili najpomembnejši sospremenljivki, ki sta vplivali na očistek. Ta je bil manjši pri večji izhodiščni koncentraciji albumina in večji pusti telesni masi. Toda v analizah občutljivosti ob priporočenem odmerjanju in razporedu uporabe pertuzumaba ti sospremenljivki niti pri svojih skrajnih vrednostih nista pomembno vplivali na sposobnost za doseganje ciljnih koncentracij v stanju dinamičnega ravnovesja, ugotovljenih v predkliničnih ksenotransplantacijskih tumorskih modelih. Zato odmerka pertuzumaba ni treba prilagajati glede na ti sospremenljivki.

Farmakokinetični rezultati pertuzumaba v študijah NEOSPHERE in APHINITY so skladni z napovedmi prejšnjega populacijskega farmakokinetičnega modela. Pri bolnikih z zgodnjim rakom dojk in bolnikih z metastatskim rakom dojk ni bilo razlik v farmakokinetiki pertuzumaba.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri živalih niso izvedli specifičnih študij za oceno vpliva pertuzumaba na plodnost. Končnih zaključkov glede neželenih učinkov na reproduktivne organe samcev na podlagi študij toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri opicah cynomolgus, ni mogoče podati.

Toksikološke študije o sposobnosti razmnoževanja so bile opravljene pri brejih opicah cynomolgus (19. do 50. gestacijski dan (GD)) z začetnimi odmerki od 30 do 150 mg/kg in vzdrževalnimi odmerki na dva tedna 10 do 100 mg/kg. S temi odmerki so dosegli klinično pomembno izpostavljenost, ki je bila 2,5 do 20-krat večja kot pri priporočenem odmerku za ljudi (na osnovi C_{max}). Intravenska uporaba pertuzumaba od 19. do 50. gestacijskega dne (GD, obdobje organogeneze) je bila embriotoksična; embriofetalne smrti so se povečevale od odmerka odvisno od GD 25 do GD 70. Incidence izgube zarodka so bile 33 % pri brejih samicah, ki so na dva tedna dobivale odmerek pertuzumaba 10 mg/kg, 50 % pri brejih samicah, ki so na dva tedna dobivale odmerek pertuzumaba 30 mg/kg in 85 % pri brejih samicah, ki so na dva tedna dobivale odmerek pertuzumaba 100 mg/kg (2,5- do 20-krat večja kot pri priporočenem odmerku za ljudi, na osnovi C_{max}). Pri vseh skupinah odmerkov pertuzumaba so na GD 100 opravili carski rez in ugotovili oligohidramnijo, zmanjšano relativno maso ledvic in pljuč ter mikroskopski dokaz ledvične hipoplazije, skladne z zapoznelim razvojem ledvic. Dodatno so skladno z motnjami v rasti zarodka, sekundarno oligohidramnijo, opazili tudi pljučno hipoplazijo (1 od 6 pri skupini z 30 mg/kg in 1 od 2 pri skupini z 100 mg/kg), okvaro ventrikularnega septuma (1 od 6 pri skupini z 30 mg/kg), tanko steno prekata (1 od 2 pri skupini z 100 mg/kg) in manjše skeletne okvare (eksterne 3 od 6 pri 30 mg/kg). O izpostavljenosti pertuzumabu so poročali pri mladičih vseh zdravljenih skupin, v razponu od 29- do 40 % vrednosti v serumu samic pri GD 100.

Opice cynomolgus so na splošno dobro prenesle intravensko uporabo pertuzumaba vsak teden v odmerkih do 150 mg/kg/odmerek. Ob odmerkih 15 mg/kg in več so ugotovili intermitentno, blago z zdravlilom povezano drisko. V podskupini opic je kronična uporaba (od 7 do 26 tedenskih odmerkov) povzročila pojavljanje hude sekretorne driske. Drisko so obvladali (razen pri eni živali, ki je prejela evtanazijo, odmerek 50 mg/kg) s podpornimi zdravili, vključno z intravenskim nadomeščanjem tekočine.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

L-histidin
L-histidin hidroklorid monohidrat
sorbitol (E420)
polisorbitat 20 (E432)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Za redčenje pertuzumaba se ne sme uporabljati raztopina glukoze (5-%), ker je zdravilo v njej kemijsko in fizikalno nestabilno.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leta

Razredčena raztopina

Po razredčitvi sta bili dokazani kemična in fizikalna stabilnost med uporabo za 48 ur pri 2 °C do 8 °C in nato za 24 ur pri 30 °C, zaščiten pred svetlobo. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je za čas in pogoje shranjevanja zdravila pred uporabo odgovoren uporabnik. Čas shranjevanja običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če se redčenje izvaja v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina ter posebna oprema za uporabo, dajanje ali implantacijo

Viala iz borosilikatnega stekla tipa I s klorobutilnim gumijastim zamaškom vsebuje 14 ml raztopine.

Pakiranje z 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pertuzumab ne vsebuje protimikrobnih konzervansov, zato ga mora pripraviti zdravstveni delavec. Pri tem je treba uporabiti aseptične postopke za zagotovitev sterilnosti pripravljene raztopine.

Pertuzumab je za enkratno uporabo.

Vial ne smemo tresti. 14 ml koncentrata pertuzumaba je treba povleči iz vial z uporabo sterilne injekcijske igle in brizge ter ga razredčiti v 250-ml PVC ali ne-PVC poliolefinski infuzijski vrečki, ki vsebuje 9 mg/ml (0,9-%) raztopine natrijevega klorida za infundiranje. Po razredčitvi mora en ml

raztopine vsebovati približno 3,02 mg pertuzumaba (840 mg/278 ml) za začetni odmerek, za katerega sta potrebni dve viali, in približno 1,59 mg (420 mg/264 ml) pertuzumaba za vzdrževalni odmerek, za katerega je potrebna ena viala.

Da bi preprečili penjenje raztopine, je treba vrečko previdno obračati, da se tekočina premeša.

Zdravila za parenteralno uporabo je treba pred uporabo vizualno pregledati glede prisotnosti delcev in spremembe barve. Če opazite delce ali razbarvanje, raztopine ne smete uporabiti. Ko je infuzija pripravljena, jo je treba uporabiti nemudoma (glejte poglavje 6.3).

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Pertuzumab je kompatibilen s polivinilkloridnimi (PVC) ali ne-PVC poliolefinskimi vrečkami, vključno s polietilenskimi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/25/2008/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve dovoljenja za promet: 23. april 2026

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCA BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Poherdy 420 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
pertuzumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 14 ml viala vsebuje 420 mg pertuzumaba s koncentracijo 30 mg/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

L-histidin
L-histidin hidroklorid monohidrat
sorbitol
polisorbat 20
voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
420 mg/14 ml
1 x 14 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo po redčenju.
Ne stresajte.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo zaradi vsebnosti sorbitola ne smejo prejeti tega zdravila. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte vialo v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/2008/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

LOT

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Poherdy 420 mg sterilni koncentrat
pertuzumab
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

Za intravensko uporabo po redčenju.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

LOT

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

420 mg/14 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Poherdy 420 mg koncentrat za raztopino za infundiranje pertuzumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden začnete dobivati to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Poherdy in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Poherdy
3. Kako boste prejeli zdravilo Poherdy
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Poherdy
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Poherdy in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Poherdy vsebuje učinkovino pertuzumab. Uporabljamo ga za zdravljenje odraslih bolnikov z rakom dojke:

- če so rak dojke označili kot "HER2-pozitivne" oblike – zdravnik vas bo napotil na te preiskave;
- če se je rak razširil (so se pojavili zasevki) v druge dele telesa, kot so pljuča ali jetra, in ga še niso zdravili z zdravili za zdravljenje raka (kemoterapijo) ali drugimi zdravili, ki se vežejo na receptor HER2, ali se je rak v dojki pojavil ponovno po predhodnem zdravljenju;
- če se rak ni razširil v druge dele telesa in ga bodo zdravili pred operacijo (zdravljenje pred operacijo se imenuje neoadjuvantno zdravljenje);
- če se rak ni razširil v druge dele telesa in bo zdravljenje uporabljeno po operaciji (zdravljenje po operaciji se imenuje adjuvantno zdravljenje).

Poleg zdravila Poherdy boste prejeli tudi trastuzumab in kemoterapijo. Informacije o slednjih dveh zdravilih boste našli v njihovih navodilih za uporabo, več vam lahko pove tudi zdravnik ali medicinska sestra.

Kako deluje zdravilo Poherdy

Zdravilo Poherdy spada v skupino t.i. monoklonskih protiteles. Gre za zdravilo, ki deluje tako, da se veže na določena tarčna mesta v vašem telesu in na rakave celice.

Zdravilo Poherdy prepozna in se veže na tarčno mesto, imenovano "receptor za humani epidermalni rastni dejavnik tipa 2" (HER2). HER2 se v velikih količinah nahaja na površini nekaterih rakavih celic, kjer spodbuja njihovo rast. Ko se zdravilo Poherdy veže na HER2 rakave celice, lahko upočasni ali ustavi njihovo rast ali pa jih celo uniči.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Poherdy

Zdravila Poherdy ne smete dobiti:

- če ste alergični na pertuzumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate dedno intoleranco za fruktozo, kar je precej redka genetska motnja, pri kateri se ne proizvaja encim za razgradnjo fruktoze.

Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden prejmete zdravilo Poherdy.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravljenje z zdravilom Poherdy lahko vpliva na srce. Preden prejmete zdravilo Poherdy se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:

- če ste kdaj imeli težave s srcem (npr. srčno popuščanje, ste se zdravili zaradi resnih motenj ritma srca, imate neurejen visok krvni tlak, ste nedavno preboleli srčni infarkt). Pred pričetkom zdravljenja s pertuzumabom in med njim vam bodo preverjali delovanje srca in zdravnik bo opravil preiskave, s katerimi bo preveril, če vaše srce deluje ustrezno;
- če ste kdaj imeli težave s srcem med predhodnim zdravljenjem s trastuzumabom;
- če ste predhodno prejeli kemoterapevtike iz skupine, imenovane antraciklini – npr. doksorubicin ali epirubicin – to so zdravila, ki lahko poškodujejo srčno mišico in povečajo tveganje za nastanek težav s srcem ob zdravljenju s pertuzumabom.

Če kar koli od navedenega velja za vas (ali če niste prepričani), se, preden dobite pertuzumab, posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Za podrobnosti o znakih težav s srcem, na katere morate biti pozorni, glejte poglavje 4, "Resni neželeni učinki".

Infuzijske reakcije

Pojavijo se lahko infuzijske reakcije, alergijske ali anafilaktične (hujše alergijske) reakcije. Zdravnik ali medicinska sestra bosta spremljala morebitne neželene učinke med tem, ko boste prejeli infuzijo, in še 30 do 60 minut po zaključku infuzije. Če se bo pri vas pojavila resna reakcija, lahko zdravnik prekine zdravljenje s pertuzumabom. V zelo redkih primerih so bolniki zaradi anafilaktičnih reakcij med infundiranjem pertuzumaba umrli. Za več podrobnosti o infuzijskih reakcijah, na katere morate biti pozorni med infuzijo zdravila in po njej, glejte poglavje 4, "Resni neželeni učinki".

Febrilna nevtropenija (majhno število belih krvnih celic z vročino)

Ko pertuzumab dajemo skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje raka (trastuzumab in kemoterapija), lahko število belih krvnih celic pade in razvije se lahko vročina (zvišana telesna temperatura). Če imate vnetje prebavnega trakta (npr. vnetje ustne sluznice ali drisko), potem je bolj verjetno, da se bo pri vas pojavil ta neželeni učinek.

Driska

Zdravljenje s pertuzumabom lahko povzroči hudo drisko. Bolniki, starejši od 65 let, imajo v primerjavi z bolniki, mlajšimi od 65 let, večje tveganje za drisko. Driska je stanje, ko telo proizvede več tekočega blata kot ponavadi. V primeru pojavnosti hude driske med prejemanjem zdravil proti raku vas bo zdravnik morda začel zdraviti s sredstvi proti driski. Morda bo prav tako prekinil zdravljenje s pertuzumabom, dokler se driska ne bo uravnala.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Zdravila Poherdy ne smemo dajati bolnikom, mlajšim od 18 let, ker ni podatkov o tem, kako zdravilo deluje pri tej starostni skupini.

Uporaba pri starejših bolnikih

Pri bolnikih, ki se zdravijo s pertuzumabom in so starejši od 65 let, je v primerjavi z bolniki, mlajšimi od 65 let, pojav naslednjih neželenih učinkov bolj verjeten: zmanjšanje teka, zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, izguba telesne mase, utrujenost, izguba ali sprememba okusa, občutki šibkosti, otrplosti, mravljinčenja ali zbadanja, prisotni predvsem v stopalih in nogah, ter driska.

Druga zdravila in zdravilo Poherdy

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Nosečnost in dojenje

Pred začetkom zdravljenja morate zdravniku ali medicinski sestri povedati, če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev. Seznanila vas bosta s koristmi in tveganji, ki jih za vas in otroka pomeni prejetje pertuzumaba med nosečnostjo.

- Če med zdravljenjem s pertuzumabom ali v 6 mesecih po koncu zdravljenja zanosite, morate o tem takoj obvestiti zdravnika.
- Z zdravnikom se posvetujte, ali smete med zdravljenjem s pertuzumabom ali po njem dojit.

Pertuzumab lahko škoduje nerojenemu otroku. Med zdravljenjem s pertuzumabom in še 6 mesecev po koncu zdravljenja morate uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito. Z zdravnikom se posvetujte o tem, katera kontracepcija je za vas najprimernejša.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pertuzumab ima lahko blag vpliv na vaše sposobnosti za upravljanje vozil in strojev. Če se pri vas pojavijo omotica, infuzijske, alergijske ali anafilaktične reakcije, počakajte, da vsi simptomi izzvenijo, preden začnete voziti ali upravljati stroje.

Zdravilo Poherdy vsebuje natrij

Zdravilo Poherdy vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Zdravilo Poherdy je pred uporabo razredčeno v 9 mg/ml (0,9 %) raztopini natrijevega klorida za infundiranje. Če ste na dieti z zmanjšanim vnosom soli, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Poherdy vsebuje sorbitol

Sorbitol je vir fruktoze. Če imate dedno intoleranco za fruktozo, redko genetsko bolezen, vi ne smete dobiti tega zdravila. Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne morejo razgraditi fruktoze, kar lahko povzroči resne neželene učinke.

Preden boste dobili zdravilo, morate zdravniku povedati, da imate dedno intoleranco za fruktozo.

Zdravilo Poherdy vsebuje polisorbitat

To zdravilo vsebuje 0,2 mg polisorbitata 20 v enem ml, kar je enako 2,8 mg v eni viali. Polisorbitati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako boste prejeli zdravilo Poherdy

Prejetje tega zdravila

Zdravilo Poherdy vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra v bolnišnici ali ambulanti.

- Dobili ga boste v obliki infuzije v žilo (intravenske infuzije) vsake 3 tedne.
- Količina zdravila, ki jo boste dobili, in trajanje infuzije se pri prvem in naslednjih odmerkih razlikujeta.
- Število infuzij, ki jih boste dobili, je odvisno od tega, kako se boste odzvali na zdravljenje in ali se boste zdravili pred ali po operaciji (neoadjuvantno ali adjuvantno) ali za razsejano bolezen.
- Pertuzumab se daje skupaj s še dvema drugima zdraviloma proti raku (trastuzumabom in kemoterapijo).

Prva infuzija:

- Dobili boste 840 mg pertuzumaba v 60 minutah. Zdravnik ali medicinska sestra bosta spremljala morebiten pojav neželenih učinkov med infuzijo in še 60 minut po končani infuziji.
- Dobili boste tudi trastuzumab in kemoterapijo.

Nadaljnje infuzije, če ste prvo infuzijo dobro prenesli:

- Dobili boste 420 mg pertuzumaba v 30 do 60 minutah. Zdravnik ali medicinska sestra bosta spremljala morebiten pojav neželenih učinkov med infuzijo in še 30 do 60 minut po končani infuziji.
- Dobili boste tudi trastuzumab in kemoterapijo.

Za dodatne informacije o odmerjanju trastuzumaba in kemoterapije (vsi imajo prav tako lahko neželene učinke) glejte navodilo za uporabo teh zdravil. Če imate vprašanja o teh zdravilih, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Če ste pozabili na zdravilo Poherdy

Če ste pozabili ali zgrešili termin, ob katerem bi morali prejeti pertuzumab, se čim prej dogovorite za obisk. Če je od vašega zadnjega obiska minilo 6 tednov ali več, boste prejeli večji odmerek – 840 mg pertuzumaba.

Če ste prenehali prejemati zdravilo Poherdy

Ne prenehajte zdravljenja s tem zdravilom, ne da bi se pred tem posvetovali z zdravnikom. Pomembno je, da prejmete vse infuzije, ki so vam jih priporočili.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Zdravniku ali medicinski sestri morate takoj povedati, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

- zelo hudo ali dlje časa trajajočo drisko (7 iztrebljanj na dan ali več);
- zmanjšanje števila ali majhno količino belih krvnih celic (to pokaže preiskava krvi) z zvišano telesno temperaturo ali brez nje, kar lahko poveča tveganje za okužbo;
- infuzijske reakcije s simptomi, ki so lahko blagi ali hujši in se lahko kažejo kot slabost (navzea), zvišana telesna temperatura, mrzlica, utrujenost, glavobol, izguba apetita, bolečine v sklepkih in mišicah ter oblivi vročine;
- alergijske in anafilaktične (hujše alergijske) reakcije s simptomi, ki se lahko kažejo kot oteklina obraza in žrela z oteženim dihanjem. V zelo redkih primerih so bolniki zaradi anafilaktičnih reakcij med infundiranjem pertuzumaba umrli;
- težave s srcem (srčno popuščanje) s simptomi, ki se lahko kažejo kot kašelj, težko dihanje in otekanje (zastajanje tekočine) nog ali rok;
- sindrom razpada tumorja (stanje, ki se lahko pojavi, ko rakave celice hitro propadejo; to povzroči spremembe vrednosti mineralov in presnovkov v krvi, kar pokaže preiskava krvi). Simptomi lahko vključujejo težave z ledvicami (oslabelelost, kratko sapo, utrujenost in zmedenost), težave s srcem (trepetanje srca pri hitrejšem ali počasnejšem bitju), krče, bruhanje ali drisko in mravljinčenje v ustih, dlaneh ali stopalih.

Zdravniku ali medicinski sestri morate takoj povedati, če opazite katerega od zgoraj naštetih neželenih učinkov.

Med drugimi neželenimi učinki so:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- driska
- izpadanje las
- slabost ali bruhanje

- utrujenost
- izpuščaj
- vnetje prebavnega trakta (npr. vnetje ustne sluznice)
- zmanjšano število rdečih krvnih celic – to pokaže preiskava krvi
- bolečine v sklepih ali mišicah, šibkost mišic
- zaprtost
- zmanjšan apetit
- izguba okusa ali spremenjen okus
- vročina
- oteklost gležnjev ali drugih delov telesa zaradi čezmernega zadrževanja vode v telesu
- nespečnost
- oblivi vročine
- šibkost, otrplost, mravljinčenje, zbadanje, zlasti v stopalih in nogah
- krvavitev iz nosu
- kašelj
- zgaga
- suha, srbeča ali aknasta koža
- spremembe nohtov
- vnetje žrela, pordel nos, vnetje nosne sluznice ali izcedek iz nosu, gripi podobni simptomi in vročina
- močnejše solzenje
- vročina povezana z nevarno majhnim številom vrste belih krvnih celic (nevtrofilcev)
- bolečina v trupu, rokah, nogah ali trebuhu
- težko dihanje
- omotica

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- občutek otrplosti, žgečkanje ali mravljinčenje v stopalih ali dlaneh; ostro zbadajoča, utripajoča ali pekoča bolečina; občutek bolečine zaradi nečesa, kar ne bi smelo biti boleče, kot je rahel dotik; manjša zmožnost občutenja temperaturnih sprememb; izguba ravnotežja ali koordinacije
- vnetje ležišča nohta (del, kjer se noht stika s kožo)
- okužba ušes, nosu ali žrela
- funkcijska okvara levega prekata srca, ki je lahko simptom ali brez simptomov

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- simptomi v prsnem košu, kot je suh kašelj ali zasoplost (to so lahko znaki intersticijske pljučne bolezni, stanja poškodbe tkiva, ki se nahaja okoli pljučnih mešičkov)
- zadrževanje vode okrog pljuč, kar povzroča težko dihanje

Če se vam kateri od omenjenih simptomov pojavi po koncu zdravljenja s pertuzumabom, se morate takoj posvetovati z zdravnikom in ga obvestiti, da ste pred tem dobivali pertuzumab.

Nekateri neželeni učinki, ki se vam lahko pojavijo, so lahko posledica raka dojke. Če hkrati s pertuzumabom prejimate trastuzumab in kemoterapijo, so nekateri neželeni učinki lahko tudi posledica teh zdravil.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Poherdy

Zdravilo Poherdy bodo shranjevali zdravstveni delavci v bolnišnici ali ambulantni. Podrobnosti o shranjevanju:

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na zunanji ovojnini poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C).
- Ne zamrzujte.
- Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite v tekočini kakršne koli delce ali če je tekočina spremenjene barve (glejte poglavje 6).
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Poherdy

- Učinkovina je pertuzumab. Ena viala vsebuje skupno 420 mg pertuzumaba s koncentracijo 30 mg/ml.
- Pomožne snovi so L-histidin, L-histidin hidroklorid monohidrat, sorbitol (E420, glejte poglavje 2 „Zdravilo Poherdy vsebuje sorbitol“), polisorbitat 20 (E432, glejte poglavje 2 „Zdravilo Poherdy vsebuje polisorbitat“) in voda za injekcije.

Izgled zdravila Poherdy in vsebina pakiranja

Zdravilo Poherdy je koncentrat za raztopino za infundiranje. Je bistra do rahlo lesketajoča se (opalescentna), brezbarvna do blede rumena raztopina. Na voljo je v stekleni viali, ki vsebuje 14 ml koncentrata.

Eno pakiranje vsebuje eno vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemska

Proizvajalec

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.