

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Perjeta 420 mg infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 14 ml viaal kontsentraati sisaldab 420 mg pertuzumabi kontsentratsiooniga 30 mg/ml. Pärast lahjendamist sisaldab lahuse 1 ml ligikaudu 3,02 mg pertuzumabi esialgse annuse manustamiseks ja ligikaudu 1,59 mg pertuzumabi säilitusannuse manustamiseks (vt lõik 6.6).

Pertuzumab on inimesele omaseks muudetud IgG1 monoklonaalne antikeha, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil imetaja (hiina hamstri munasarja) rakkudes.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Läbipaistev või kergelt opalestseeruv, värvitu või kahvatukollane vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Varajases staadiumis rinnaäärmevähk

Perjeta kombinatsioonis trastuzumabi ja kemoterapiaga on näidustatud:

- neoadjuvantraviks täiskasvanud patsientidel, kellel on HER2-positiivne, lokaalselt levinud, põletikuline või suure retsidiveerumise riskiga varajases staadiumis rinnaäärmevähk (vt lõik 5.1)
- adjuvantraviks täiskasvanud patsientidel, kellel on HER2-positiivne suure retsidiveerumise riskiga varajases staadiumis rinnaäärmevähk (vt lõik 5.1)

Metastaatiline rinnaäärmevähk

Perjeta kombinatsioonis trastuzumabi ja dotsetakseeliga on näidustatud HER2-positiivse metastaatilise või lokaalselt retsidiveerunud mitteresetseeritava rinnaäärmevähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes ei ole varem saanud HER2 vastast ravi või kemoterapiat metastaatilise haiguse tõttu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Perjetaga tohib alustada ainult vähivastaste ravimite kasutamiskogemusega arsti järelevalve all. Perjetat peab manustama tervishoiutöötaja, kes on saanud anafülaksia raviks vajaliku ettevalmistuse, samuti peavad käepärast olema kõik elustamiseks vajalikud vahendid.

Annustamine

Perjetaga ravi saavatel patsientidel peab olema HER2-positiivne kasvaja, mida defineeritakse kui immunohistokeemilist (IHC) skoori 3+ ja/või valideeritud *in situ* hübriidisatsiooni (ISH) testis suhe $\geq 2,0$.

Et tagada täpsed ja reprodutseeritavad tulemused, tuleb määramine läbi viia erilaboris, kus on tagatud määramisprotseduuride adekvaatne valideerimine. Analüüsi teostamise ja tõlgendamise täielikud juhised vt valideeritud HER2 analüüside pakendi infolehed.

Pertuzumabi soovitatav esialgne küllastusannus on 840 mg, manustatuna 60 minutit kestva veeniinfusiooni teel, millele iga 3 nädala tagant järgneb säilitusannuse 420 mg manustamine 30...60 minuti jooksul. Pärast iga infusiooni lõpetamist on soovitatav patsienti 30...60 minutit jälgida. Jälgimisperiod peab olema lõppenud enne järgnevat trastuzumabi infusiooni või kemoterapiat (vt lõik 4.4)

Perjetat ja trastuzumabi tuleb manustada üksteise järel ning neid ei tohi segada samas infusioonikotis. Perjetat ja trastuzumabi võib manustada mistahes järjekorras. Koos pertuzumabiga manustamisel on soovitatav trastuzumabi 3-nädalaste intervallidega raviskeem läbi viia kas:

- veeniinfusiooni teel, manustades trastuzumabi esialgse küllastusannuse 8 mg/kg kehakaalu kohta ja seejärel iga 3 nädala tagant säilitusannuse 6 mg/kg kehakaalu kohta
- või
- süstides trastuzumabi fikseeritud annuse (600 mg) subkutaanselt iga 3 nädala järel hoolimata patsiendi kehakaalust.

Kui patsient saab taksaani, tuleb Perjetat ja trastuzumabi manustada enne taksaani.

Koos Perjetaga manustamisel võib dotsetakseelravi alustada annusega 75 mg/m² ning seejärel suurendada annust 100 mg/m²-ni sõltuvalt valitud raviskeemist ja algannuse talutavusest. Teise võimalusena võib dotsetakseeli manustada algusest peale annuses 100 mg/m² 3-nädalaste intervallide järel, mis sõltub samuti valitud raviskeemist. Kui kasutatakse karboplatiinil põhinevat ravi, on dotsetakseeli soovitatav annus kogu ravi vältel 75 mg/m² (annust ei suurendata). Manustamisel koos Perjetaga adjuvantravina on paklitakseeli soovitatav annus 80 mg/m² üks kord nädalas 12 iganädalase tsükli jooksul.

Kui patsient on antratsükliinil põhineval ravirežiimil, tuleb Perjetat ja trastuzumabi manustada pärast kogu antratsükliinravi lõppu (vt lõik 4.4).

Metastaatiline rinnanäärmevähk

Perjetat tuleb manustada kombinatsioonis trastuzumabi ja dotsetakseeliga. Ravi Perjeta ja trastuzumabiga võib jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või kontrollimatu toksilisuse tekkimiseni ka siis, kui ravi dotsetakseeliga on katkestatud.

Varajases staadiumis rinnanäärmevähk

Neoadjuvantravi korral manustatakse Perjetat 3...6 tsükli vältel kombinatsioonis trastuzumabi ja kemoterapiaga varajases staadiumis rinnanäärmevähi täieliku ravi osana (vt lõik 5.1).

Adjuvantravi korral manustatakse Perjetat kombinatsioonis trastuzumabiga kokku ühe aasta jooksul (kuni 18 tsükli või kuni haiguse retsidiiveerumise või kontrollimatu toksilisuse tekkimiseni, kumb iganes tekib esimesena) varajases staadiumis rinnanäärmevähi tervikliku raviskeemi osana ja olenemata kirurgilise sekkumise ajast.

Raviga peab kaasnema tavapärase antratsükliinil ja/või taksaanil põhinev kemoterapia. Ravi Perjeta ja trastuzumabiga tuleb alustada taksaani sisaldava tsükli 1. päeval ja seda tuleb jätkata ka siis, kui kemoterapia on lõpetatud.

Hilinenud või vahelejäänud annused

Hilinenud või vahelejäänud annuste korral vt soovitusi alltoodud tabelis 1.

Tabel 1 Soovitused hilinenud või vahelejäänud annuste korral

Aeg kahe järjestikuse infusiooni vahel	Perjeta	Trastuzumab	
		IV	SC
< 6 nädalat	Pertuzumabi 420 mg annus tuleb manustada niipea kui võimalik. Ärge oodake järgmise plaanilise annustamiskorrani. Seejärel jätkake algse annustamisplaani järgimist.	Trastuzumabi 6 mg/kg i.v. annus tuleb manustada niipea kui võimalik. Ärge oodake järgmise plaanilise annustamiskorrani. Seejärel jätkake algse annustamisplaani järgimist.	Fikseeritud annus 600 mg trastuzumab SC-i tuleb manustada niipea kui võimalik. Ärge oodake järgmise plaanitud annuseni.
≥ 6 nädalat	Pertuzumabi 840 mg küllastusannus tuleb uuesti manustada 60 minutit kestva veeniinfusiooni teel, millele iga 3 nädala tagant järgneb 420 mg i.v. säilitusannuse manustamine.	Trastuzumabi 8 mg/kg i.v. küllastusannus tuleb uuesti manustada 90 minuti kestel, millele iga 3 nädala tagant järgneb 6 mg/kg i.v. säilitusannuse manustamine.	

Annuse muutmine

Perjeta ega trastuzumabi annust ei ole soovitatav vähendada, lisateavet trastuzumabi kohta vt ravimi omaduste kokkuvõttest.

Kemoterapiast põhjustatud pöörduva müelosupressiooni perioodidel võivad patsiendid ravi jätkata, kuid neid tuleb selle aja jooksul hoolikalt jälgida neutropeenias tüsistuste suhtes. Dotsetakseeli ja teise kemoterapia annuse muutmist vt vastava ravimi omaduste kokkuvõtte.

Kui lõpetatakse ravi trastuzumabiga, tuleb lõpetada ka ravi Perjetaga.

Vasaku vatsakese düsfunktsioon

Perjeta ja trastuzumabi manustamine tuleb katkestada vähemalt 3 nädalaks, kui tekivad südame paispuudulikkusele viitavad nähud ja sümptomid (kui kinnitust leiab sümptomaatiline südamepuudulikkus, tuleb Perjeta kasutamine lõpetada; lisateave vt lõik 4.4).

Metastaatilise rinnanäärmevähiga patsiendid

Patsientide ravieelne vasaku vatsakese väljutusfraktsioon (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) peab olema $\geq 50\%$. Perjetat ja trastuzumabi ei tohi manustada vähemalt 3 nädala jooksul kui:

- LVEF on langenud alla 40%;
- LVEF on 40...45%, mis on seotud langusega $\geq 10\%$ punkti ravieelsest väärtusest.

Perjeta ja trastuzumabi manustamist võib uuesti alustada siis, kui LVEF on taastunud $> 45\%$ või 40...45%-ni, mis on $< 10\%$ punkti võrra madalam ravieelsest väärtusest.

Varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsiendid

Patsientide ravieelne LVEF peab olema $\geq 55\%$ ($\geq 50\%$ peale antratsükliini sisaldanud kemoterapia lõpetamist, kui ta seda sai). Perjetat ja trastuzumabi ei tohi manustada vähemalt 3 nädala jooksul kui:

- LVEF on langenud alla 50% seoses $\geq 10\%$ -punktilise langusega allapoole ravieelset väärtust.

Perjeta ja trastuzumabi manustamist võib uuesti alustada siis, kui LVEF on taastunud $\geq 50\%$ -ni või erinevuseni, mis on $< 10\%$ punkti võrra madalam ravieelsest väärtusest.

Eakad patsiendid

65-aastaste ja vanemate patsientide ning alla 65-aastaste patsientide vahel ei täheldatud olulisi erinevusi Perjeta efektiivsuse osas. 65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole vaja annust muuta. Üle 75-aastaste patsientide kohta on vähe andmeid. Teavet Perjeta ohutuse kohta eakatel patsientidel vt lõik 4.8.

Neerukahjustus

Kerge või keskmise raskusega neerukahjustuse korral ei ole vaja pertuzumabi annust muuta. Olemasolevate farmakokineetiliste andmete vähesuse tõttu ei saa anda soovitusi annustamise kohta raske neerukahjustuse korral (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole Perjeta ohutust ja efektiivsust uuritud. Spetsiifilisi soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Lapsed

Perjeta ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Puudub Perjeta asjakohane kasutus lastel rinnanäärmevähi ravi näidustusel.

Manustamisviis

Perjetat manustatakse veeniinfusiooni teel. Seda ei tohi manustada intravenoosse boolusena. Perjeta manustamiseelse lahjendamise juhised vt lõigud 6.2 ja 6.6.

Esimese annuse puhul on soovitatav infusiooni kestus 60 minutit. Kui esimene infusioon on hästi talutav, võib järgmised infusioonid manustada kestusega 30...60 minutit (vt lõik 4.4).

Infusioonireaktsioonid

Infusiooniga seotud reaktsiooni (vt lõik 4.8) tekkimisel võib infusiooni kiirust aeglustada või infusioon katkestada. Sümptomite taandumisel võib infusiooni jätkata. Sümptomeid võib aidata leevendada ka ravi hapniku, beetaagonistide, antihistamiinide, vedelike kiire veenisisesese manustamise ja antipüreetikumidega.

Ülitundlikkusreaktsioonid/anafülaksia

Kui patsiendil tekib NCI-CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) 4. raskusastme reaktsioon (anafülaksia), bronhospasm või äge respiratoorne distress-sündroom, tuleb infusioon otsekohe ja alaliselt lõpetada (vt lõik 4.4).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Vasaku vatsakese düsfunktsioon (sh südame paispuudulikkus)

HER2 aktiivsust blokeerivate ravimite, sh Perjeta kasutamisel on kirjeldatud LVEF langust. Süмптоomaatilise vasaku vatsakese süstoolse düsfunktsiooni (*left ventricular systolic dysfunction*, LVD [südame paispuudulikkus]) esinemissagedus oli suurem patsientidel, kes said Perjeta, trastuzumabi ja keemiaravi kombinatsiooni, võrreldes nendega, kes said ainult trastuzumabi ja keemiaravi. Patsientidel, kes on saanud varasema ravi käigus antratsükliin või rinnapiirkonna kiiritusravi, on suurem LVEF-i languse oht. Adjuvantravi korral esines suurem osa süмптоomaatilise südamepuudulikkuse kirjeldatud juhtudest patsientidel, kes olid saanud antratsükliinil põhinevat kemoteraapiat (vt lõik 4.8)

Perjeta kasutamist ei ole uuritud patsientidel, kellel on: ravieelne LVEF väärtus < 50%; anamneesis südame paispuudulikkus; LVEF langus alla 50% eelneva trastuzumabi adjuvantravi ajal; või seisundid, mis võivad halvendada vasaku vatsakese funktsiooni, nagu ravile allumatu hüpertensioon, hiljuti põetud müokardiinfarkt, ravi vajav raske südame rütmihäire või eelnevalt saadud antratsükliini kumulatiivne annus > 360 mg/m² (doksorubitsiini või selle ekvivalenti).

Vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni tuleb hinnata enne Perjetaga ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal (nt üks kord neoadjuvantravi jooksul ja iga 12 nädala järel adjuvantravi või metastaatilise haiguse korral), tagamaks, et LVEF on normivahemiku piirides Kui LVEF on langenud, nagu on näidatud lõigus 4.2, ja ei ole paranenud või on järgmisel hindamisel veelgi langenud, tuleb tõsiselt kaaluda Perjeta ja trastuzumabi manustamise lõpetamist, välja arvatud juhul, kui individuaalne kasu patsiendile ületab riskid.

Enne Perjeta ja antratsükliini samaaegset kasutamist tuleb hoolega hinnata kardiaalset riski ning võrrelda seda iga patsiendi individuaalse meditsiinilise vajadusega. HER2-vastaste ainete ja antratsükliinide farmakoloogilise toime põhjal võib Perjeta ja antratsükliini samaaegsel kasutamisel oodata kardiaalse toksilisuse riski suurenemist võrreldes nende järjestikuse manustamisega.

Uuringute APHINITY ja BERENICE käigus on mitmete antratsükliinil põhinevate raviskeemide puhul hinnatud Perjeta järjestikust kasutamist (kombinatsioonis trastuzumabi ja taksaaniga) pärast epirubitsiini või doksorubitsiini komponenti. Ohutuslaseid andmeid Perjeta ja antratsükliini samaaegse kasutamise kohta on siiski piiratud hulgal. Uuringus TRYPHAENA manustati Perjetat koos epirubitsiiniga osana FEC-režiimist (5-fluorouratsiil, epirubitsiin, tsüklofosfamiid) (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Väikeses kumulatiivses annuses epirubitsiini (kuni 300 mg/m²) said ainult patsiendid, kes ei olnud saanud kemoteraapiat. Selles uuringus saadi kardiaalse ohutuse osas sarnased tulemused kui siis, kui patsiendid said sama ravi, kuid Perjetat manustati järjestikku (pärast FEC kemoteraapiat).

Infusioonireaktsioonid

Perjeta kasutamist on seostatud infusioonireaktsioonidega, kaasa arvatud surmaga lõppenud juhtudega (vt lõik 4.8). Soovitav on patsienti hoolikalt jälgida Perjeta esimese infusiooni ajal ja 60 minuti jooksul pärast seda ning järgnevate infusioonide ajal ja nendele järgneva 30...60 minuti jooksul. Kui tekib oluline infusiooniga seotud reaktsioon, tuleb infusiooni kiirust aeglustada või infusioon katkestada ning alustada sobivat ravi. Patsiendi seisundit tuleb hinnata ja patsienti hoolikalt jälgida kuni nähtude ja sümptomite täieliku taandumiseni. Ravi püsivat lõpetamist tuleb kaaluda raskete infusioonireaktsioonidega patsientidel. Vastav kliiniline hindamine peab põhinema eelneva reaktsiooni raskusel ja kõrvaltoime tõttu manustatud ravile reageerimisel (vt lõik 4.2).

Ülitundlikkusreaktsioonid/anafülaksia

Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ülitundlikkusreaktsioonide tekke suhtes. Perjeta kasutamisel on täheldatud rasket ülitundlikkust, kaasa arvatud anafülaksiat ja surmaga lõppenud juhtusid (vt lõik 4.8). Koheseks kasutamiseks peavad käepärast olema ravimid selliste reaktsioonide raviks, samuti elustamisvahendid. Ravi Perjetaga tuleb püsivalt lõpetada NCI-CTCAE 4. raskusastme ülitundlikkusreaktsioonide (anafülaksia), bronhospasmi või ägeda respiratoorse distress-sündroomi tekkimise korral (vt lõik 4.2).

Febriilne neutropeenia

Perjeta, trastuzumabi ja dotsetakseeliga ravi saavatel patsientidel on suurem risk febrilise neutropeenia tekkeks kui platseebot, trastuzumabi ja dotsetakseeli saanud patsientidel, eriti esimese 3 ravitsükli jooksul (vt lõik 4.8). Metastaatilise rinnanäärmevähi uuringus CLEOPATRA oli neutrofiilide madalaim tase sarnane Perjetaga ravitud ja platseebot saanud patsientidel. Perjetaga ravitud patsientidel täheldatud febrilise neutropeenia suurem esinemissagedus oli seotud limaskestapõletiku ja kõhulahtisuse suurema esinemissagedusega nendel patsientidel. Kaaluda tuleks limaskestapõletiku ja kõhulahtisuse sümptomaatilist ravi. Pärast dotsetakseeli ärajätmist ei kirjeldatud febrilise neutropeenia juhtusid.

Kõhulahtisus

Perjeta võib kutsuda esile raske kõhulahtisuse. Kõhulahtisust esineb kõige sagedamini taksaanravi samaaegsel manustamisel. Eakatel patsientidel (üle 65-aastastel) on suurem risk kõhulahtisuse tekkeks kui noorematel patsientidel (alla 65-aastastel). Kõhulahtisust tuleb ravida vastavalt kehtivatele ravijuhenditele. Kaaluda tuleb loperamiidi, vedelike ja elektrolüütide varajast manustamist, eriti eakate patsientide ning raske või pikaajalise kõhulahtisuse korral. Kui ei saavutata patsiendi seisundi paranemist, siis kaaluda pertuzumabravi katkestamist. Kui kõhulahtisus on taandunud, võib uuesti alustada ravi pertuzumabiga.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Metastaatilise rinnanäärmevähi randomiseeritud keskse uuringu CLEOPATRA lisauuringus, kus osales 37 patsienti, ei täheldatud farmakokineetilisi koostoimeid pertuzumabi ja trastuzumabi või pertuzumabi ja dotsetakseeli vahel. Lisaks ei ole ka populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ilmnenud koostoimeid pertuzumabi ja trastuzumabi või pertuzumabi ja dotsetakseeli vahel. Ravimkoostoimete puudumist kinnitasid uuringutest NEOSPHERE ja APHINITYsaadud farmakokineetilised andmed.

Viies uuringus on hinnatud pertuzumabi toimet samaaegselt manustatud tsütotoksiliste ravimite, dotsetakseeli, paklitakseeli, gemtsitabiini, kabetsitabiini, karboplatiini ja erlotiniibi farmakokineetikale. Puuduvad andmed võimalike farmakokineetiliste koostoimete kohta pertuzumabi ja nimetatud ravimite vahel. Nendes uuringutes oli pertuzumabi farmakokineetika võrreldav monoteeraapia uuringutes täheldatuga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kontratseptsioon

Rasestuda võivad naised peavad ravi ajal Perjetaga ja 6 kuud pärast pertuzumabi viimase annuse manustamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Pertuzumabi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Perjetat ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Kuna inimese IgG eritub rinnapiima ning selle võimalik imendumine ja kahjulik toime lapsele ei ole teada, tuleb otsustada, kas katkestada rinnaga toitmine või ravi, arvestades imetamise kasu lapsele ja Perjeta ravi kasu naisele (vt lõik 5.2).

Fertiilsus

Pertuzumabi toime hindamiseks ei ole loomadega spetsiaalseid fertiilsusuuringuid läbi viidud. Makaakidega läbi viidud korduvtoksilisuse uuringute põhjal ei saa teha lõplikke järeldusi kahjuliku toime kohta isaste loomade reproduktiivsüsteemile. Kahjulikke toimeid ei täheldatud pertuzumabi saanud seksuaalselt küpsetel emastel makaakidel (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kirjeldataud kõrvaltoimete alusel mõjutab Perjeta kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Ravi ajal Perjetaga võib tekkida pearinglus (vt lõik 4.8). Infusiooniga seotud reaktsioonide korral ei ole soovitatav enne sümptomite taandumist juhtida autot ega töötada masinatega.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Perjeta ohutust on hinnatud enam kui 6000 patsiendil I, II ja III faasi uuringutes (sh kesksed uuringud CLEOPATRA (n = 808), NEOSPHERE (n = 417), TRYPHAENA (n = 225) ja APHINITY (n = 4804) [koondatud tabelisse 2]), kus osalesid erinevate pahaloomuliste kasvajatega patsiendid, kes said valdavalt ravi Perjetaga kombinatsioonis teiste antineoplastiliste ravimitega. Perjeta ohutus oli üldiselt kõigis uuringutes samalaadne, kuigi kõige sagedasemate kõrvaltoimete esinemissagedus varieerus sõltuvalt sellest, kas Perjetat manustati monoteerapiana või koos antineoplastiliste ravimitega.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 2 on toodud kokkuvõte kõrvaltoimetest, mida täheldati Perjetaga ravitud rühmades järgmistes kesksetes kliinilistes uuringutes:

- CLEOPATRA, kus Perjetat manustati kombinatsioonis dotsetakseeli ja trastuzumabiga metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidele (n = 453);
- NEOSPHERE (n = 309) ja TRYPHAENA (n = 218), kus Perjetat manustati neoadjuvantselt kombinatsioonis trastuzumabi ja kemoterapiaga lokaalselt levinud, põletikulise või varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidele;
- APHINITY, kus Perjetat manustati adjuvantselt kombinatsioonis trastuzumabi ja antratsükliinil põhineva või mittepõhineva taksaani sisaldava kemoterapiaga varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidele (n = 2364).

Lisaks on müügiloa saamise järgselt raporteeritud kõrvaltoimed esitatud tabelis 2. Kuna Perjetat kasutati nendes uuringutes koos trastuzumabi ja kemoterapiaga, on raske kindlaks teha kõrvaltoime põhjuslikku seost kindla ravimiga.

Allpool on kõrvaltoimed loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kategooriate järgi:

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv ($< 1/10\ 000$)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Igas esinemissageduse grupis ja organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed ($\geq 30\%$) nende koondandmete järgi olid kõhulahtisus, alopeetsia, iiveldus, väsimus, neutropeenia ja oksendamine. Kõige sagedasemad NCI-CTCAE 3.-4. raskusastme kõrvaltoimed ($\geq 10\%$) olid neutropeenia ja febrilne neutropeenia.

Tabel 2 Perjetat saanud patsientidel esinenud kõrvaltoimete kokkuvõte kliinilistes uurigutes[^] ja turustamisjärgsel[†]

Organsüsteemi klass	<u>Väga sage</u>	<u>Sage</u>	<u>Aeg-ajalt</u>	<u>Harv</u>
Infektsioonid ja infestatsioonid	Nasofarüingiit	Küünevalli põletik Ülemiste hingamisteede infektsioon		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Febrilne neutropeenia* Neutropeenia Leukopeenia Aneemia			
Immuunsüsteemi häired	Infusioonireaktsioon [°] , * °, *	Ülitundlikkus [°] , * Ülitundlikkus ravimi suhtes [°] , *	Anafülaktiline reaktsioon [°] , *	Tsütokiini vabanemise sündroom ^{°°}
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söögiisu vähenemine			Kasvaja lüüsi sündroom [†]
Psühhiaatrilised häired	Unetus			
Närvisüsteemi häired	Perifeerne neuropaatia Peavalu Maitsehäired Perifeerne sensoorne neuropaatia Pearinglus Paresteesia			
Silma kahjustused	Suurenenud pisaraeritus			
Südame häired		Vasaku vatsakese düsfunktsioon**	Südame paispuudulikkus**	
Vaskulaarsed häired	Kuumahood			

Organsüsteemi klass	<i>Väga sage</i>	<i>Sage</i>	<i>Aeg-ajalt</i>	<i>Harv</i>
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Köha Epistaks Düspnoe	†	Interstitsiaalne kopsuhaigus Pleuraefusioon	
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus Oksendamine Stomatiit Iiveldus Kõhukinnisus Düspepsia Kõhuvalu			
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia Lööve Küünekahjustus Sügelus Naha kuivus			
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihavalu Liigesvalu Jäsemevalu			
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Limaskestapõletik Perifeerne ödeem Palavik Väsimus Asteenia	Külmavärinad Valu Tursed		

[^] Tabelis 2 on toodud uuringu CLEOPATRA kogu raviperioodi jooksul saadud (andmete kuupäev 11. veebruar 2014; Perjeta ravitsükli arvu mediaan oli 24) ja uuringute NEOSPHERE (Perjeta ravitsükli arvu mediaan oli 4 kõikide ravirühmade lõikes) ja TRYPHAENA (Perjeta ravitsükli arvu mediaan oli 3...6 ravirühmade lõikes) neoadjuvantravi perioodi jooksul saadud koondandmed ning APHINITY raviperioodi andmed (Perjeta tsükli arvu mediaan oli 18).

* Teatatud on surmaga lõppenud kõrvaltoimetest.

** Nelja uuringut hõlmava kogu raviperioodi jooksul. Vasaku vatsakese düsfunktsiooni ja südame paispuudulikkuse esinemissagedus on esitatud vastavalt uuringutes kasutatud MedDRA eelisteterminitele.

° Ülitundlikkus-/anafülaktiline reaktsioon hõlmab terminite gruppi.

°° Infusioonireaktsioon hõlmab erinevaid termineid kindla aja jooksul, vt „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“ allpool.

† Turustamisjärgsel perioodil teatatud kõrvaltoimed.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Vasaku vatsakese düsfunktsioon (LVD)

Metastaatilise rinnanäärmevähi kesktes uuringus CLEOPATRA oli vasaku vatsakese düsfunktsiooni esinemissagedus uuringuravi ajal suurem platseeborühmas kui Perjeta ravirühmas (vastavalt 8,6% ja 6,6%). Sümptomaatilise vasaku vatsakese düsfunktsiooni esinemissagedus oli samuti väiksem Perjeta ravirühmas (1,8% platseeborühmas vs. 1,5% Perjeta ravirühmas) (vt lõik 4.4).

Neoadjuvantravi uuringus NEOSPHERE, kus patsiendid said neoadjuvantravina 4 tsükli Perjetat, oli LVD esinemissagedus (kogu raviperioodi jooksul) suurem Perjetat, trastuzumabi ja dotsetakseeli saanud rühmas (7,5%) kui trastuzumabi ja dotsetakseeliga ravitud rühmas (1,9%). Perjeta ja trastuzumabi ravirühmas täheldati ühte sümptomaatilise LVD juhtu.

Neoadjuvantravi uuringus TRYPHAENA oli LVD esinemissagedus (kogu raviperioodi jooksul) 8,3% Perjeta pluss trastuzumabi ja FEC-ravi (5-fluorouratsiil, epirubitsiin, tsüklofosfamid) puhul, millele järgnes Perjeta pluss trastuzumabi ja dotsetakseeli manustamine, 9,3% FEC-ravile järgnenud Perjeta pluss trastuzumabi ja dotsetakseeli rühmas ning 6,6% Perjeta ja TCH (dotsetaxel, karboplatiin ja trastuzumab) kombinatsiooni rühmas. Sümptomaatilise LVD (südame paispuudulikkuse) esinemissagedus oli 1,3% FEC-ravi järgselt kasutatud Perjeta pluss trastuzumabi ja dotsetakseeli rühmas (välja arvatud patsient, kellel tekkis sümptomaatiline LVD FEC-ravi ajal enne Perjeta pluss trastuzumabi ja dotsetakseeli saamist) ning samuti 1,3% Perjeta ja TCH kombinatsiooni rühmas.

Sümptomaatilist LVD-d ei täheldatud ühelgi patsiendil rühmas, kes said Perjetat pluss trastuzumabi ja FEC-ravi, millele järgnes Perjeta pluss trastuzumabi ja dotsetakseeli manustamine.

Uuringu BERENICE neoadjuvantravi perioodil oli NYHA III/IV klassi sümptomaatilise LVD (kongestiivne südamepuudulikkus vastavalt NCI-CTCAE v.4) esinemissagedus 1,5% rühmas, kus lühemate manustamisintervallidega doksorubiitsiinile ja tsüklofosfamiidile (AC) järgnes Perjeta pluss trastuzumabi ja paklitakseeli manustamine. Sümptomaatilist LVD-d ei esinenud ühelgi patsiendil (0%) rühmas, kus FEC-ravile järgnes Perjeta manustamine kombinatsioonis trastuzumabi ja dotsetakseeliga. Asümptomaatilise LVD (väljutusfraktsiooni vähenemine vastavalt NCI-CTCAE v.4) esinemissagedus oli 7% rühmas, kus lühemate manustamisintervallidega AC-le järgnes Perjeta pluss trastuzumabi ja paklitakseeli manustamine, ning 3,5% rühmas, kus FEC-ravile järgnes Perjeta pluss trastuzumabi ja dotsetakseeli manustamine.

Uuringus APHINITY esines sümptomaatilist südamepuudulikkust (NYHA klass III või IV; LVEF langusega vähemalt 10% algväärtusest ja < 50%) sagedusega < 1% (0,8% Perjetaga ravitud patsientidest vs. 0,4% platseebot saanud patsientidest). Sümptomaatilise südamepuudulikkusega patsientidest oli andmete esitamise hetkeks paranenud (määratletud kui kaks järjestikust LVEF mõõtmist väärtustega üle 50%) 62,5% Perjetaga ravitud patsientidest ja 66,7% platseebot saanud patsientidest. Asümptomaatilist või kergelt sümptomaatilist (NYHA klass II) LVEF-i langust vähemalt 10% algväärtusest või < 50%-ni täheldati 2,7% Perjetaga ravitud patsientidest ja 2,9% platseebot saanud patsientidest, andmete esitamise ajaks oli neist Perjetaga ravitud patsientidest 84,4% ja platseebot saanud patsientidest 87,0% paranenud.

Infusioonireaktsioonid

Kesksetes uuringutes määratleti infusioonireaktsiooni kui igasugust juhtumit, mida kirjeldatakse kui ülitundlikkust, anafülaktilist reaktsiooni, ägedat infusiooniga seotud reaktsiooni või tsütokiinide vabanemise sündroomi, mis tekib infusiooni ajal või infusiooniga samal päeval. Kesksetes uuringus CLEOPATRA manustati Perjeta esialgne annus päev enne trastuzumabi ja dotsetakseeli manustamist, võimaldamaks Perjetaga seotud reaktsioonide hindamist. Esimesel päeval, kui manustati ainult Perjetat, oli infusioonireaktsioonide üldine esinemissagedus platseebogrupis 9,8% ja Perjeta ravigrupis 13,2%, kusjuures enamik infusioonireaktsioone olid kerged või mõõdukad. Kõige sagedasemad Perjeta ravigrupis täheldatud infusioonireaktsioonid ($\geq 1,0\%$) olid palavik, külmavärinad, väsimus, peavalu, astenia, ülitundlikkus ja oksendamine.

Teise ravitsükli ajal, kui kõiki ravimeid manustati samal päeval, olid kõige sagedasemad Perjeta ravigrupis täheldatud infusioonireaktsioonid ($\geq 1,0\%$) väsimus, maitsehäired, ülitundlikkus ravimi suhtes, lihasvalu ja oksendamine (vt lõik 4.4).

Neoadjuvant- ja adjuvantravi uuringutes manustati Perjetat samal päeval teiste uuringuravimitega kõikide tsükli puhul. Infusioonireaktsioone esines esimesel Perjeta manustamise (kombineerituna trastuzumabi ja kemoterapiaga) päeval 18,6%...25,0% patsientidest. Nähtude tüüp ja raskusaste oli kooskõlas sellega, mida täheldati uuringus CLEOPATRA tsükli puhul, kus Perjetat manustati samal päeval trastuzumabi ja dotsetakseeliga, kusjuures enamik reaktsioone olid kerge või mõõduka raskusastmega.

Ülitundlikkusreaktsioonid/anafülaksia

Metastaatilise rinnanäärmevähi kesksetes uuringus CLEOPATRA oli uurija kirjeldatud ülitundlikkus-/anafülaktiliste reaktsioonide üldine esinemissagedus kogu raviperioodi jooksul platseebogrupis 9,3% ja Perjeta ravigrupis 11,3%, millest vastavalt 2,5% ja 2,0% olid NCI-CTCAE 3. kuni 4. raskusastme kõrvaltoimed. Kokku kahel patsiendil platseebogrupis ja neljal patsiendil Perjeta ravigrupis tekkisid kõrvaltoimed, mida kirjeldati uurija poolt kui anafülaksia (vt lõik 4.4). Üldiselt olid enamik ülitundlikkusreaktsioone kerge või keskmise raskusega ning taandusid peale ravi. Uuritava ravi muutmise põhjal hinnati, et enamik reaktsioone on tekkinud dotsetakseeli infusioonide tagajärjel.

Neoadjuvant- ja adjuvantravi uuringutes oli ülitundlikkus-/anafülaktiliste reaktsioonide esinemus kooskõlas uuringus CLEOPATRA täheldatuga. Uuringus NEOSPHERE tekkis anafülaksia kahel

patsiendil Perjeta ja dotsetakseeliga ravitud patsientide rühmas. Nii uuringus TRYPHAENA kui ka uuringus APHINITY oli ülitundlikkuse/anafülaksia üldine esinemissagedus suurim Perjeta ja TCH ravirühmas (vastavalt 13,2% ja 7,6%), millest vastavalt 2,6% ja 1,3% juhtudest olid NCI-CTCAE v.3 3.-4. raskusastme reaktsioonid.

Febriilne neutropeenia

Keskse uuringus CLEOPATRA tekkis suuremal osal mõlema ravigrupi patsientidest vähemalt üks leukopeeniline kõrvaltoime (63,0%-l patsientidest Perjeta ravigrupis ja 58,3%-l platseebogrupis), millest enamus olid neutropeenilised kõrvaltoimed (vt lõik 4.4). Febriilne neutropeenia tekkis 13,7%-l Perjetaga ravi saanud patsientidest ja 7,6%-l platseebot saanud patsientidest. Mõlemas ravigrupis oli febrilise neutropeeniaga patsientide arv suurim esimese ravitsükli puhul, mis seejärel vähenes pidevalt. Febriilse neutropeenia suuremat esinemissagedust täheldati mõlemas ravirühmas Aasia päritolu patsientidel võrreldes teiste rasside esindajatega või teistest geograafilistest piirkondadest pärit patsientidega. Aasia päritolu patsientide seas oli febrilise neutropeenia esinemissagedus suurem Perjeta ravigrupis (25,8%) võrreldes platseebogrupiga (11,3%).

Uuringus NEOSPHERE tekkis febrilne neutropeenia 8,4% patsientidest, kes said neoadjuvantravina Perjetat, trastuzumabi ja dotsetakseeli, võrreldes 7,5%-ga trastuzumabi ja dotsetakseeli saanud patsientidel. Uuringus TRYPHAENA tekkis febrilne neutropeenia 17,1% patsientidest, kes said neoadjuvantravi Perjeta + TCH-ga, ning 9,3% patsientidest, kes said FEC-ravi järgselt neoadjuvantravina Perjetat, trastuzumabi ja dotsetakseeli. Uuringus TRYPHAENA oli febrilise neutropeenia esinemissagedus suurem patsientidel, kes said kuus tsüklit ravi Perjetaga, võrreldes kolm tsüklit Perjetaga ravi saanud patsientidega, sõltumata manustatud kemoterapiast. Nagu uuringus CLEOPATRA, täheldati ka mõlemas neoadjuvantravi uuringus neutropeenia ja febrilise neutropeenia suuremat esinemissagedust Aasia päritolu patsientide seas võrreldes teiste patsientidega. Uuringus NEOSPHERE tekkis febrilne neutropeenia 8,3% Aasia päritolu patsientidest, kes said neoadjuvantravina Perjetat, trastuzumabi ja dotsetakseeli, ning 4,0% Aasia päritolu patsientidest, kes said neoadjuvantravina trastuzumabi ja dotsetakseeli.

Uuringus APHINITY esines febrilset neutropeeniat 12,1% Perjetaga ravitud patsientidest ja 11,1% platseebot saanud patsientidest. Teiste rassidega võrreldes oli febrilise neutropeenia esinemissagedus suurem Perjetat saanud Aasia päritolu patsientide hulgas, seda nii uuringus APHINITY (15,9% Perjetaga ravitud patsientidest ja 9,9% platseebot saanud patsientidest) kui ka uuringutes CLEOPATRA, TRYPHAENA ja NEOSPHERE.

Kõhulahtisus

Metastaatilise rinnanäärmevähi keskse uuringus CLEOPATRA tekkis kõhulahtisus 68,4%-l Perjetaga ravitud ja 48,7%-l platseebot saanud patsientidest (vt lõik 4.4). Enamik kõrvaltoimeid olid kerged või keskmise raskusega ning tekkisid esimeste ravitsükli ajal. NCI-CTCAE 3.-4. raskusastme kõhulahtisuse esinemissagedus oli 9,3% Perjetaga ravitud vs. 5,1% platseebot saanud patsientidel. Pikima episoodi keskmine kestus oli 18 päeva Perjetaga ravitud ja 8 päeva platseebot saanud patsientidel. Kõhulahtisus allus hästi ravile kõhulahtisuse vastaste ravimitega.

Uuringus NEOSPHERE tekkis kõhulahtisus 45,8% patsientidest, kes said neoadjuvantravina Perjetat, trastuzumabi ja dotsetakseeli, võrreldes 33,6%-ga trastuzumabi ja dotsetakseeli saanud patsientidel. Uuringus TRYPHAENA tekkis kõhulahtisus 72,3% patsientidest, kes said neoadjuvantravi Perjeta + TCH-ga, ning 61,4% patsientidest, kes said FEC-ravi järgselt neoadjuvantravina Perjetat, trastuzumabi ja dotsetakseeli. Mõlemas uuringus oli enamik juhtusid kerge kuni keskmise raskusega.

Uuringus APHINITY oli kõhulahtisuse esinemissagedus Perjeta ravirühmas (71,2%) suurem kui platseebot ravirühmas (45,2%). Perjeta ravirühmas täheldati ≥ 3 . raskusastme kõhulahtisust 9,8% patsientidest, platseebot ravirühmas 3,7% patsientidest. Suurem osa kirjeldatud juhtudest olid 1. või 2. raskusastmega. Kõhulahtisust (kõik raskusastmed) esines kõige sagedamini suunatud ravi + taksaani kemoterapia perioodi ajal (61,4% Perjeta ravirühma patsientidest vs. 33,8% platseebot ravirühma patsientidest). Pärast kemoterapia lõpetamist oli kõhulahtisuse esinemissagedus palju väiksem, seda esines kemoterapia järgsel suunatud ravi perioodil 18,1%-l Perjeta ravirühma patsientidest vs. 9,2%-l platseeborühma patsientidest.

Lööve

Metastaatilise rinnanäärmevähi keskkes uuringus CLEOPATRA tekkis lööve 51,7%-l Perjetaga ravitud ja 38,9%-l platseebot saanud patsientidest. Enamik olid 1. kuni 2. raskusastme kõrvaltoimed, mis ilmsid esimese kahe ravitsükli ajal ning allusid standardravile, näiteks akne paiksele või suukaudsele ravile.

Uuringus NEOSPHERE tekkis lööve 40,2% patsientidest, kes said neoadjuvantravina Perjetat, trastuzumabi ja dotsetakseeli, võrreldes 29,0%-ga trastuzumabi ja dotsetakseeli saanud patsientidel. Uuringus TRYPHAENA tekkis lööve 36,8% patsientidest, kes said neoadjuvantravi Perjeta + TCH-ga, ning 20,0% patsientidest, kes said FEC-ravi järgselt neoadjuvantravina Perjetat, trastuzumabi ja dotsetakseeli. Lööbe esinemissagedus oli suurem patsientidel, kes said kuus tsüklit ravi Perjetaga, võrreldes kolm tsüklit Perjetaga ravi saanud patsientidega, sõltumata manustatud kemoterapiast.

Uuringus APHINITY esines kõrvaltoimena löövet 25,8% Perjeta ravirühma patsientidest vs. 20,3% platseebo ravirühma patsientidest. Suurem osa lööbejuhtudest oli 1. või 2. raskusastmega.

Laboratoorsed kõrvalekalded

Metastaatilise rinnanäärmevähi keskkes uuringus CLEOPATRA oli NCI-CTCAE v.3 3. kuni 4. raskusastme neutropeenia esinemissagedus kahe ravigrupi vahel tasakaalus (86,3% Perjeta ravigrupis ja 86,6% platseebogrupis, sh 4. raskusastme neutropeenia esinemissagedus vastavalt 60,7% ja 64,8%).

Uuringus NEOSPHERE oli NCI-CTCAE v.3 3. kuni 4. raskusastme neutropeenia esinemissagedus 74,5% patsientidel, kes said neoadjuvantravina Perjetat, trastuzumabi ja dotsetakseeli, võrreldes 84,5%-ga trastuzumabi ja dotsetakseeli saanud patsientidel (sh vastavalt 50,9% ja 60,2% 4. raskusastme neutropeenia). Uuringus TRYPHAENA oli NCI-CTCAE v.3 3. kuni 4. raskusastme neutropeenia esinemissagedus 85,3% patsientidel, kes said neoadjuvantravi Perjeta + TCH-ga, ning 77,0% patsientidel, kes said FEC-ravi järgselt neoadjuvantravina Perjetat, trastuzumabi ja dotsetakseeli (sh vastavalt 66,7% ja 59,5% 4. raskusastme neutropeenia).

Uuringus APHINITY oli NCI-CTCAE v.4 3. kuni 4. raskusastme neutropeenia esinemissagedus 40,6% patsientidel, kes said Perjetat, trastuzumabi ja kemoterapiat, võrreldes 39,1%-ga platseebot, trastuzumabi ja kemoterapiat saanud patsientidel (sh 4. raskusastme neutropeenia esinemissagedus vastavalt 28,3% ja 26,5%).

Eakad patsiendid

Järgmiste kõrvaltoimete kõigi raskusastmete esinemissagedus oli vähemalt 5% suurem 65-aastastel ja vanematel patsientidel võrreldes alla 65-aastaste patsientidega: söögiisu vähenemine, aneemia, kehakaalu vähenemine, asteenia, düsgeusia, perifeerne neuropaatia, hüpomagneseemia ja kõhulahtisus. Üle 75-aastaste patsientide kohta on vähe andmeid.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Pertuzumabi maksimaalset talutavat annust ei ole kindlaks tehtud. Kliinilistes uuringutes ei ole testitud 25 mg/kg (1727 mg) ületavaid ühekordseid annuseid.

Üleannustamise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ja vajadusel alustada sobivat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L01FD02

Toimemehhanism

Pertuzumab on rekombinantne inimesele omaseks muudetud monoklonaalne antikeha, mille toime on suunatud spetsiifiliselt inimese epidermaalse kasvufaktori 2. tüüpi retseptori (HER2) valguga ekstratsellulaarse dimerisatsiooni domääni (alamdomään II) vastu ning mis seeläbi blokeerib HER2 ligandist sõltuva heterodimerisatsiooni teiste HER perekonna liikmetega (sh EGFR, HER3 ja HER4). Selle tulemusena pärsib pertuzumab ligandi poolt aktiveeritud intratsellulaarset signaali ülekannet kahe peamise signaali ülekande raja kaudu, milleks on mitogeen-aktiveeritud proteiin-(MAP)-kinaas ja fosfoinositiid-3-kinaas (PI3K). Nende signaali ülekande radade inhibeerimine võib viia vastavalt raku kasvu seiskumiseni ja apoptoosi tekkeni. Lisaks vahendab pertuzumab antikeha-sõltuvat rakulist tsütotoksilisust (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC*).

Kui pertuzumab üksinda pärssis inimese kasvjarakkude proliferatsiooni, siis pertuzumabi kombineerimisel trastuzumabiga tugevnes oluliselt kasvjavastane toime HER2-üleekspressiooniga kasvaja ksenograafi loomudelites.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Perjeta efektiivsust HER2-positiivse rinnanäärmevähi ravis toetavad randomiseeritud III faasi uuring ja ühe ravirühmaga II faasi uuring metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidel, kaks neoadjuvantravi randomiseeritud II faasi uuringut (üks neist kontrollitud) varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel, üks neoadjuvantravi mitte-randomiseeritud II faasi uuring ja üks adjuvantravi randomiseeritud III faasi uuring.

HER2 üleekspressioon tuvastati kesklaboratooriumis ja defineeriti kui 3+ immunohistokeemilisel (IHC) skooril või *in situ* hübriidisatsiooni (ISH) meetodil suhtena $\geq 2,0$ allpool kirjeldatud uuringutes.

Metastaatiline rinnanäärmevähk

Perjeta kombinatsioonis trastuzumabi ja dotsetakseeliga

CLEOPATRA (WO20698) on mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime, platseebo-kontrolliga III faasi kliiniline uuring, kus osales 808 HER2-positiivse metastaatilise või lokaalselt retsidiveerunud mitteresetseeritava rinnanäärmevähiga patsienti. Uuringusse ei kaasatud kliiniliselt oluliste südame riskifaktoritega patsiente (vt lõik 4.4). Kuna ajumetastaasidega patsiente uuringusse ei kaasatud, puuduvad andmed Perjeta toime kohta ajumetastaasidele. Väga vähesel hulgal andmeid on saadud mitteresetseeritava lokaalselt retsidiveerunud haigusega patsientide kohta. Patsiendid randomiseeriti vahekorras 1:1 saama platseebot + trastuzumabi + dotsetakseeli või Perjetat + trastuzumabi + dotsetakseeli.

Perjetat ja trastuzumabi manustati standardannustes 3-nädalaste intervallide järel. Patsiendid said Perjetat ja trastuzumabi kuni haiguse progresseerumiseni, nõusoleku tagasivõtmiseni või ravimatu toksilisuse tekkimiseni. Dotsetakseeli manustati esialgse annusena 75 mg/m² veeniinfusiooni teel iga kolme nädala järel vähemalt 6 tsükli jooksul. Kui algannus oli hästi talutav, võidi dotsetakseeli annust uurija äranägemisel suurendada 100 mg/m²-ni.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (*progression-free survival, PFS*), mida hindas sõltumatu hindamiskogu (*independent review facility, IRF*) ja mida määratleti kui aega randomiseerimise kuupäevast kuni haiguse progresseerumise või surma (mis tahes põhjusel) kuupäevani, kui surm tekkis 18 nädala jooksul pärast viimast kasvaja hindamist. Teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine elulemus (*overall survival, OS*), PFS (uurija hinnatud), objektiivse

ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR), ravivastuse kestus ja aeg haigusnähtude süvenemiseni vastavalt FACT B elukvaliteedi küsimustikule.

Ligikaudu pooltel kummagi ravigrupi patsientidest oli hormoonretseptor-positiivne kasvaja (määratleti kui östrogeenretseptor (ER)-positiivset ja/või progesteronretseptor (PgR)-positiivset) ning ligikaudu pooled kummagi ravigrupi patsientidest olid saanud eelnevat adjuvant- või neoadjuvantravi. Enamus nendest patsientidest olid eelnevalt saanud antratsükliinravi ning 11% kõikidest patsientidest olid eelnevalt saanud trastuzumabi. Kokku 43% mõlema ravigrupi patsientidest olid eelnevalt saanud kiiritusravi. Patsientide uuringueelne LVEF mediaan oli 65,0% (vahemik 50...88%) mõlemas grupis.

Tabelis 3 on uuringust CLEOPATRA saadud efektiivsuse tulemuste kokkuvõte. Perjeta ravigrupis demonstreeriti sõltumatu hindamiskogu poolt hinnatud progressioonivaba elulemuse statistiliselt olulist paranemist võrreldes platseebogrupiga. Uurija poolt hinnatud progressioonivaba elulemuse tulemused olid sarnased sõltumatu hindamiskogu poolt hinnatud progressioonivaba elulemuse tulemustega.

Tabel 3 Efektiivsustulemuste kokkuvõte uuringust CLEOPATRA

Näitaja	Platseebo + trastuzumab + dotsetakseel n = 406	Perjeta + trastuzumab + dotsetakseel n = 402	Riski suhtarv (<i>hazard ratio</i> , HR) (95% CI)	p-väärtus
Progressioonivaba elulemus (sõltumatu hinnang) – esmane tulemusnäitaja*				
Tüsistusega patsientide arv Kuid (mediaan)	242 (59%) 12,4	191 (47,5%) 18,5	0,62 [0,51; 0,75]	< 0,0001
Üldine elulemus – teisene tulemusnäitaja**				
Tüsistusega patsientide arv Kuid (mediaan)	221 (54,4%) 40,8	168 (41,8%) 56,5	0,68 [0,56; 0,84]	0,0002
Objektiivse ravivastuse määr (ORR)[^] – teisene tulemusnäitaja				
Mõõdetava haigusega patsientide arv	336	343	ORR	0,0011
Ravile reageerinuid***	233 (69,3%)	275 (80,2%)	erinevus:	
ORR'i 95% CI	[64,1; 74,2]	[75,6; 84,3]	10,8%	
Täielik ravivastus (CR)	14 (4,2%)	19 (5,5%)	[4,2; 17,5]	
Osaline ravivastus (PR)	219 (65,2%)	256 (74,6%)		
Stabiilne haigus (SD)	70 (20,8%)	50 (14,6%)		
Progressseeruv haigus (PD)	28 (8,3%)	13 (3,8%)		
Ravivastuse kestus †[^]				
n =	233	275		
Nädalad (mediaan)	54,1	87,6		
Mediaani 95% CI	[46; 64]	[71; 106]		

* Esmane progressioonivaba elulemuse analüüs, vaheandmete kuupäev 13. mai 2011.

** Juhtumipõhine lõplik üldise elulemuse analüüs, andmete kuupäev 11. veebruar 2014.

*** Parima üldise ravivastusega patsiendid (RECIST'i abil kinnitatud CR või PR).

† Hinnatud patsientidel, kellel oli parim üldine ravivastus (CR või PR).

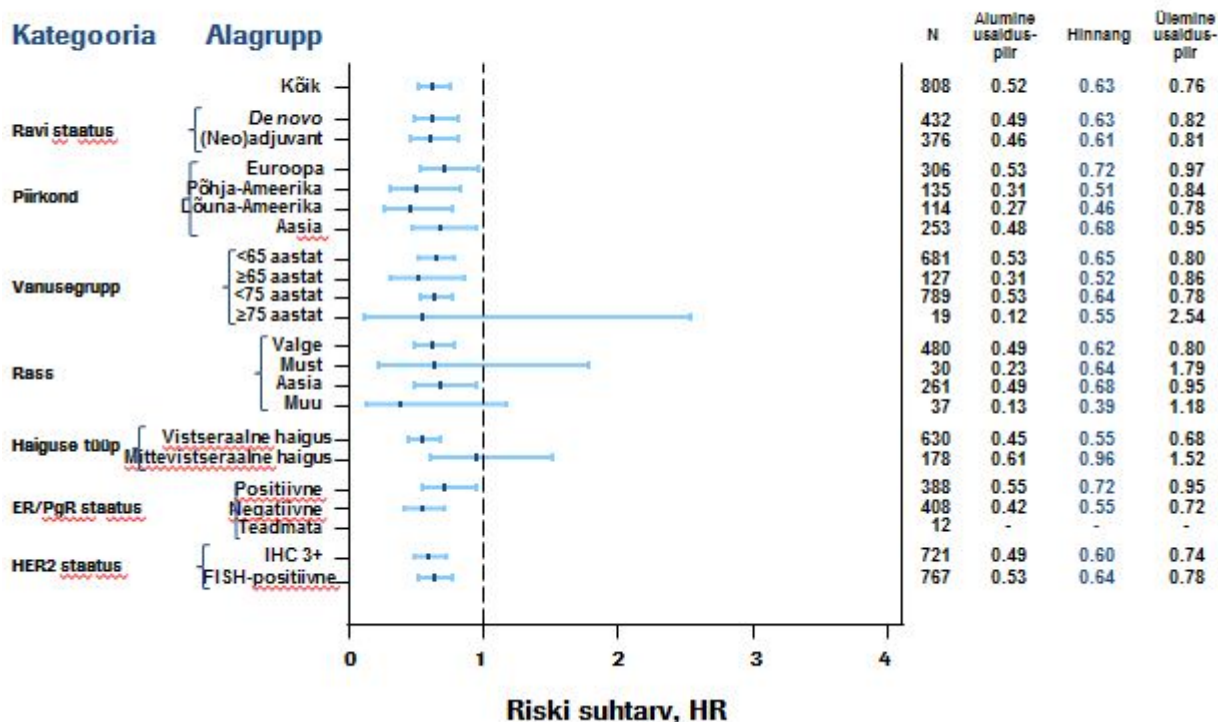
[^] Objektiivse ravivastuse määr ja ravivastuse kestus põhinevad sõltumatu hindamiskogu poolt antud hinnangul.

Ühesuguseid tulemusi täheldati eelnevalt kindlaksmääratud patsientide alagruppides, sh geograafilise piirkonna kihitamistegurite ja eelneva adjuvant-/neoadjuvantravi või *de novo* metastaatilise

rinnanäärmevähi põhjal jaotatud alagruppides (vt joonis 1). *Post hoc* analüüs näitas, et eelnevalt trastuzumabi saanud patsientidel (n = 88) oli sõltumatu hindamiskogu poolt hinnatud progressioonivaba elulemuse riski suhtarv HR = 0,62 (95% CI 0,35; 1,07) võrreldes väärtusega 0,60 (95% CI 0,43; 0,83) patsientidel, kes olid saanud eelnevat ravi, mis ei sisaldanud trastuzumabi (n = 288).

Joonis 1 Sõltumatu hindamiskogu poolt hinnatud progressioonivaba elulemus patsientide alagruppide järgi

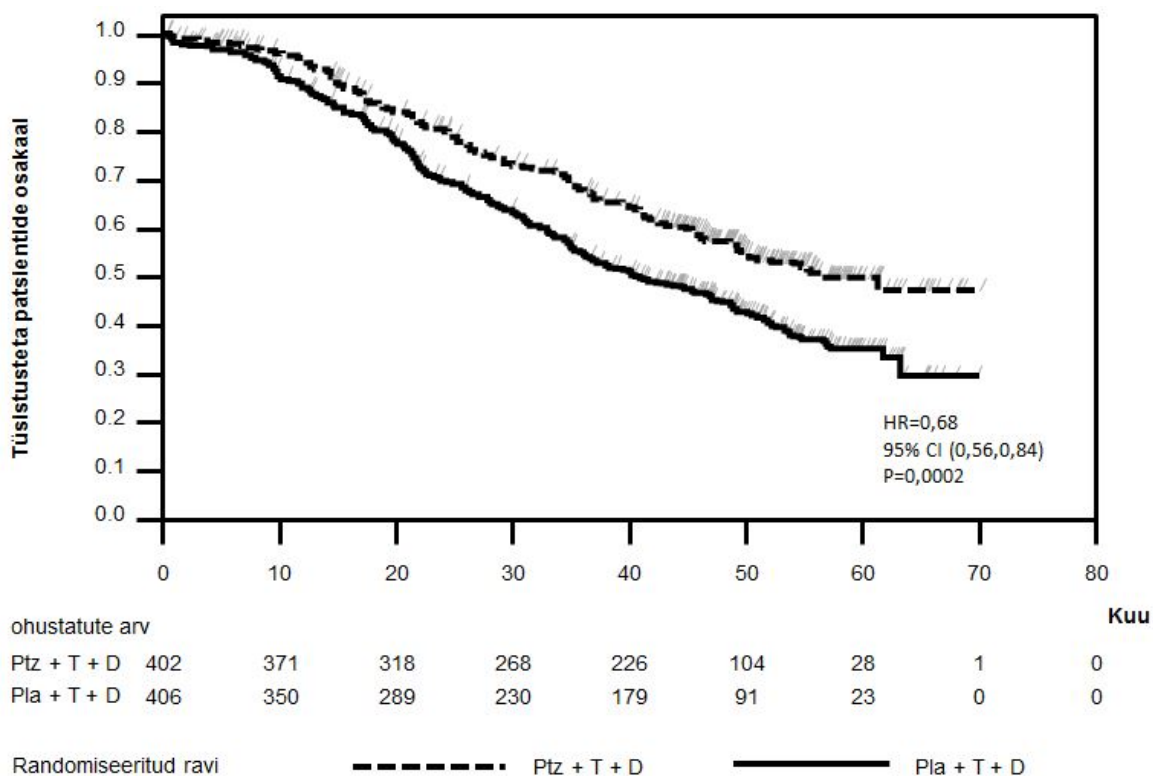
Sõltumatult hinnatud PFS eelmäätatletud alagruppides



Juhtumipõhine üldise elulemuse lõplik analüüs viidi läbi siis, kui 389 patsienti olid surnud (221 platseeborühmas ja 168 Perjeta ravirühmas). Püsisid statistiliselt oluliselt paremad üldise elulemuse tulemused Perjeta ravirühmas, mida täheldati ka eelnevalt üldise elulemuse vaheanalüüsi põhjal (mis viidi läbi üks aasta pärast esmast analüüsi) (HR 0,68, p = 0,0002 logaritmiline astaktest). Aja mediaan surmani oli 40,8 kuud platseeborühmas ja 56,5 kuud Perjeta ravirühmas (vt tabel 3, joonis 2).

Üldise elulemuse kirjeldav analüüs, mis viidi läbi uuringu lõpus, kui 515 patsienti oli surnud (280 platseebot saanud rühmas ja 235 Perjetaga ravitud rühmas), näitas Perjetaga ravitud rühmas täheldatud statistiliselt olulise üldise elulemuse paranemise püsivust aja jooksul pärast 99-kuulist järelkontrolli mediaani (HR 0,69, p < 0,0001 logaritmiline astaktest; aja mediaan surmani 40,8 kuud [platseebot saanud rühm] versus 57,1 kuud [Perjetaga ravitud rühm]). 8. aasta elulemuse näitajad olid 37% Perjetaga ravitud rühmas ja 23% platseeborühmas.

Joonis 2 Juhtumipõhise üldise elulemuse Kaplani-Meieri kõver



HR = riski suhtarv; CI = usaldusvahemik; Pla = platseebo; Ptz = pertuzumab (Perjeta); T = trastuzumab (Herceptin); D = dotsetakseel.

FACT-B TOI PFB skooride järgi hinnatud tervisega seotud elukvaliteedi osas ei leitud kahe ravigrupi vahel statistiliselt olulisi erinevusi.

Täiendavad toetavad kliiniliste uuringute andmed

BO17929 – metastaatilise rinnanäärmevähi ühe uuringugrupiga uuring

BO17929 oli II faasi mitterandomiseeritud uuring, kus osalesid metastaatilise rinnanäärmevähiga patsiendid, kelle kasvaja oli trastuzumabravi ajal progresseerunud. Perjeta ja trastuzumabi ravi tulemusena saavutati ravivastuse määr 24,2%; veel 25,8% patsientidest saavutas haiguse stabiliseerumise, mis püsis vähemalt 6 kuud. See näitab, et Perjeta on toimiv pärast haiguse progresseerumist trastuzumabi kasutamise ajal.

Varajases staadiumis rinnanäärmevähk

Neoadjuvantravi

Neoadjuvantravi puhul loetakse lokaalselt levinud ja põletikuline rinnanäärmevähk kõrge riskiga vähkideks hoolimata hormoonretseptori staatusest. Varajases staadiumis rinnanäärmevähi puhul tuleb riski hindamisel arvesse võtta kasvaja suurus, diferentseerumise astet, hormoonretseptori staatust ja lümfisõlme metastaase.

Rinnanäärmevähi neoadjuvantravi näidustus põhineb tõestatud patoloogilise täieliku ravivastuse määra paranemisel ning haigusvaba elulemuse paranemise tendentsil, mis siiski ei tõesta ega mõõda täpselt kasu, mis puutub pikaajalistesse tulemustesse, nagu üldine elulemus või haigusvaba elulemus.

NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE on Perjeta II faasi mitmekeskseline rahvusvaheline randomiseeritud kontrollitud uuring, kus osales 417 esmakordselt diagnoositud, varajases staadiumis, põletikulise või lokaalselt kaugelearenenud HER2-positiivse rinnavähiga (T2-4d; primaarne kasvaja > 2 cm läbimõõduga) täiskasvanud naispatsienti, kes ei olnud saanud eelnevat ravi trastuzumabiga, kemoteeraapiat ega kiiritusravi. Uuringusse ei kaasatud metastaasidega, kahepoolse rinnanäärmevähiga, kliiniliselt oluliste kardiaalsete riskifaktoritega (vt lõik 4.4) või LVEF < 55% patsiente. Enamik patsiente olid alla 65-aastased.

Patsiendid randomiseeriti saama ühte järgmistest neoadjuvantravi skeemidest 4 tsükliks enne operatsiooni:

- Trastuzumab pluss dotsetakseel
- Perjeta pluss trastuzumab ja dotsetakseel
- Perjeta pluss trastuzumab
- Perjeta pluss dotsetakseel.

Randomiseerimine stratifitseeriti rinnanäärmevähi tüübi (opereeritav, lokaalselt levinud või põletikuline) ja ER- või PgR-positiivsuse järgi.

Pertuzumabi manustati intravenoosselt algannuses 840 mg, millele järgnes 420 mg manustamine iga kolme nädala järel. Trastuzumabi manustati intravenoosselt algannuses 8 mg/kg, millele järgnes 6 mg/kg manustamine iga kolme nädala järel. Dotsetakseeli manustati intravenoosselt algannuses 75 mg/m², millele järgnes 75 mg/m² või 100 mg/m² manustamine (taluvuse korral) iga 3 nädala järel. Pärast operatsiooni said kõik patsiendid kolm tsükliks 5-fluorouratsiili (600 mg/m²), epirubitsiini (90 mg/m²), tsüklofosfamiidi (600 mg/m²) (FEC) intravenoosselt iga kolme nädala järel ning trastuzumabi intravenoosselt iga kolme nädala järel kuni ühe raviaasta täitumiseni. Patsiendid, kes said enne operatsiooni ainult Perjetat pluss trastuzumabi, said pärast operatsiooni nii FEC-ravi kui dotsetakseeli.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli patoloogilise täieliku ravivastuse (*pathological complete response*, pCR) määr rinnanäärmes (ypT0/is). Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid kliinilise ravivastuse määr, rinda säästva operatsiooni määr (ainult T2-3 kasvajakad), haigusvaba elulemus (*disease-free survival*, DFS) ja PFS. Täiendavad uurivad pCR määrad sisaldasid lümfisõlmede staatust (ypT0/isN0 ja ypT0N0).

Demograafilised andmed olid hästi tasakaalustatud (vanuse mediaan oli 49...50 aastat, enamik olid valge rassi esindajad (71%)) ning kõik patsiendid olid naised. Kokku 7%-l patsientidest oli põletikuline rinnanäärmevähk, 32%-l lokaalselt levinud rinnanäärmevähk ja 61%-l opereeritav rinnanäärmevähk. Ligikaudu pooltel iga ravirühma patsientidest oli hormoonretseptor-positiivne haigus (määratleti kui ER- ja/või PgR-positiivsust).

Efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 4. Perjetat pluss trastuzumabi ja dotsetakseeli saanud patsientidel täheldati pCR määra (ypT0/is) statistiliselt olulist paranemist võrreldes trastuzumabi ja dotsetakseeli saanud patsientidega (45,8% vs. 29,0%, p-väärtus = 0,0141). Hoolimata pCR definitsioonist täheldati tulemuste sarnast mustrit. pCR määra erinevus on tõenäoliselt tõlgendatav pikaajaliste tulemuste kliiniliselt oluliseks erinevuseks ning seda toetavad positiivsed PFS (HR 0,69, 95% CI 0,34; 1,40) ja DFS muutused (HR 0,60, 95% CI 0,28; 1,27).

Hormoonretseptor-positiivsete kasvajatega patsientide alarühmas (6% pCR erinevus rinnas) olid pCR määrad ning samuti Perjeta toime ulatus (Perjeta pluss trastuzumab ja dotsetakseel võrreldes trastuzumabi ja dotsetakseeli saavate patsientidega) väiksemad kui hormoonretseptor-negatiivsete kasvajatega patsientidel (26,4% pCR erinevus rinnas). pCR määrad olid sarnased opereeritava *versus* lokaalselt levinud haigusega patsientidel. Kindlate järelduste tegemiseks oli põletikulise rinnanäärmevähiga patsiente liiga vähe, kuid pCR määr oli kõrgem Perjetat pluss trastuzumabi ja dotsetakseeli saanud patsientidel.

TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA on II faasi mitmekeskuseline randomiseeritud kliiniline uuring, kus osales 225 HER2-positiivse lokaalselt levinud, opereeritava või põletikulise rinnanäärmevähiga (T2-4d; primaarne kasvaja > 2 cm läbimõõduga) täiskasvanud naispatsienti, kes ei olnud saanud eelnevat ravi trastuzumabiga, kemoterapiat ega kiiritusravi. Uuringusse ei kaasatud metastaasidega, kahepoolse rinnanäärmevähiga, kliiniliselt oluliste kardiaalsete riskifaktoritega (vt lõik 4.4) või LVEF < 55% patsiente. Enamik patsiente olid alla 65-aastased. Patsiendid randomiseeriti saama ühte kolmest neoadjuvantravi skeemist enne operatsiooni:

- 3 tsükli FEC-ravi, millele järgnes 3 tsükli dotsetakseeli, mida mõlemat manustati koos Perjeta ja trastuzumabiga.
- 3 tsükli ainult FEC-ravi, millele järgnes 3 tsükli dotsetakseeli, millega samaaegselt manustati trastuzumabi ja Perjetat.
- 6 tsükli TCH-ravi kombinatsioonis Perjetaga.

Randomiseerimine stratifitseeriti rinnanäärmevähi tüübi (opereeritav, lokaalselt levinud või põletikuline) ja ER- ja/või PgR-positiivsuse järgi.

Pertuzumabi manustati intravenoosselt algannuses 840 mg, millele järgnes 420 mg manustamine iga kolme nädala järel. Trastuzumabi manustati intravenoosselt algannuses 8 mg/kg, millele järgnes 6 mg/kg manustamine iga kolme nädala järel. FEC-ravi (5-fluorouratsiil [500 mg/m²], epirubitsiini [100 mg/m²], tsüklofosfamiidi [600 mg/m²]) manustati intravenoosselt iga kolme nädala järel 3 tsükli. Dotsetakseeli manustati algannuses 75 mg/m² veeniinfusiooni teel võimalusega suurendada annust uuringuarsti äranägemisel 100 mg/m²-ni, kui algannus oli hästi talutav. Kuid Perjeta ja TCH kombinatsiooni rühmas manustati dotsetakseeli intravenoosselt annuses 75 mg/m² (annuse suurendamine ei olnud lubatud) ja karboplatiini (AUC 6) intravenoosselt iga kolme nädala järel. Pärast operatsiooni said kõik patsiendid trastuzumabi kuni ühe raviaasta täitumiseni.

Selle uuringu esmane tulemusnäitaja oli kardiaalne ohutus uuringu neoadjuvantravi perioodil. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid pCR määr rinnanäärmes (ypT0/is), DFS, PFS ja OS.

Demograafilised andmed olid rühmade vahel hästi tasakaalustatud (vanuse mediaan oli 49...50 aastat, enamik olid valge rassi esindajad [77%]) ning kõik patsiendid olid naised. Kokku 6%-l patsientidest oli põletikuline rinnanäärmevähk, 25%-l lokaalselt levinud rinnanäärmevähk ja 69%-l opereeritav rinnanäärmevähk. Ligikaudu pooltel iga ravirühma patsientidest oli ER- ja/või pGR-positiivne haigus.

Võrreldes avaldatud andmetega pertuzumabi sarnaste raviskeemide kohta, täheldati kõigis kolmes ravirühmas kõrget pCR määra (vt tabel 4). Hoolimata kasutatud pCR definitsioonist täheldati tulemuste sarnast mustrit. Hormoonretseptor-positiivsete kasvajatega patsientide alarühmas (vahemik 46,2...50,0%) olid pCR määrad madalamad kui hormoonretseptor-negatiivsete kasvajatega patsientidel (vahemik 65,0...83,8%).

pCR määrad olid sarnased opereeritava ja lokaalselt levinud haigusega patsientidel. Kindlate järelduste tegemiseks oli põletikulise rinnanäärmevähiga patsiente liiga vähe.

Tabel 4 NEOSPHERE (WO20697) ja TRYPHAENA (BO22280): efektiivsuse ülevaade (ravikavatsuslik populatsioon)

Näitaja	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
	Trastuzumab + dotsetakseel 1 N = 107	Perjeta + trastuzumab + dotsetakseel N = 107	Perjeta + trastuzumab N = 107	Perjeta + dotsetakseel N = 96	Perjeta + trastuzumab + FEC→ Perjeta + trastuzumab + dotsetakseel N = 73	FEC→ Perjeta + trastuzumab + dotsetakseel N = 75	Perjeta + TCH N = 77
pCR määr rinnanäärmes (ypT0/is) n (%) [95% CI] ¹	31 (29,0%) [20,6; 38,5]	49 (45,8%) [36,1; 55,7]	18 (16,8%) [10,3; 25,3]	23 (24,0%) [15,8; 33,7]	45 (61,6%) [49,5; 72,8]	43 (57,3%) [45,4; 68,7]	51 (66,2%) [54,6; 76,6]
pCR määrade erinevus ² [95% CI] ³		+16,8 % [3,5; 30,1]	-12,2 % [-23,8; -0,5]	-21,8 % [-35,1; -8,5]	NA	NA	NA
p-väärtus (Simesi korr. CMH test) ⁴		0,0141 (vs. trastuzumab + dotsetakseel)	0,0198 (vs. trastuzumab + dotsetakseel)	0,0030 (vs. Perjeta + trastuzumab + dotsetakseel)	NA	NA	NA
pCR määr rinnanäärmes ja lümfisõlmes (ypT0/is N0) n (%) [95% CI]	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% CI]	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]
Kliiniline ravivastus ⁵	79 (79,8%)	89 (88,1%)	69 (67,6%)	65 (71,4%)	67 (91,8%)	71 (94,7%)	69 (89,6%)

FEC: 5-fluorouratsiil, epirubitsiin, tsüklofosfamiid; TCH: dotsetakseel, karboplatiin ja trastuzumab, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel

1. Ühe valimi binoomjaotuse 95% CI Pearson-Clopperi meetodit kasutades.
2. Ravi Perjeta + trastuzumabi + dotsetakseeliga ja Perjeta + trastuzumabiga võrreldakse trastuzumabi + dotsetakseeliga, samal ajal kui ravi Perjeta + dotsetakseeliga võrreldakse Perjeta + trastuzumabi + dotsetakseeliga.
3. Kahe ravivastuse määra erinevuse ligikaudne 95% CI Hauck-Andersoni meetodit kasutades.
4. Cochran-Mantel-Haenszeli testi p-väärtus Simesi paljususe korrektsiooniga.
5. Kliiniline ravivastus kirjeldab patsiente, kelle parim üldine ravivastus neoadjuvantravi perioodil on CR või PR (primaarses vähikoldes).

BERENICE (WO29217)

BERENICE on mitterandomiseeritud avatud mitmekeskuseline rahvusvaheline II faasi uuring, kus osales 401 HER2-positiivse lokaalselt levinud, põletikulise või varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsienti (primaarne kasvaja > 2 cm läbimõõduga või lümfisõlmede haaratus).

Uuringus BERENICE oli kaks paralleelset patsientide rühma. Patsiendid, kes olid sobivad saama neoadjuvantravi trastuzumabi pluss antratsükliini/taksaani sisaldava kemoterapiaga, määrati saama ühte kahest alltoodud skeemist enne operatsiooni järgmiselt:

- kohort A – 4 tsüklit iga kahe nädala järel manustatavat lühemate manustamisintervallidega doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidi, millele järgnes 4 tsüklit Perjetat kombinatsioonis trastuzumabi ja paklitakseeliga;
- kohort B – 4 tsüklit FEC-ravi, millele järgnes 4 tsüklit Perjetat kombinatsioonis trastuzumabi ja dotsetakseeliga.

Pärast operatsiooni said kõik patsiendid Perjetat ja trastuzumabi intravenoosselt iga 3 nädala järel kuni ühe raviaasta täitumiseni.

BERENICE uuringu esmane tulemusnäitaja oli kardioloogiline ohutus uuringu neoadjuvantsel perioodil. Kardioloogilise ohutuse esmane tulemusnäitaja, st NYHA III ja IV klassi LVD ning kahaneva LVEF esinemissagedus, olid kooskõlas varasemate neoadjuvantravi andmetega (vt lõik 4.8).

Adjuvantravi

Uuringust APHINITY saadud andmete põhjal määratletakse adjuvantravi puhul HER2-positiivse suure retsidiveerumise riskiga varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsiente kui lümfisõlm-positiivse või hormoonretseptor-negatiivse haigusega patsiente.

APHINITY (BO25126)

APHINITY on mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebo-kontrolliga III faasi uuring, kus osales 4804 HER2-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsienti, kellel eemaldati primaarne kasvaja enne randomiseerimist. Patsiendid randomiseeriti saama Perjetat või platseebot, kombineerituna adjuvantse trastuzumabi ja kemoterapiaga. Patsientidele määrati üks järgnevatest antratsükliinil põhinevatest või mittepõhinevatest kemoterapia skeemidest:

- 3 või 4 tsüklit FEC-ravi või FAC-ravi (5-fluorouratsiil, doksorubitsiin, tsüklofosfamiid), millele järgnes 3 või 4 tsüklit dotsetakseeli või 12 tsüklit paklitakseeeli (manustatuna kord nädalas)
- 4 tsüklit AC-ravi või EC-ravi (epirubitsiin ja tsüklofosfamiid), millele järgnes 3 või 4 tsüklit dotsetakseeli või 12 tsüklit paksitakseeli (manustatuna kord nädalas)
- 6 tsüklit dotsetakseeli kombineerituna karboplatiiniga

Perutzumabi ja trastuzumabi manustati intravenoosselt (vt lõik 4.2) iga 3 nädala järel alates esimese taksaani sisaldava tsükli 1. päevast, kokku 52 nädalat (kuni 18 tsüklit) või kuni retsidiveerumiseni, nõusoleku tagasivõtmiseni või kontrollimatu toksilisuse tekkimiseni. Patsientidele manustati 5-fluorouratsiili, epirubitsiini, doksorubitsiini, tsüklofosfamiidi, dotsetakseeli, paklitakseeeli ja karboplatiini standardannused

Kemoterapia lõppedes said patsiendid kiiritusravi ja/või hormoonteraapiat vastavalt kohalikele kliinilistele standarditele.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli invasiivse haiguse vaba elulemus (*Invasive Disease Free Survival*, IDFS), mis oli määratletud kui ajavahemik randomiseerimisest kuni ipsilateraalse lokaalse või regionaalse invasiivse rinnanäärmevähi retsidiveerumiseni, kaugmetastaasi tekkeni, kontralateraalne invasiivse rinnanäärmevähi tekkeni või surmani mis tahes põhjusel. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid IDFS koos teise primaarse mitte-rinnanäärme vähi tekkega, üldine elulemus (*Overall Survival*, OS), haigusvaba elulemus (*Disease-Free Survival*, DFS), retsidiivivaba periood

(*Recurrence-Free Interval*, RFI) ja kaugmetastaasivaba periood (*Distant Recurrence-Free Interval*, DRFI).

Demograafilised andmed olid rühmade vahel hästi tasakaalustatud. Vanuse mediaan oli 51 aastat ja üle 99% patsientidest oli naissoost. Enamusel patsientidest oli haigus lümfisõlm-positiivne (63%) ja/või hormoonretseptor-positiivne (64%). Patsientidest 71% olid euroopiidse rassi esindajad.

Pärast mediaanselt 45,4-kuulist järelkontrolli vähenes uuringus APHINITY Perjeta ravirühma randomiseeritud patsientide puhul retsidiveerumise või surma oht 19% (riskitiheduste suhe [HR] = 0,81; 95% CI 0,66; 1,00 p-väärtus 0,0446), võrreldes platseebot saama randomiseeritud patsientidega.

Pärast mediaanselt 101,2-kuulist (8,4 aastat) järelkontrolli, kolmanda üldise elulemuse vaheanalüüsi ajal oli Perjeta rühma randomiseeritud patsientide seas surmajuhtude arv 168 [7,0%] võrreldes 202 surmaga [8,4%] platseeborühmas; HR=0,83; 95% CI [0,68; 1,02].

Uuringu AFFINITY efektiivsuse tulemuste kokkuvõte on esitatud tabelis 5 ja joonisel 3.

Tabel 5 Üldine efektiivsus: ravikavatsuslik populatsioon

	Perjeta + trastuzumab + kemoterapia N = 2400	Platseebo + trastuzumab + kemoterapia N = 2404
<i>Esmane tulemusnäitaja</i>		
Invasiivse haiguse vaba elulemus (IDFS)*		
Tüsistusega patsientide arv (%)	171 (7,1%)	210 (8,7%)
HR [95% CI]	0,81 [0,66; 1,00]	
p-väärtus (logaritmiline astaktest, stratifitseeritud ¹)	0,0446	
3 aasta episoodideta elulemuse määr ² [95% CI]	94,1 [93,1; 95,0]	93,2 [92,2; 94,3]
<i>Teised tulemusnäitajad¹</i>		
IDFS koos teise primaarse mitte-rinnanäärme vähi tekkega*		
Tüsistusega patsientide arv (%)	189 (7,9%)	230 (9,6%)
HR [95% CI]	0,82 [0,68; 0,99]	
p-väärtus (logaritmiline astaktest, stratifitseeritud ¹)	0,0430	
3 aasta episoodideta elulemuse määr ² [95% CI]	93,5 [92,5; 94,5]	92,5 [91,4; 93,6]
Haigusvaba elulemus (DFS)*		
Tüsistusega patsientide arv (%)	192 (8,0%)	236 (9,8%)
HR [95% CI]	0,81 [0,67; 0,98]	
p-väärtus (logaritmiline astaktest, stratifitseeritud ¹)	0,0327	
3 aasta episoodideta elulemuse määr ² [95% CI]	93,4 [92,4; 94,4]	92,3 [91,2; 93,4]
Üldine elulemus (OS)**		
Tüsistusega patsientide arv (%)	168 (7,0%)	202 (8,4%)
HR [95% CI]	0,83 [0,68; 1,02]	

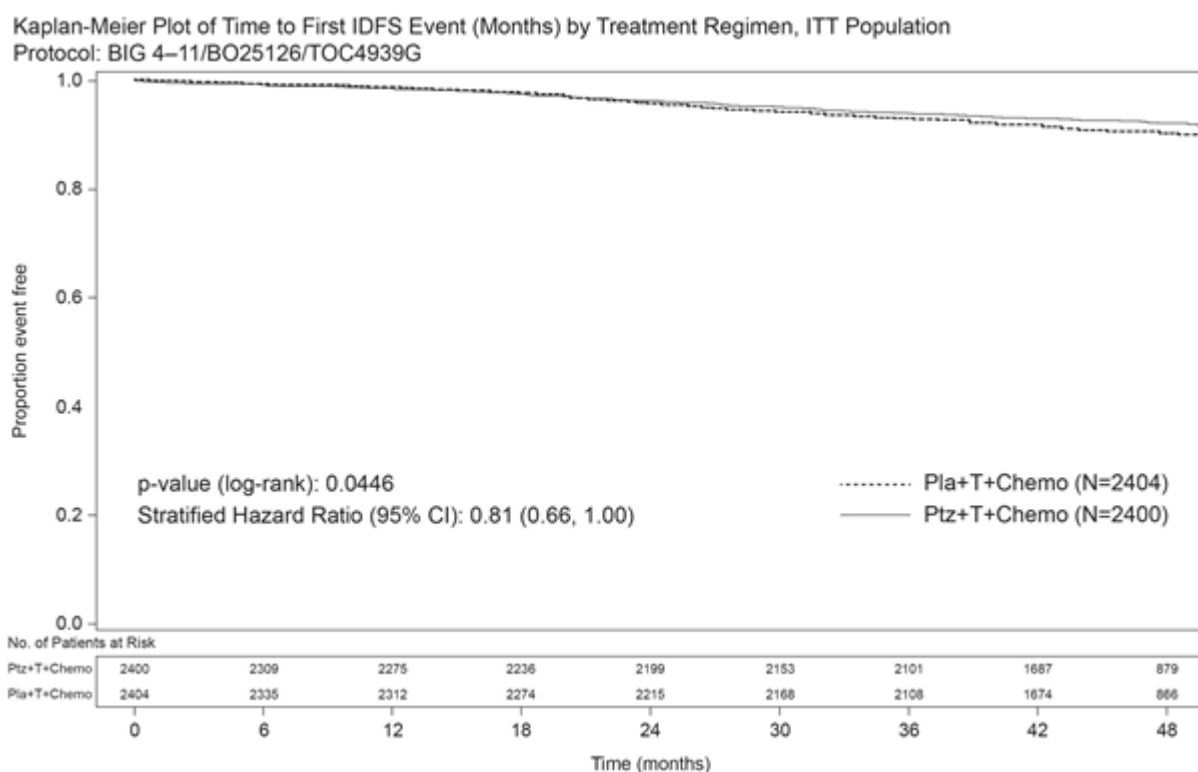
Lühendite selgitus (tabel 5): HR: riskitiheduste suhe; CI: usaldusvahemik

* Esmase invasiivse haiguse vaba elulemuse analüüs, andmete kuupäev 19. detsember 2016.

** Üldise elulemuse andmed 3. vaheanalüüsist, andmete kuupäev 10. jaanuar 2022.

1. Kõik analüüsid stratifitseeriti lümfisõlmede staatuse, protokollis versiooni, hormoonretseptori staatuse ja adjuvantse kemoterapia skeemi järgi.
2. 3 aasta episoodideta elulemuse määr tuletati Kaplani-Meieri hinnangufunktsioonist.

Joonis 3 Invasiivse haiguse vaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver



IDFS = invasiivse haiguse vaba elulemus; CI = usaldusintervall; Pla = platseebo; PTZ = pertuzumab (Perjeta); T = trastuzumab

Proгноositav IDFS 4 aasta pärast oli 92,3% Perjeta ravi saanute rühmas *versus* 90,6% platseebot saanute rühmas. Proгноosi tegemise hetkel oli järelkontrolli aja mediaan 45,4 kuud.

Alamrühmade analüüsi tulemused

Esmase analüüsi hetkel oli Perjetast saadav kasu ilmsem teatud kõrge riskiga rühma kuuluvatel patsientidel, eriti lümfisõlm-positiivse või hormoonretseptor-negatiivse haigusega patsientidel (vt joonis 6).

Tabel 6 Efektiivsuse tulemused alagruppides sõlmede staatuse ja hormoonretseptori staatuse järgi¹

Populatsioon	IDFS sündmuste arv / kokku N (%)		Mittestratifitseeritud HR (95% CI)
	Perjeta + trastuzumab + keemiaravi	Platseebo + trastuzumab + keemiaravi	
Sõlmede staatus			
Positiivne	139/1503 (9,2%)	181/1502 (12,1%)	0,77 (0,62; 0,96)
Negatiivne	32/897 (3,6%)	29/902 (3,2%)	1,13 (0,68; 1,86)
Hormoonretseptori staatus			
Negatiivne	71/864 (8,2%)	91/858 (10,6%)	0,76 (0,56; 1,04)
Positiivne	100/1536 (6,5%)	119/1546 (7,7%)	0,86 (0,66; 1,13)

¹ Eel määratud alamrühma analüüsid ilma mitme võrdlemise korrigeerimiseta, seetõttu peetakse tulemusi kirjeldavaks.

IDFS määrade proгноos lümfisõlm-positiivsete alamrühmas oli Perjetaga ravitud patsientide rühmas *vs.* platseebot saanute rühmas vastavalt 92,0% *vs.* 90,2% kolme aasta pärast ja 89,9% *vs.* 86,7% nelja

aasta pärast. IDFS määrade prognoos lümfisõlm-negatiivsete alamrühmas oli Perjetaga ravitud patsientide rühmas vs. platseebot saanute rühmas vastavalt 97,5% vs. 98,4% kolme aasta pärast ja 96,2% vs. 96,7% nelja aasta pärast. IDFS määrade prognoos hormoonretseptor-negatiivsete alamrühmas oli Perjetaga ravitud patsientide rühmas vs. platseebot saanute rühmas vastavalt 92,8% vs. 91,2% kolme aasta pärast ja 91,0% vs. 88,7% nelja aasta pärast. IDFS määrade prognoos hormoonretseptor-positiivsete alamrühmas oli Perjetaga ravitud patsientide rühmas vs. platseebot saanute rühmas vastavalt 94,8% vs. 94,4% kolme aasta pärast ja 93,0% vs. 91,6% nelja aasta pärast.

Patsientide hinnangul põhinevad tulemused (Patient Response Outcomes, PRO)

Teiseste tulemusnäitajate hulka kuulusid patsientide omahinnangutel põhinev üldise tervisliku seisundi, rolli ja füüsilise funktsiooni ning ravi sümptomite hindamine EORTC QLQ-C30 ja EORTC QLQ-BR23 küsimustiku alusel. Patsientide hinnangul põhinevate tulemuste analüüsis arvestati 10-punktilist erinevust kliiniliselt oluliseks.

Patsiendi füüsiline funktsioon, üldine tervislik seisund ja kõhulahtisuse raskusaste muutusid kemoterapia käigus kliiniliselt olulisel määral mõlemas ravirühmas. Füüsilise funktsiooni keskmine langus algväärtusest sel hetkel oli -10,7 (95% CI -11,4; -10,0) Perjeta ravirühmas ja -10,6 (95% -11,4; -9,9) platseebot saanute rühmas; üldine tervislik seisund oli -11,2 (95% CI -12,2; -10,2) Perjeta ravirühmas ja -10,2 (95% CI -11,1; -9,2) platseebot saanute rühmas. Kõhulahtisuse sümptomite muutus oli +22,3 (95% CI 21,0; 23,6) Perjeta ravirühmas *versus* +9,2 (95% CI 8,2; 10,2) platseebot saanute rühmas.

Seejärel, suunatud ravi käigus, saavutasid füüsilise funktsiooni ja üldise tervisliku seisundi skoorid mõlemas rühmas taas algväärtuse. Kõhulahtisuse sümptomid saavutasid Perjeta ravirühmas algväärtuse pärast HER2 teraapiat. Perjeta lisamine trastuzumabi ja kemoterapia kombinatsioonile ei mõjutanud patsientide üldist rolli funktsiooni uuringu käigus.

Immunogeensus

Keskmes uuringus CLEOPATRA osalenud patsiente testiti mitmetel ajahetkedel Perjeta vastu tekkinud ravimivastaste antikehade (*anti-drug antibodies*, ADA) suhtes. ADAde suhtes olid positiivsed 3,3% (13/389) Perjetaga ravitud patsientidest ja 6,7% (25/372) platseebot saanud patsientidest. Uuringus BERENICE olid ADAde suhtes positiivsed 4,1% (16/392) Perjetaga ravitud patsientidest. Nendest patsientidest mitte ühelgi ei tekkinud anafülaktilisi või ülitundlikkusreaktsioone, mis olid kindlasti seotud ADAdega.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Perjetaga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta rinnanäärmevähi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs viidi läbi andmetega, mis olid saadud erinevates kliinilistes (I, II ja III faasi) uuringutes osalenud ja erinevat tüüpi kaugelearenenud pahaloomuliste kasvajatega patsientidelt, kes olid saanud Perjetat monoterapiana või osana pertuzumabi kombinatsioonravist annustes 2...25 mg/kg, manustatuna iga 3 nädala järel 30...60 minutit kestva veeniinfusiooni teel.

Imendumine

Perjetat manustatakse veeniinfusiooni teel.

Jaotumine

Kõikide kliiniliste uuringute lõikes oli tüüpilise patsiendi tsentraalne (V_c) ja perifeerne (V_p) jaotusruumala vastavalt 3,11 liitrit ja 2,46 liitrit.

Biotransformatsioon

Pertuzumabi metabolismi ei ole otseselt uuritud. Antikehad lagundatakse peamiselt katabolismi teel.

Eritumine

Pertuzumabi keskmine kliirens (CL) oli 0,235 liitrit/päevas ja poolväärtusaja mediaan 18 päeva.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Soovitatud annusevahemiku piirides oli pertuzumabi farmakokineetika lineaarne.

Eakad patsiendid

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei täheldatud pertuzumabi farmakokineetika olulist erinevust alla 65-aastaste (n = 306) ning 65-aastaste ja vanemate (n = 175) patsientide vahel.

Neerukahjustus

Pertuzumabiga ei ole läbi viidud spetsiaalset uuringut neerukahjustusega patsientidel. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi tulemuste põhjal oli pertuzumabi plasmatase kerge (kreatiniini kliirens [CL_{Cr}] 60...90 ml/min, N = 200) ja mõõduka (CL_{Cr} 30...60 ml/min, N = 71) neerukahjustuse korral sarnane normaalse neerufunktsiooniga patsientidel (CL_{Cr} üle 90 ml/min, N = 200) täheldatuga. Erinevate kreatiniini kliirensi väärtuste puhul (27...244 ml/min) ei täheldatud seost kreatiniini kliirensi ja pertuzumabi plasmataseme vahel.

Muud patsientide erirühmad

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi alusel ei ilmnenud ravimi farmakokineetika erinevusi vanuse, soo ja etnilise kuuluvuse (jaapanlased *versus* mittejaapanlased) põhjal. Kliirensit mõjutavateks kõige olulisemateks ühismuutujateks olid albumiini algtase ja rasvavaba kehamass. Kliirens vähenes kõrgema albumiini algtasemega patsientidel ja suurenes suurema rasvavaba kehamassiga patsientidel. Kuid Perjeta soovitatud annuse ja manustamisskeemi puhul läbi viidud sensitiivsusanalüüsid näitasid, et nimetatud kahe ühismuutuja väga kõrgetel väärtustel puudus oluline mõju püsiseisundi eesmärkkontsentratsioonide saavutamisele, mis oli leitud prekliinilistes kasvaja ksenograafi mudelites. Seetõttu ei ole nende ühismuutujate põhjal vaja pertuzumabi annust kohandada.

Uuringutest NEOSPHERE ja APHINITY saadud pertuzumabi farmakokineetilised andmed on kooskõlas eelneva populatsiooni farmakokineetilise mudeli põhjal prognoosituga. Varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientide ja metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientide vahel pertuzumabi farmakokineetikas erinevusi ei täheldatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Pertuzumabi toime hindamiseks ei ole loomadega spetsiaalseid fertiilsuuringuid teostatud. Makaakidega läbi viidud korduvtoksilisuse uuringu põhjal ei saa teha lõplikku järeldust kahjulike toimete kohta isasloomade reproduktiivorganitele.

Reproduktsoonitoksilisuse uuringud on läbi viidud tiinete makaakidega (19. kuni 50. tiinuspäevani), kellele manustati algannusena 30...150 mg/kg, millele järgnes 10...100 mg/kg annuste manustamine iga kahe nädala tagant. Nende annuste manustamise tulemusena saavutati kliiniliselt olulised plasma väärtused, mis C_{max} põhjal ületasid 2,5...20-kordselt inimestele soovitatavat annust. Pertuzumabi intravenoosne manustamine 19. kuni 50. tiinuspäevani (organogeneesi perioodil) oli embrüotoksiline, kusjuures embrüo-loote surma annusest sõltuvat suurenemist täheldati 25. kuni 70. tiinuspäevani. Embrüo-loote surma esinemissagedus moodustas 33%, 50% ja 85% tiinete emaste ahvide puhul, kes said kahe nädala tagant pertuzumabi annuses vastavalt 10, 30 ja 100 mg/kg (mis C_{max} põhjal ületasid 2,5...20-kordselt inimestele soovitatavat annust). Keiserlõike ajal 100. tiinuspäeval tuvastati pertuzumabi kõikides annuserühmades looteveevähesust, vähenenud kopsude ja neerude suhtelist kaalu ning neerude hüpoplaasia mikroskoopilisi tunnuseid, mis on kooskõlas neerude arengupeatusega. Lisaks täheldati kooskõlas loote kasvupeetusega ka looteveevähesuse tagajärjel tekkinud kopsude hüpoplaasiat (1/6 30 mg/kg ja 1/2 100 mg/kg grupis), vatsakeste vaheseina defekte (1/6 30 mg/kg grupis), õhukest vatsakeste seina (1/2 100 mg/kg grupis) ja väiksemaid skeleti vääraarenguid (välised –

3/6 30 mg/kg grupis). Kõikides ravirühmades moodustas pertuzumabi plasmataase järglastel 100. tiinuspäeval 29...40% ravimi tasemest ema seerumis.

Makaakidel oli pertuzumabi kord nädalas intravenoosne manustamine annustes kuni 150 mg/kg üldiselt hästi talutav. 15 mg/kg ja suuremate annuste puhul täheldati vahelduvat kergekujulist raviga seotud kõhulahtisust. Makaakide alamrühmas põhjustas ravimi pikaajaline manustamine (7...26 iganädalast annust) raskekujulise sekretoorse kõhulahtisuse episoode. Kõhulahtisuse korral kasutati toetavat ravi (välja arvatud eutanaasia ühel loomal 50 mg/kg annuse rühmas), kaasa arvatud veenisisest vedelikravi.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Jää-äädikhape
Histidiin
Sahharoos
Polüsorbaat 20
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Perjeta lahjendamiseks ei tohi kasutada glükoosi (5%) lahust, sest ravim on sellistes lahustes keemiliselt ja füüsikaliselt ebastabiilne.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal
2 aastat.

Lahjendatud lahus

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 30 °C ja kuni 30 päeva jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, valguse eest kaitstult.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

14 ml lahust sisaldav (butüülkummist) korgiga (I tüüpi klaasist) viaal.

Pakendis 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Perjeta ei sisalda ühtegi konservanti. Seetõttu peab olema ettevaatlik, et tagada valmistatud infusioonilahuse steriilsus ning lahuse peab valmistama tervishoiutöötaja.

Perjeta on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Viaali ei tohi loksutada. 14 ml Perjeta kontsentraati tuleb viaalist steriilse nõelaga steriilsesse süstlasse tõmmata ja lahjendada 250 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust sisaldavas PVC või mitte-PVC polüolefiinist infusioonikotis. Pärast lahjendamist peaks 1 ml lahust sisaldama ligikaudu 3,02 mg pertuzumabi (840 mg/278 ml) esialgse annuse manustamiseks, kui vaja on kahte viaali, ja ligikaudu 1,59 mg pertuzumabi (420 mg/264 ml) säilitusannuse manustamiseks, kui vaja on ühte viaali.

Lahuse segamiseks tuleb kotti ettevaatlikult pöörata, et vältida vahu teket.

Parenteraalseid ravimpreparaate tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise ja värvuse muutuse suhtes. Võõrosakeste esinemise ja värvuse muutuse korral ei tohi lahust kasutada. Pärast infusioonilahuse valmistamist tuleb see manustada kohe (vt lõik 6.3).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Perjeta sobimatust polüvinüülkloriidist (PVC) või mitte-PVC polüolefiinist (sh polüetüleenist) pakenditega ei ole täheldatud.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/813/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 4. märts 2013
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 8. detsember 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilis(te) toimeaine(te) tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring: Haigusvaba elulemuse ja üldise elulemuse pikaajalise efektiivsuse andmete esitamiseks peab müügiloa hoidja edastama uuringu B025126 (APHINITY) tulemused. See on randomiseeritud mitmekeskuseline topeltpime platseebo-kontrolliga võrdlus keemiaravi pluss trastuzumab pluss platseebo ja keemiaravi pluss trastuzumab pluss pertuzumab kasutamisel adjuvantraviks opereeritava HER2-positiivse esmase rinnanäärmevähiga patsientidel	November 2025

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Perjeta 420 mg infusioonilahuse kontsentraat
pertuzumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 14 ml viaal sisaldab 420 mg pertuzumabi kontsentratsioon 30 mg/ml.

3. ABIAINED

Jää-äädikhape, histidiin, sahharoos ja polüsorbaat 20.
Süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
420 mg/14 ml
1 x 14 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne manustamine pärast lahjendamist
Mitte loksutada
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/813/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

<Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Perjeta 420 mg infusioonilahuse kontsentraat
pertuzumab
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

Intravenoosne manustamine pärast lahjendamist

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

420 mg/14 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Perjeta 420 mg infusioonilahuse kontsentraat pertuzumab

Enne kui alustatakse selle ravimi manustamist, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Perjeta ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Perjeta teile manustamist
3. Kuidas Perjetat manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Perjetat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Perjeta ja milleks seda kasutatakse

Perjeta sisaldab toimeainena pertuzumabi ning seda kasutatakse täiskasvanud patsientidel rinnavähi raviks, kui:

- on kindlaks tehtud, et tegemist on „HER2-positiivse“ rinnavähiga – arst testib teid selle suhtes.
- vähk on levinud teistesse kehaosadesse, nt kopsudesse või maksa (metastaseerunud) ja seda ei ole eelnevalt vähivastaste ravimite (keemiaravi) või HER2-ga seonduvate ravimitega ravitud või on vähk rinnas taastekinud pärast eelnevat ravi.
- vähk ei ole levinud teistesse kehaosadesse ja ravimit kasutatakse enne operatsiooni (enne operatsiooni kasutatavat ravi nimetatakse neoadjuvantraviks).
- vähk ei ole levinud teistesse kehaosadesse ja ravimit kasutatakse pärast operatsiooni (operatsioonile järgnevat ravi nimetatakse adjuvantraviks).

Lisaks Perjetale saate te ka trastuzumabi ja ravimeid, mida nimetatakse keemiaraviks e kemoterapiaks. Teave nende ravimite kohta on toodud eraldi pakendi infolehtedes. Küsige oma arstilt või meditsiiniõelt teavet nimetatud ravimite kohta.

Kuidas Perjeta toimib

Perjeta on sellist tüüpi ravim, mida nimetatakse „monoklonaalseks antikehaks“ ning mis kinnitub organismis spetsiifiliste sihtmärkide ja vähirakkude külge.

Perjeta tunneb ära ja kinnitub sihtmärgile, mida nimetatakse „inimese epidermaalse kasvufaktori 2. tüüpi retseptoriks“ (HER2). HER2 leidub suurel hulgal mõnede vähirakkude pinnal, kus see stimuleerib nende kasvu. Kui Perjeta kinnitub HER2 vähirakkude külge, võib see aeglustada või peatada vähirakkude kasvu või kutsuda esile nende surma.

2. Mida on vaja teada enne Perjeta teile manustamist

Perjetat ei tohi teile manustada

- kui olete pertuzumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui te ei ole kindel, pidage enne Perjeta manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Ravi Perjetaga võib mõjuda teie südamele. Enne Perjeta manustamist teile pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega:

- Teil on kunagi olnud probleeme südamega (näiteks südamepuudulikkus, ravi vajavad tõsised südame rütmihäired, ravile allumatu kõrgvererõhk, hiljuti põetud südameinfarkt), teie südamefunktsiooni kontrollitakse enne Perjeta ravi algust ja ravi ajal – arst teeb uuringuid, et kontrollida teie südame tööd.
- Teil on kunagi olnud probleeme südamega varasema trastuzumabravi ajal.
- Te olete kunagi saanud keemiaravimit, mis kuulub antratsükliinide rühma, nt doksorubitsiini või epirubitsiini – need ravimid võivad kahjustada südamelihast ja suurendada südameprobleemide tekkeriski Perjeta kasutamise ajal.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Perjeta manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega. Lisateavet südameprobleemide sümptomite kohta vt lõik 4 „Tõsised kõrvaltoimed“.

Infusioonireaktsioonid

Tekkida võivad infusioonireaktsioonid, allergilised või anafülaktilised (tõsisemad allergilised) reaktsioonid. Arst või meditsiiniõde jälgib teid kõrvaltoimete suhtes infusiooni ajal ja 30...60 minuti jooksul pärast infusiooni. Kui teil tekib tõsine reaktsioon, võib arst teie ravi Perjetaga lõpetada. Väga harva on patsiendid surnud Perjeta infusiooni ajal tekkinud anafülaktiliste reaktsioonide tõttu. Lisateabe saamiseks infusioonireaktsioonide kohta, mida tuleb tähele panna infusiooni ajal ja pärast seda, vt lõik 4 „Tõsised kõrvaltoimed“.

Febriilne neutropeenia (madal vere valgeliblede arv koos palavikuga)

Kui Perjetat manustatakse koos teiste vähiravimitega (trastuzumab ja keemiaravi), võib vere valgeliblede arv väheneda ja tekkida palavik (kehatemperatuuri tõus). See kõrvaltoime tekib suurema tõenäosusega juhul, kui teil on seedetrakti põletik (nt suupõletik või kõhulahtisus).

Kõhulahtisus

Ravi Perjetaga võib põhjustada rasket kõhulahtisust. Üle 65-aastastel patsientidel on suurem risk kõhulahtisuse tekkeks võrreldes alla 65-aastaste patsientidega. Kõhulahtisus on seisund, mille puhul väljaheide muutub vesivedelaks. Kui teil tekib vähivastase ravi saamise ajal raske kõhulahtisus, võib teie arst alustada teil kõhulahtisuse vastast ravi ja lõpetada teie ravi Perjetaga kuni kõhulahtisuse taandumiseni.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Perjetat ei tohi manustada patsientidele vanuses alla 18 aasta, sest puuduvad andmed ravimi toime kohta selles vanusegrupis.

Kasutamine eakatel

Perjetaga ravi saavatel üle 65-aastastel patsientidel tekivad alla 65-aastaste patsientidega võrreldes suurema tõenäosusega järgmised kõrvaltoimed: söögiisu vähenemine, vere punaliblede arvu vähenemine, kehakaalu langus, väsimus, maitsetundlikkuse häired või kadumine, nõrkuse, tuimuse, kiheluse või torkimistunne peamiselt labajalgades ja jalgades ning kõhulahtisus.

Muud ravimid ja Perjeta

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, teavitage sellest enne ravi alustamist oma arsti või meditsiiniõde. Nad räägivad teile Perjeta raseduse ajal kasutamise seotud kasudest ja riskidest teile ja teie lapsele.

- Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui te rasestute ravi ajal Perjetaga või 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu.
- Küsige oma arstilt, kas te võite ravi ajal Perjetaga või pärast ravi last rinnaga toita.

Perjeta võib kahjustada veel sündimata last. Te peate ravi ajal Perjetaga ja 6 kuud pärast ravi lõppu kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Sobivaimate rasestumisvastaste vahendite kohta küsige nõu oma arstilt.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Perjeta võib kergelt mõjutada autojuhtimise või masinatega töötamise võimet. Ent kui teil tekib pearinglus, infusiooniga seotud reaktsioon, allergiline või anafülaktiline reaktsioon, oodake enne autojuhtimist või masinatega töötamist, kuni need on taandunud.

Naatrium

Perjeta sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Perjetat manustatakse

Selle ravimi manustamine

Perjetat manustab teile arst või meditsiiniõde haiglas või kliinikus.

- Ravimit manustatakse veeniinfusiooni teel (tilgutatakse veeni) iga kolme nädala järel.
- Teile manustatav ravimi annus ja infusiooni kestus erinevad esimese annuse ja järgnevate annuste puhul.
- Teile manustatavate infusioonide arv sõltub sellest, kui hästi te ravile reageerite ning samuti sellest, kas te saate ravi enne või pärast operatsiooni (neoadjuvantravi või adjuvantravi) või haiguse raviks, mis on levinud.
- Perjetat manustatakse koos teiste vähiravimitega (trastuzumabi ja keemiaraviga).

Esimese infusiooni puhul:

- Teile manustatakse 840 mg Perjetat 60 minuti jooksul. Arst või meditsiiniõde jälgib teid kõrvaltoimete suhtes infusiooni ajal ja 60 minuti jooksul pärast seda.
- Teile manustatakse ka trastuzumabi ja keemiaravi.

Kõigi järgnevate infusioonide puhul, kui esimene infusioon oli hästi talutav:

- Teile manustatakse 420 mg Perjetat 30...60 minuti jooksul. Arst või meditsiiniõde jälgib teid kõrvaltoimete suhtes infusiooni ajal ja 30...60 minuti jooksul pärast seda.
- Teile manustatakse ka trastuzumabi ja keemiaravi.

Lisateabe saamiseks trastuzumabi ja keemiaravi annustamise kohta (võivad samuti põhjustada kõrvaltoimeid) palun lugege nende ravimite pakendi infolehti. Kui teil on küsimusi nende ravimite kohta, palun pöörduge oma arsti või meditsiiniõde poole.

Kui te unustate Perjeta manustamise

Kui te unustate või jätate Perjeta manustamise visiidile tulemata, leppige niipea kui võimalik kokku uue visiidi aeg. Kui viimasest visiidist on möödas 6 nädalat või kauem, manustatakse teile Perjeta suurem, 840 mg annus.

Kui te lõpetate ravi Perjetaga

Ärge lõpetage ravi ilma kõigepealt arstiga nõu pidamata. Tähtis on saada kõik teile soovitatud infusioonid.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Kui te märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest, teavitage sellest otsekohe arsti või meditsiiniõde:

- Väga raske või püsiv kõhulahtisus (7 või enam roojamist päevas).
- Vere valgeliblede arvu langus või madal arv (seda näitab vereanalüüs) koos palavikuga või ilma, mille tagajärjel võib suureneeda infektsioonioht.
- Infusioonireaktsioonid, mille sümptomid võivad olla kas kerged või raskemad ning nendeks võivad olla iiveldus, palavik, külmavärinad, väsimus, peavalu, isutus, liigese- ja lihasevalud ning kuumahood.
- Allergilised ja anafülaktilised (tõsisemad allergilised) reaktsioonid, mille nähtudeks võivad olla näo ja kõri turse koos hingamisraskusega. Väga harva on patsiendid surnud Perjeta infusiooni ajal tekkinud anafülaktiliste reaktsioonide tõttu.
- Südameprobleemide (südamepuudulikkuse) sümptomiteks võivad olla köha, õhupuudus ning käte või jalgade turse (vedelikupeetus).
- Kasvaja lüüsi sündroom (haigusseisund, mis võib tekkida, kui vähirakud kiiresti surevad, mis võib põhjustada vereanalüüsis nähtavate mineraalide ja metaboliitide taseme muutuse veres). Sümptomiteks võivad olla neerude probleemid (nõrkus, õhupuudus, väsimus ja segadusseisund), südameprobleemid (südamepekslemine kiirema või aeglasema südamerütmi juures), krambid, oksendamine või kõhulahtisus ning kihelus suus, kätes või jalgades.

Kui te märkate mõnda ülalloetletud kõrvaltoimetest, teavitage sellest otsekohe arsti või meditsiiniõde.

Muud kõrvaltoimed:

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st):

- Kõhulahtisus
- Juuste väljalangemine
- Iiveldus või oksendamine
- Väsimustunne
- Lööve
- Seedetrakti põletik (nt suupõletik)
- Vere punaliblede arvu langus – seda näitab vereanalüüs
- Liigese- või lihasvalu, lihasnõrkus
- Kõhukinnisus
- Söögiisu vähenemine
- Maitsetundlikkuse kadumine või muutumine
- Palavik
- Pahklude piirkonna või muude kehaosade turse, mis on tingitud vedelikupeetusest organismis
- Unetus
- Kuumahood
- Nõrkus, tuimus, surisemis- või torkimistunne peamiselt labajalgades ja jalgades
- Ninaverejooksud
- Köha
- Kõrvetised
- Kuiv, sügelev ja aknetaoline nahk
- Küünekahjustused
- Kurguvalu, punetav, valulik nina või nohu, gripitaolised sümptomid ja palavik
- Suurenenud pisaraeritus
- Palavik, mis on seotud teatud tüüpi vere valgeliblede (neutrofiilide) ohtliku vähesusega

- Valu kehas, kätes, jalgades, kõhuvalu
- Õhupuudus
- Pearinglus

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st):

- Tundetuse, kihelustunne või torkimine jalgades või kätes; teravad torked, pulseerimine, külmatunne või põletav valu, suurenenud valutundlikkus, võimetus tunda muutusi kuumuses või külmas; tasakaalu kadumine või koordineerimatus
- Kõõnevali (kõõne ja naha kokkupuutekoha) põletik
- Kõrva-, nina- või kurguinfektsioon
- Seisund, mille puhul südame vasaku vatsakese töö on halvenenud ning mis põhjustab sümptomeid või mitte

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st):

- Rindkere sümptomid, näiteks kuiv köha või hingeldus (interstitsiaalse kopsuhaiguse võimalikud nähud; see on haigus, millega kaasneb kopsukoe kahjustus)
- Vedeliku kogunemine ümber kopsude, põhjustades hingamisraskust

Kui teil tekib mõni ülal loetletud sümptomitest pärast Perjeta ravi lõppu, pidage otsekohe nõu oma arstiga ja teavitage teda sellest, et olete eelnevalt saanud ravi Perjetaga.

Mõned teil tekkivad kõrvaltoimed võivad olla tingitud rinnavähist. Kui teile manustatakse Perjetat samaaegselt trastuzumabi ja keemiaraviga, võivad mõned kõrvaltoimed olla tingitud ka nimetatud ravimiteist.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Perjetat säilitada

Perjetat säilitavad tervishoiutöötajad haiglas või kliinikus. Säilitamistingimused on järgmised:

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „EXP“.
- Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
- Mitte lasta külmuda.
- Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate vedelikus võõrosakesi või selle värvus on vale (palun vt lõik 6).
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Perjeta sisaldab

- Toimeaine on pertuzumab. Iga viaal sisaldab kokku 420 mg pertuzumabi kontsentratsioonis 30 mg/ml.
- Teised koostisosad on jää-äädikhape, histidiin, sahharoos, polüsorbaat 20 ja süstevesi.

Kuidas Perjeta välja näeb ja pakendi sisu

Perjeta on infusioonilahuse kontsentraat. See on läbipaistev või kergelt pärleandav (opalestseeruv), värvitu või kahvatukollane vedelik. Ravim on klaasviaalis, mis sisaldab 14 ml kontsentraati.

Igas pakendis on üks vial.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.