

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Perjeta 420 mg концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон от 14 ml концентрат съдържа 420 mg пертузумаб (pertuzumab) в концентрация 30 mg/ml.

След разреждане, един ml от разтвора съдържа приблизително 3,02 mg пертузумаб за началната доза и приблизително 1,59 mg пертузумаб за поддържащата доза (вж. точка 6.6).

Пертузумаб е хуманизирано IgG1 моноклонално антитяло, произведено в клетки на бозайник (яйчници на китайски хамстер) чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Бистра до слабо опалесцентна, безцветна до бледожълта течност

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Рак на гърдата в ранен стадий

Perjeta е показан в комбинация с трастузумаб и химиотерапия при:

- неoadювантно лечение на възрастни пациенти с HER2-положителен, локално авансирал, възпалителен карцином или рак на гърдата в ранен стадий с висок риск от рецидив (вж. точка 5.1).
- адювантно лечение на възрастни пациенти с HER2-положителен рак на гърдата в ранен стадий с висок риск от рецидив (вж. точка 5.1).

Метастазиран рак на гърдата

Perjeta е показан за употреба в комбинация с трастузумаб и доцетаксел при възрастни пациенти с HER2-положителен метастазирал или локално рецидивирал неоперабилен рак на гърдата, които не са получавали предшестваща анти-HER2 терапия или химиотерапия за своето метастазирало заболяване.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Perjeta трябва да се започва само под наблюдението на лекар с опит в приложението на противоракови средства. Perjeta трябва да се прилага от медицински специалист, подготвен да овладее анафилаксия и при наличие на пълни условия за незабавна ресуситация.

Дозировка

Пациентите, лекувани с Perjeta, трябва да имат HER2-положителен туморен статус, определен като скор 3+ при имунохистохимичен метод (ИХХ) и/или коефициент $\geq 2,0$ при *in situ* хибридизация (ИСХ), оценени посредством валидиран тест.

За осигуряване на точни и възпроизводими резултати тестът трябва да се извърши в специализирана лаборатория, която може да осигури валидиране на тестовите процедури. За пълни указания относно извършването и интерпретирането на теста, моля направете справка с листовките на валидирани тестове за HER2.

Препоръчителната начална натоварваща доза пертузумаб е 840 mg, приложена под формата на 60-минутна интравенозна инфузия, последвана от поддържаща доза от 420 mg, прилагана за период от 30 до 60 минути през 3 седмици. Препоръчва се период на наблюдение от 30-60 минути след приключване на всяка инфузия. Периодът на наблюдение трябва да завърши преди всяка следваща инфузия на трастузумаб или химиотерапия (вж. точка 4.4).

Perjeta и трастузумаб трябва да се прилагат последователно, а не смесени в един и същи инфузионен сак. Perjeta и трастузумаб могат да се дават във всякаква последователност. Когато се прилага с Perjeta, препоръката е да се следва схема на приложение на трастузумаб на всеки 3 седмици, приложен като:

- i.v. инфузия с начална натоварваща доза трастузумаб 8 mg/kg телесно тегло, последвана от поддържаща доза от 6 mg/kg телесно тегло през 3 седмици
- или
- инжекция с трастузумаб фиксирана доза за подкожно приложение (600 mg) през 3 седмици независимо от телесното тегло на пациента.

При пациенти, получаващи таксан, Perjeta и трастузумаб трябва да се прилагат преди таксана.

Когато се прилага с Perjeta, доцетаксел може да се започне в доза 75 mg/m², а впоследствие да се повиши до 100 mg/m² в зависимост от избраната схема на лечение и поносимостта на началната доза. Алтернативно, доцетаксел може от началото да се дава в доза 100 mg/m² в схема през 3 седмици, пак в зависимост от избраната схема на лечение. Ако се използва схема на базата на карбоплатин, препоръчителната доза доцетаксел е 75 mg/m² през цялото време (без повишение на дозата). Когато се прилага с Perjeta при адювантно лечение, препоръчителната доза паклитаксел е 80 mg/m² веднъж седмично за 12-седмични цикли.

При пациенти, получаващи схема на лечение на базата на антрациклин, Perjeta и трастузумаб трябва да се прилагат след завършване на пълната схема на лечение с антрациклин (вж. точка 4.4).

Метастазирал рак на гърдата

Perjeta трябва да се прилага в комбинация с трастузумаб и доцетаксел. Лечението с Perjeta и трастузумаб може да продължи до прогресия на заболяването или поява на токсичност, която не се поддава на контрол, дори и ако лечението с доцетаксел се преустанови.

Рак на гърдата в ранен стадий

При неoadювантно лечение Perjeta трябва да се прилага за 3 до 6 цикъла в комбинация с трастузумаб и химиотерапия като част от комплексна терапевтична схема за рак на гърдата в ранен стадий (вж. точка 5.1).

При адювантно лечение Perjeta трябва да се прилага в комбинация с трастузумаб в продължение на общо една година (до 18 цикъла или до рецидив на заболяването, или неконтролируема токсичност, което от двете настъпи първо), като част от комплексна схема на лечение на рак на гърдата в ранен стадий и независимо от времето на операцията. Лечението трябва да включва стандартна химиотерапия на базата на антрациклин и/или таксан. Лечението с Perjeta и трастузумаб трябва да започне на Ден 1 от първия цикъл, съдържащ таксан и трябва да продължи дори и ако химиотерапията се преустанови.

Закъснение или пропускане на дози

За препоръки относно забавени или пропуснати дози моля, направете справка с Таблица 1 по-долу.

Таблица 1 Препоръки относно забавени или пропуснати дози

Време между две последователни инфузии	Perjeta	трастузумаб	
		i.v.	s.c.
< 6 седмици	Дозата пертузумаб 420 mg трябва да се приложи възможно най-скоро. Не изчакайте до следващата планирана доза. След това се върнете към първоначално планирания график.	Дозата трастузумаб 6 mg/kg i.v. трябва да се приложи възможно най-скоро. Не изчакайте до следващата планирана доза. След това се върнете към първоначално планирания график.	Фиксираната доза трастузумаб 600 mg s.c. трябва да се приложи възможно най-скоро. Не изчакайте до следващата планирана доза.
≥ 6 седмици	840 mg натоварваща доза пертузумаб трябва да се приложи отново като 60-минутна инфузия, последвана от поддържащи дози 420 mg i.v., прилагани през 3 седмици.	Натоварващата доза трастузумаб 8 mg/kg i.v. трябва да се приложи отново за приблизително 90 минути, последвана от поддържащи дози 6 mg/kg i.v., прилагани на всеки 3 седмици.	

Промяна на дозата

Не се препоръчва намаляване на дозата на Perjeta или трастузумаб. За подробности относно трастузумаб моля, вижте кратката характеристика на продукта (КХП).

Пациентите може да продължат терапията по време на периоди на обратима миелосупресия, предизвикана от химиотерапията, но през това време те трябва да се проследяват внимателно за усложнения от неутропения. За промени в дозата на доцетаксел и друг вид химиотерапия, вижте съответната КХП.

Ако лечението с трастузумаб се преустанови, и лечението с Perjeta трябва да се преустанови.

Левокамерна дисфункция

Приложението на Perjeta и трастузумаб трябва да се спре най-малко за 3 седмици при наличие на признаци и симптоми на застойна сърдечна недостатъчност. Приложението на Perjeta трябва да се преустанови, ако се потвърди симптоматична сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.4 за повече подробности).

Пациенти с метастазирал рак на гърдата

Пациентите трябва да имат левокамерна фракция на изтласкване (ЛКФИ) $\geq 50\%$ преди лечението. Приложението на Perjeta и трастузумаб трябва да се спре най-малко за 3 седмици при:

- намаляване на ЛКФИ до по-малко от 40%;
- ЛКФИ от 40%-45%, свързана със спадане от $\geq 10\%$ точки под стойността преди лечението.

Приложението на Perjeta и трастузумаб може да се поднови, ако ЛКФИ се възстанови до $> 45\%$, или до 40-45%, свързано с разлика от $< 10\%$ точки под стойностите преди лечението.

Пациенти с рак на гърдата в ранен стадий

Пациентите трябва да имат ЛКФИ $\geq 55\%$ преди лечението ($\geq 50\%$ след завършване на антрациклиновия компонент на химиотерапията, ако се прилага). Приложението на Perjeta и трастузумаб трябва да се спре най-малко за 3 седмици при:

- намаляване на ЛКФИ до по-малко от 50%, свързано със спадане $\geq 10\%$ точки под стойностите преди лечението.

Приложението на Perjeta и трастузумаб може да се поднови, ако ЛКФИ се възстанови до $\geq 50\%$ или до разлика от $< 10\%$ точки под стойностите преди лечението.

Пациенти в старческа възраст

Като цяло не са наблюдавани разлики по отношение на ефикасността на Perjeta при пациенти на възраст ≥ 65 и < 65 години. Не е необходимо коригиране на дозата при популацията пациенти в старческа възраст ≥ 65 години. Има ограничени данни при пациенти на възраст > 75 години. Моля, вижте точка 4.8 за оценка на безопасността на Perjeta при пациенти в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

Коригиране на дозата на пертузумаб не е необходимо при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане. Не може да се направят препоръки за дозировката при пациенти с тежко бъбречно увреждане поради ограничените фармакокинетични данни (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на Perjeta не са проучвани при пациенти с чернодробно увреждане. Не могат да се направят конкретни препоръки за дозировката.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Perjeta при деца и юноши под 18-годишна възраст не са установени. Няма съответно приложение на Perjeta в педиатричната популация за показанието рак на гърдата.

Начин на приложение

Perjeta се прилага интравенозно чрез инфузия. Той не трябва да се прилага като интравенозна инжекция или болус. За указания относно разреждането на Perjeta преди приложение вижте точки 6.2 и 6.6.

За началната доза препоръчителният период на инфузия е 60 минути. Ако първата инфузия се понася добре, последващите инфузии може да се прилагат за период от 30 минути до 60 минути (вж. точка 4.4).

Реакции към инфузията

Скоростта на инфузията може да се намали или тя да се прекъсне, ако пациентът развие реакция към инфузията (вж. точка 4.8). Инфузията може да се поднови, когато симптомите отзвучат. Лечение, включващо кислород, бета агонисти, антихистамини, бързо вливане на i.v. течности и антипиретици може също да помогнат за облекчаване на симптомите.

Реакции на свръхчувствителност/анафилаксия

Инфузията трябва да се преустанови незабавно и окончателно, ако пациентът получи реакция степен 4 по NCI-CTCAE (анафилаксия), бронхоспазм или остър респираторен дистрес синдром (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследяемост

За да се подобри проследяемостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на прилагания продукт трябва да бъдат ясно записани.

Левокамерна дисфункция (включително застойна сърдечна недостатъчност)

Съобщава се за намаляване на ЛКФИ при лекарствени продукти, които блокират активността на HER2, включително Perjeta. Честотата на симптоматична левокамерна систолична дисфункция (ЛКД [застойна сърдечна недостатъчност]) е по-висока при пациентите, лекувани с Perjeta в комбинация с трастузумаб и химиотерапия, в сравнение с трастузумаб и химиотерапия. Пациентите, които са получавали предшестващо лечение с антрациклини или предшестваща лъчетерапия в областта на гръдния кош, може да са изложени на по-висок риск от намаляване на ЛКФИ. Повечето от случаите на симптоматична сърдечна недостатъчност, съобщени при адювантно лечение, са наблюдавани при пациенти, които са получавали химиотерапия на базата на антрациклини (вж. точка 4.8).

Perjeta не е проучван при пациенти със: стойност на ЛКФИ преди лечението < 50%; минала анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН); намаляване на ЛКФИ до < 50% при предшестваща адювантна терапия с трастузумаб или състояния, които биха могли да увредят левокамерната функция, като напр. неконтролирана хипертония, пресен миокарден инфаркт, сериозна сърдечна аритмия, налагаща лечение, или кумулативна предшестваща експозиция на антрациклини до > 360 mg/m² доксорубицин или негов еквивалент.

ЛКФИ трябва да се оценява преди започване на лечение с Perjeta и на редовни интервали по време на лечението с Perjeta (напр. веднъж по време на неoadювантно лечение и на всеки 12 седмици при адювантно лечение или наличие на метастази), за да е сигурно, че ЛКФИ е в приетите граници на нормата. Ако ЛКФИ е намаляла, както е посочено в точка 4.2, и не се подобрява или се понижава още при следващата оценка, категорично трябва да се обмисли преустановяване на Perjeta и трастузумаб, освен ако се счита, че ползите за отделния пациент надхвърлят рисковете.

Преди използване на Perjeta с антрациклин трябва внимателно да се прецени сърдечният риск и да се съпостави с медицинските нужди на отделния пациент. Въз основа на фармакологичното действие на HER2-прицелните агенти и антрациклините може да се очаква рискът от кардиотоксичност да бъде по-висок при съпътстваща употреба на Perjeta и антрациклини, отколкото при последователна употреба.

Последователното приложение на Perjeta (в комбинация с трастузумаб и таксан) е оценено след прилагане на епирубицин или доксорубицин в много от схемите, базирани на антрациклини, в проучванията APHINITY и BERENICE. Има обаче само ограничени данни за безопасност при едновременно приложение на Perjeta и антрациклин. В проучването TRYPHAENA Perjeta е прилаган едновременно с епирубицин като част от схемата FEC (5-флуороурацил, епирубицин, циклофосфамид) (вж. точки 4.8 и 5.1). Лекувани са само пациенти, които не са били подложени преди това на химиотерапия, и те са получавали ниски кумулативни дози епирубицин (до 300 mg/m²). В това проучване сърдечната безопасност е подобна на тази, наблюдавана при пациенти, получавали същата схема, но при последователно приложение на Perjeta (след химиотерапия с FEC).

Реакции към инфузията

Приложението на Perjeta е свързано с реакции към инфузията, включително събития с летален изход (вж. точка 4.8). Препоръчва се стриктно наблюдение на пациента по време на и в продължение на 60 минути след първата инфузия на Perjeta и по време на и за 30-60 минути след последващите инфузии на Perjeta. Ако възникне значима реакция към инфузията, скоростта трябва да се забави или инфузията да се прекъсне и трябва да се приложи подходящо лечение. Пациентите трябва да се оценяват и внимателно да се проследяват до пълното отзвучаване на признаците и симптомите. При пациенти с тежки реакции към инфузията трябва да се обмисли окончателно преустановяване на лечението. Тази клинична преценка трябва да се основава на тежестта на предходната реакция и на отговора към приложеното лечение за нежеланата реакция (вж. точка 4.2).

Реакции на свръхчувствителност/анафилаксия

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за реакции на свръхчувствителност. При приложение на Perjeta е наблюдавана тежка свръхчувствителност, включително анафилаксия и събития с летален изход (вж. точка 4.8). Лекарствени продукти за лечение на такива реакции, както и оборудване за спешна помощ, трябва да бъдат на разположение за незабавна употреба. Лечението с Perjeta трябва да се преустанови окончателно в случай на реакции на свръхчувствителност степен 4 по NCI-CTCAE (анафилаксия), бронхоспазъм или остър респираторен дистрес синдром (вж. точка 4.2).

Фебрилна неутропения

Пациентите, лекувани с Perjeta, трастузумаб и доцетаксел, са изложени на повишен риск от фебрилна неутропения, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо, трастузумаб и доцетаксел, особено през първите 3 цикъла на лечение (вж. точка 4.8). В изпитването CLEOPATRA при метастазирал рак на гърдата, надирът на броя на неутрофилите е сходен при пациентите, лекувани с Perjeta и плацебо. По-високата честота на фебрилна неутропения при пациентите, лекувани с Perjeta, е свързана с по-високата честота на мукозит и диария при тези пациенти. За мукозита и диарията трябва да се приложи симптоматично лечение. Не се съобщават събития на фебрилна неутропения след прекратяване на приложението на доцетаксел.

Диария

Perjeta може да предизвика тежка диария. Диарията е най-честа при едновременно приложение на терапия с таксан. Пациентите в старческа възраст (≥ 65 години) са изложени на по-голям риск от диария в сравнение с по-младите пациенти (< 65 години). Диарията трябва да се лекува в съответствие с обичайната практика и указания. Трябва да се има предвид ранното включване на лоперамид, течности и заместване на електролити, особено при пациенти в старческа възраст и в случай на тежка или продължителна диария. Трябва да се обмисли прекъсване на лечението с пертузумаб, ако не се постигне подобрене на състоянието на пациента. Когато диарията е под контрол, лечението с пертузумаб може да се възобнови.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

В едно подизпитване при 37 пациенти в рамките на рандомизираното основно клинично изпитване CLEOPATRA при метастазирал рак на гърдата, не са наблюдавани фармакокинетични (ФК) взаимодействия между пертузумаб и трастузумаб, или между пертузумаб и доцетаксел. Освен това, при популационния ФК анализ няма данни за взаимодействие лекарство-лекарство между пертузумаб и трастузумаб, или между пертузумаб и доцетаксел. Тази липса на взаимодействие лекарство-лекарство е потвърдена от фармакокинетичните данни от проучванията NEOSPHERE и APHINITY.

Пет проучвания са оценявали ефектите на пертузумаб върху ФК на едновременно прилагани цитотоксични средства, съответно доцетаксел, паклитаксел, гемцитабин, капецитабин, карбоплатин и ерлотиниб. Няма данни за ФК взаимодействие между пертузумаб и някои от тези лекарства. ФК на пертузумаб в тези проучвания е сравнима с наблюдаваната при изпитванията с едно лекарство.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция, докато получават Perjeta и в продължение на 6 месеца след последната доза на пертузумаб.

Бременност

Има ограничени данни от употребата на пертузумаб при бременни жени. Изпитванията върху животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Perjeta не се препоръчва за употреба по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Тъй като човешкият IgG се екскретира в кърмата и потенциалът за абсорбция и увреждане на кърмачето не е известен, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови лечението, като се има предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с Perjeta за жената (вж. точка 5.2).

Фертилитет

Не са извършвани конкретни изпитвания за оценка на ефекта на пертузумаб върху фертилитета при животни. В проучвания за токсичност при многократно прилагане при дългоопашати макаци не се достига до определени заключения по отношение на нежелания ефект върху мъжките репродуктивни органи. Не са наблюдавани нежелани реакции при полово зрели женски дългоопашати макаци, изложени на пертузумаб (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на съобщените нежелани реакции, Perjeta повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. По време на лечението с Perjeta може да възникне замаяване (вж. точка 4.8). Пациентите, получили реакции към инфузията, трябва да се посъветват да не шофират и да не работят с машини, докато симптомите не отзвучат.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на Perjeta е оценявана при повече от 6 000 пациенти в изпитвания фаза I, II и III при пациенти с различни злокачествени заболявания, лекувани предимно с Perjeta в комбинация с други антинеопластични средства. Тези проучвания включват основните изпитвания CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417), TRYPARAENA (n=225) и APHINITY (n=4 804) [обобщени в Таблица 2]. Безопасността на Perjeta като цяло е съпоставима във всички проучвания, въпреки че честотата и най-честите нежелани лекарствени реакции (НЛР) варират в зависимост от това дали Perjeta се прилага като монотерапия или в комбинация с антинеопластични средства.

Таблично представен списък на нежеланите реакции

В Таблица 2 са обобщени НЛР от групите, лекувани с Perjeta в следните основни клинични изпитвания:

- CLEOPATRA, при което Perjeta е прилаган в комбинация с доцетаксел и трастузумаб при пациенти с метастазирал рак на гърдата (n=453).
- NEOSPHERE (n=309) и TRYPARAENA (n=218), при които Perjeta е прилаган в комбинация с трастузумаб и химиотерапия за неoadювантно лечение при пациенти с локално авансирал, възпалителен или рак на гърдата в ранен стадий.
- APHINITY, при което Perjeta е прилаган в комбинация с трастузумаб и химиотерапия на базата на антрациклини или химиотерапия без антрациклин, съдържаща таксан, за адювантно лечение при пациенти с рак на гърдата в ранен стадий (n=2 364).

Допълнително, в Таблица 2 са включени НЛР, съобщени при постмаркетингови условия. Тъй като в тези изпитвания Perjeta е прилаган с трастузумаб и химиотерапия, е трудно да се установи причинно-следствената връзка на дадено нежелано събитие с конкретен лекарствен продукт.

НЛР са изброени по-долу по системно-органи класове (СОК) по MedDRA и категории по честота:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Много редки ($< 1/10\ 000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Във всяка група по честота и СОК НЛР са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Най-честите НЛР ($\geq 30\%$) от тези обобщени данни са диария, алопеция, гадене, умора, неутропения и повръщане. Най-честите НЛР степен 3-4 според NCI-CTCAE ($\geq 10\%$) са неутропения и фебрилна неутропения.

Таблица 2 Обобщение на НЛР при пациенти, лекувани с Perjeta[^] в клинични изпитвания и при постмаркетингови условия[†]

Системно-органи клас	<u>Много чести</u>	<u>Чести</u>	<u>Нечести</u>	<u>Редки</u>
Инфекции и инфестации	Назофарингит	Паронихия Инфекция на горните дихателни пътища		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Фебрилна неутропения* Неутропения Левкопения Анемия			
Нарушения на имунната система	Реакция към инфузията ^{°°} , *	Свръхчувствителност [°] , * Лекарствена свръхчувствителност [°] , *	Анафилактична реакция [°] , *	Синдром на освобождаване на цитокини ^{°°}
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит			Синдром на туморен лизис [†]
Психични нарушения	Безсъние			
Нарушения на нервната система	Периферна невропатия Главоболие Дисгеузия Периферна сензорна невропатия Замайване Парестезии			
Нарушения на очите	Повишено съззоотделяне			
Сърдечни нарушения		Левокамерна дисфункция**	Застойна сърдечна недостатъчност**	

Системо-органен клас	<u>Много често</u>	<u>Често</u>	<u>Нечесто</u>	<u>Редки</u>
Съдови нарушения	Топли вълни			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица Епистаксис Диспнея		Интерстициална белодробна болест Плеврален излив	
Стомашно-чревни нарушения	Диария Повръщане Стоматит Гадене Запек Диспепсия Коремна болка			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция Обрив Нарушение на ноктите Сърбеж Суха кожа			
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия Артралгия Болка в крайниците			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Възпаление на лигавицата Периферен оток Пирексия Умора Астения	Студени тръпки Болка Оток		

[^] Таблица 2 показва сборните данни от общия период на лечение в CLEOPATRA (крайна дата на събиране на данни 11 февруари 2014 г.; медианата на броя цикли на Perjeta е 24) и от периода на неoadювантното лечение в NEOSPHERE (медианата на броя цикли на Perjeta във всички рамена на лечение е 4) и TRYPHAENA (медианата на броя цикли на Perjeta в рамената на лечение е 3-6) и от периода на лечение в APHINITY (медианата на броя цикли на Perjeta е 18).

* Съобщават се НЛР с летален изход.

** За целия срок на лечение по време на 4-те проучвания. Честотата на левокамерна дисфункция и застойна сърдечна недостатъчност отразява предпочитаните термини по MedDRA, съобщени в отделните проучвания.

^o Свръхчувствителност/анафилактична реакция се основава на група термини.

^{oo} Реакция към инфузията включва редица различни термини във времевия прозорец, вижте “Описание на избрани нежелани реакции” по-долу.

† НЛР, съобщени при постмаркетингови условия.

Описание на избрани нежелани реакции

Левокамерна дисфункция (ЛКД)

В основното изпитване CLEOPATRA при метастазирал рак на гърдата, честотата на ЛКД по време на изпитваното лечение е по-висока в групата, лекувана с плацебо, отколкото в групата, лекувана с Perjeta (съответно 8,6% и 6,6%). Честотата на симптоматична ЛКД е също по-ниска в групата, лекувана с Perjeta (1,8% в групата, лекувана с плацебо, спрямо 1,5% в групата, лекувана с Perjeta) (вж. точка 4.4).

В изпитването с неoadювантно лечение NEOSPHERE, при което пациентите са получавали 4 цикъла на Perjeta като неoadювантно лечение, честотата на ЛКД (по време на целия период на лечение) е по-висока в групата, лекувана с Perjeta, трастузумаб и доцетаксел (7,5%), в

сравнение с групата, лекувана с трастузумаб и доцетаксел (1,9%). Имало е един случай на симптоматична ЛКД в групата на Perjeta и трастузумаб. В изпитването с неоадювантно лечение TRYPHAENA, честотата на ЛКД (по време на целия период на лечение) е 8,3% в групата, лекувана с Perjeta плюс трастузумаб и FEC (5-флуороурацил, епирубицин, циклофосфамид), последвано от Perjeta плюс трастузумаб и доцетаксел; 9,3% в групата, лекувана с Perjeta плюс трастузумаб и доцетаксел, след FEC, и 6,6% в групата, лекувана с Perjeta в комбинация с ТСН (доцетаксел, карбоплатин и трастузумаб). Честотата на симптоматична ЛКД (конгестивна сърдечна недостатъчност) е 1,3% в групата, лекувана с Perjeta плюс трастузумаб и доцетаксел, след FEC (с изключение на един пациент, който е получил симптоматична ЛКД по време на лечение с FEC, преди приложението на Perjeta плюс трастузумаб и доцетаксел) и също 1,3% в групата пациенти, лекувани с Perjeta в комбинация с ТСН. Нито един пациент в групата с Perjeta плюс трастузумаб и FEC, последвано от Perjeta плюс трастузумаб и доцетаксел, не е получил симптоматична ЛКД.

През неоадювантния период на клиничното изпитване BERENICE честотата на симптоматична ЛКД клас III/IV по NYHA (застойна сърдечна недостатъчност според NCI-CTCAE v.4) е 1,5% в групата, лекувана с дозиране на доксорубицин и циклофосфамид на по-къси интервали (dose dense AC), последвано от Perjeta плюс трастузумаб и паклитаксел, а нито един от пациентите (0%) в групата, лекувана с FEC, последвано от Perjeta в комбинация с трастузумаб и доцетаксел, не е получил симптоматична ЛКД. Честотата на безсимптомна ЛКД (понижена фракция на изтласкване според NCI-CTCAE v.4) е 7% в групата, лекувана с дозиране на доксорубицин и циклофосфамид на по-къси интервали (dose dense AC), последвано от Perjeta плюс трастузумаб и паклитаксел, и 3,5% в групата, лекувана с FEC, последвано от Perjeta плюс трастузумаб и доцетаксел.

В ARHINITY честотата на симптоматична сърдечна недостатъчност (клас III или IV по NYHA) с намаляване на ЛКФИ най-малко 10% спрямо изходното ниво и до <50% е <1% (0,8% от пациентите, лекувани с Perjeta, спрямо 0,4% от лекуваните с плацебо пациенти). От пациентите, които са имали симптоматична сърдечна недостатъчност, 62,5% от пациентите, лекувани с Perjeta и 66,7% от пациентите, лекувани с плацебо, са се възстановили (определено като 2 последователни измервания на ЛКФИ над 50%) към крайната дата на събиране на данни. По-голямата част от събитията се съобщават при пациенти, лекувани с антрациклини. Безсимптомни или с леки симптоми (клас II по NYHA) понижения на ЛКФИ от порядъка на най-малко 10% спрямо изходното ниво и до <50% се съобщават при 2,7% от пациентите, лекувани с Perjeta и 2,9% от пациентите, лекувани с плацебо, от които 84,4% от пациентите, лекувани с Perjeta и 87,0% от пациентите, лекувани с плацебо, са се възстановили към крайната дата на събиране на данни.

Реакции към инфузията

В основните изпитвания реакция към инфузията се определя като всяко събитие, съобщено като свръхчувствителност, анафилактична реакция, остра реакция към инфузията или синдром на освобождаване на цитокини, възникнало по време на или в деня на инфузията. В основното клинично изпитване CLEOPATRA, началната доза на Perjeta е прилагана в деня преди приложението на трастузумаб и доцетаксел, за да има възможност за преглед за реакции, свързани с Perjeta. В първия ден, когато е прилаган само Perjeta, общата честота на реакции към инфузията е 9,8% в групата, лекувана с плацебо, и 13,2% в групата, лекувана с Perjeta, като повечето реакции към инфузията са леки или умерени. Най-честите реакции към инфузията ($\geq 1,0\%$) в групата, лекувана с Perjeta, са пирексия, студени тръпки, умора, главоболие, астения, свръхчувствителност и повръщане.

По време на втория цикъл, когато всички лекарствени продукти са прилагани в същия ден, най-честите реакции към инфузията в групата, лекувана с Perjeta ($\geq 1,0\%$), са умора, дисгеузия, лекарствена свръхчувствителност, миалгия и повръщане (вж. точка 4.4).

В изпитванията с неоадювантно и адювантно лечение Perjeta е прилаган в същия ден, както и другите изпитвани лечения във всички цикли. Реакции към инфузията са настъпили при 18,6% - 25,0% от пациентите на първия ден от приложението на Perjeta (в комбинация с трастузумаб и

химиотерапия). Видът и тежестта на събитията са в съответствие с тези, наблюдавани в CLEOPATRA в циклите, когато Perjeta е прилаган в същия ден както трастузумаб и доцетаксел, като повечето от реакциите са били леки или умерени по тежест.

Реакции на свръхчувствителност/анафилаксия

В основното клинично изпитване CLEOPATRA при метастазирал рак на гърдата, общата честота на съобщени от изследователя събития на свръхчувствителност/анафилаксия по време на целия период на лечение е 9,3% в групата, лекувана с плацебо, и 11,3% в групата, лекувана с Perjeta, от които съответно 2,5% и 2,0% са степен 3-4 по NCI-CTCAE. Общо 2 пациентки в групата, лекувана с плацебо, и 4 пациенти в групата, лекувана с Perjeta, са получили събития, описани от изследователя като анафилаксия (вж. точка 4.4).

Като цяло, повечето реакции на свръхчувствителност са леки или умерени по тежест и отзвучават при лечение. Въз основа на измененията, направени в изпитваното лечение, повечето реакции се оценяват като следствие на инфузиите с доцетаксел.

В изпитванията с неoadювантно и адювантно лечение събитията на свръхчувствителност/анафилаксия са в съответствие с тези, наблюдавани в CLEOPATRA. В NEOSPHERE двама пациенти в групата, лекувана с Perjeta и доцетаксел, са получили анафилаксия. В двете изпитвания TRYPHAENA и APHINITY общата честота на свръхчувствителност/анафилаксия е била най-висока в групата, лекувана с Perjeta и TCH (съответно 13,2% и 7,6%), като съответно 2,6% и 1,3% от събитията са били степен 3-4 по NCI-CTCAE.

Фебрилна неутропения

В основното клинично изпитване CLEOPATRA повечето от пациентите в двете групи на лечение са получили най-малко едно левкопенично събитие (63,0% от пациентите в групата, лекувана с Perjeta, и 58,3% от болните в групата, лекувана с плацебо), от които повечето са неутропенични събития (вж. точка 4.4). Фебрилна неутропения възниква при 13,7% от пациентите, лекувани с Perjeta, и 7,6% от пациентите, лекувани с плацебо. В двете групи на лечение процентът на пациентите, получили фебрилна неутропения, е най-висок в първия цикъл на терапия и намалява стабилно след това. По-висока честота на фебрилна неутропения е наблюдавана при пациентите от азиатски произход в двете групи на лечение, в сравнение с болните от други раси и от други географски региони. При пациентите от азиатски произход, честотата на фебрилна неутропения е по-висока в групата, лекувана с Perjeta (25,8%), в сравнение с групата, лекувана с плацебо (11,3%).

В изпитването NEOSPHERE 8,4% от пациентите на неoadювантно лечение с Perjeta, трастузумаб и доцетаксел са получили фебрилна неутропения в сравнение с 7,5% от пациентите, лекувани с трастузумаб и доцетаксел. В изпитването TRYPHAENA фебрилна неутропения е настъпила при 17,1% от пациентите на неoadювантно лечение с Perjeta + TCH и при 9,3% от пациентите на неoadювантно лечение с Perjeta, трастузумаб и доцетаксел след FEC. В изпитването TRYPHAENA честотата на фебрилна неутропения е била по-висока при пациенти, които са получили 6 цикъла Perjeta, в сравнение с пациенти, които са получили 3 цикъла Perjeta, независимо от прилаганата химиотерапия. В изпитването CLEOPATRA е установена по-висока честота на неутропения и фебрилна неутропения при пациенти от азиатски произход в сравнение с други пациенти в двете изпитвания с неoadювантно лечение. В NEOSPHERE 8,3% от пациентите от азиатски произход на неoadювантно лечение с Perjeta, трастузумаб и доцетаксел са получили фебрилна неутропения в сравнение с 0,4% от пациентите от азиатски произход на неoadювантно лечение с трастузумаб и доцетаксел.

В изпитването APHINITY фебрилна неутропения се наблюдава при 12,1% от пациентите, лекувани с Perjeta и 11,1% от лекуваните с плацебо пациенти. Както в клиничните изпитвания CLEOPATRA, TRYPHAENA и NEOSPHERE по-висока честота на фебрилна неутропения е наблюдавана сред пациентите от азиатски произход, лекувани с Perjeta, в сравнение с другите раси в изпитването APHINITY (15,9% от пациентите, лекувани с Perjeta и 9,9% от пациентите, лекувани с плацебо).

Диария

В основното изпитване CLEOPATRA при метастазирал рак на гърдата, диария възниква при 68,4% от пациентите, лекувани с Perjeta, и при 48,7% от болните, лекувани с плацебо (вж. точка 4.4). Повечето събития са леки до умерени по тежест и възникват през първите няколко цикъла от лечението. Честотата на диария степен 3-4 по NCI-CTCAE е 9,3% при пациентите, лекувани с Perjeta, срещу 5,1% от болните, лекувани с плацебо. Медианната продължителност на най-дългия епизод е 18 дни при пациентите, лекувани с Perjeta, и 8 дни при болните, лекувани с плацебо. Диарийните събития се повлияват добре от проактивно лечение с противодиарийни средства.

В изпитването NEOSPHERE диария е наблюдавана при 45,8% от пациентите на неoadювантно лечение с Perjeta, трастузумаб и доцетаксел в сравнение с 33,6% от пациентите, лекувани с трастузумаб и доцетаксел. В изпитването TRYPHAENA диария е наблюдавана при 72,3% от пациентите на неoadювантно лечение с Perjeta + TCH, и при 61,4% от пациентите на неoadювантно лечение с Perjeta, трастузумаб и доцетаксел след FEC. И при двете изпитвания повечето от събитията са били леки до умерени по тежест.

В изпитването APHINITY по-висока честота на диария се съобщава в групата, лекувана с Perjeta (71,2%), в сравнение с групата на плацебо (45,2%). Диария от степен ≥ 3 се съобщава при 9,8% от пациентите в групата на Perjeta спрямо 3,7% в групата на плацебо. Повечето от съобщените събития са степен 1 или 2 по тежест. Най-високата честота на диария (всички степени) е съобщена по време на периода на прицелна терапия+химиотерапия с таксан (61,4% от пациентите в групата на Perjeta спрямо 33,8% от пациентите в групата на плацебо). Честотата на диария е много по-ниска след спиране на химиотерапията, като се засягат 18,1% от пациентите в рамото с Perjeta спрямо 9,2% от пациентите в рамото с плацебо в периода на прицелна терапия след химиотерапията.

Обрив

В основното изпитване CLEOPATRA при метастазирал рак на гърдата, обрив възниква при 51,7% от пациентите, лекувани с Perjeta, в сравнение с 38,9% от пациентите, лекувани с плацебо. Повечето събития са с тежест степен 1 или 2, възникват през първите два цикъла и се повлияват от стандартните видове лечение, като напр. локално или перорално лечение за акне.

В изпитването NEOSPHERE обрив настъпва при 40,2% от пациентите на неoadювантно лечение с Perjeta, трастузумаб и доцетаксел в сравнение с 29,0% от пациентите, лекувани с трастузумаб и доцетаксел. В изпитването TRYPHAENA обрив е наблюдаван при 36,8% от пациентите на неoadювантно лечение с Perjeta + TCH и при 20,% от пациентите на неoadювантно лечение с Perjeta, трастузумаб и доцетаксел след FEC. Честотата на обрив е по-висока при пациенти, които са получили 6 цикъла Perjeta, в сравнение с пациенти, които са получили три цикъла на лечение с Perjeta, независимо от прилаганата химиотерапия.

В изпитването APHINITY нежелано събитие обрив се наблюдава при 25,8% от пациентите в групата на Perjeta спрямо 20,3% от пациентите в групата на плацебо. Повечето събития на обрив са степен 1 или 2.

Лабораторни отклонения

В основното клинично изпитване CLEOPATRA при метастазирал рак на гърдата, честотата на неутропения степен 3-4 по NCI-CTCAE v.3 е пропорционална в двете групи на лечение (86,3% от пациентите, лекувани с Perjeta, и 86,6% от болните, лекувани с плацебо, включително съответно 60,7% и 64,8% с неутропения степен 4).

В изпитването NEOSPHERE честотата на неутропения степен 3-4 по NCI-CTCAE v.3 е 74,5% при пациентите на неoadювантно лечение с Perjeta, трастузумаб и доцетаксел в сравнение с 84,5% при пациентите, лекувани с трастузумаб и доцетаксел, включително неутропения степен 4, съответно 50,9% и 60,2%. В изпитването TRYPHAENA честотата на неутропения степен 3-4 по NCI-CTCAE v.3 е 85,3% при пациентите на неoadювантно лечение с Perjeta + TCH и 77,0%

при пациентите на неoadювантно лечение с Perjeta, трастузумаб и доцетаксел след FEC, включително неутропения степен 4, съответно 66,7% и 59,5%.

В изпитването APHINITY честотата на неутропения степен 3-4 по NCI-CTCAE v.4 е 40,6% при пациенти, лекувани с Perjeta, трастузумаб и химиотерапия, в сравнение с 39,1% при пациенти, лекувани с плацебо, трастузумаб и химиотерапия, включително съответно 28,3% и 26,5% неутропения степен 4.

Пациенти в старческа възраст

Честотата на следните нежелани събития от всички степени е най-малко 5% по-висока при пациенти на възраст \geq 65 години, отколкото при пациенти на възраст $<$ 65 години: намален апетит, анемия, намалено тегло, астения, дисгеузия, периферна невропатия, хипомагнезиемия и диария. Има ограничени данни при пациенти на възраст $>$ 75 години.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Максималната поносима доза на пертузумаб не е определена. В клиничните изпитвания единични дози по-високи от 25 mg/kg (1 727 mg) не са изследвани.

В случай на предозиране пациентите трябва да се наблюдават стриктно за признаци или симптоми на нежелани реакции и да се започне подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонални антитела, АТС код: L01FD02

Механизъм на действие

Пертузумаб е рекомбинантно хуманизирано моноклонално антитяло, което се прицелва специфично в екстрацелуларния димеризационен домейн (субдомейн II) на протеина на рецептора на човешкия епидермален растежен фактор тип 2 (HER2), като по този начин блокира лиганд-зависимата хетеродимеризация на HER2 с други членове на семейството на HER, включително EGFR, HER3 и HER4. В резултат на това пертузумаб инхибира лиганд-инициираното интрацелуларно сигнализиране посредством два основни сигнални пътя, митоген-активираната протеин (MAP) киназа и фосфоинозитид 3-киназа (ФИЗК). Инхибирането на тези сигнални пътища може да доведе съответно до спиране на клетъчния растеж и апоптоза. Освен това пертузумаб медира антитяло-зависимата клетъчно-медирана цитотоксичност (АЗКЦ).

Докато самостоятелното приложение на пертузумаб инхибира пролиферацията на човешки туморни клетки, комбинацията на пертузумаб и трастузумаб значимо повишава анти туморната активност в HER2-свърхекспресиращи ксенографтни модели.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на Perjeta при HER2-положителен рак на гърдата се подкрепя от данните от едно рандомизирано изпитване фаза III и изпитване с едно рамо фаза II при метастазирал рак на гърдата, две рандомизирани изпитвания фаза II при неoadювантно лечение при рак на гърдата в ранен стадий (едното контролирано), нерандомизирано изпитване фаза II при неoadювантно лечение и рандомизирано изпитване фаза III при адювантно лечение.

Свърхекспресията на HER2 е определена в централна лаборатория и се дефинира като скор 3+ по IHC или ISH коефициент на амплификация $\geq 2,0$ в описаните по-долу изпитвания.

Метастазирал рак на гърдата

Perjeta в комбинация с трастузумаб и доцетаксел

CLEOPATRA (WO20698) е многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване фаза III, проведено при 808 пациенти с HER2-положителен метастазирал или локално рецидивирал неоперабилен рак на гърдата. Пациенти с клинично значими сърдечни рискови фактори не са включени (вж. точка 4.4). Поради изключване на пациенти с мозъчни метастази няма данни относно активността на Perjeta върху мозъчните метастази. Има много малко налични данни за пациенти с локален неоперабилен рецидивирал рак. Пациентите са рандомизирани 1:1 да получават плацебо+трастузумаб+доцетаксел или Perjeta+трастузумаб+доцетаксел.

Perjeta и трастузумаб са прилагани в стандартни дози за 3 седмици. Пациентите са лекувани с Perjeta и трастузумаб до прогресия на заболяването, оттегляне на съгласието или поява на токсичност, която не се поддава на контрол. Доцетаксел е прилаган с начална доза от 75 mg/m² като интравенозна инфузия през три седмици в продължение на най-малко 6 цикъла. Дозата на доцетаксел може да се повиши до 100 mg/m² по преценка на изследователя, ако начална дозата се понася добре.

Първичната крайна точка на клиничното изпитване е преживяемост без прогресия (ПБП), оценена от независима надзорна институция (ННИ) и определена като времето от датата на рандомизиране до датата на прогресия на заболяването или смърт (по всякаква причина), ако смъртта настъпи до 18 седмици от последната оценка на тумора. Вторичните крайни точки са обща преживяемост (ОП), ПБП (оценена от изследователя), степен на обективно повлияване (СОП), продължителност на повлияване и време до прогресия на симптомите, според въпросника за качеството на живот FACT B.

Приблизително половината от пациентите във всяка група на лечение са имали заболяване, положително за хормонални рецептори (определено като положителни за естрогенови рецептори (ER) и/или положителни за прогестеронови рецептори (PgR)) и приблизително половината от болните във всяка група на лечение са имали предшестваща адювантна или неoadювантна терапия. Повечето от тези пациенти са получавали преди това антрациклин и около 11% от всички пациенти са получавали преди това трастузумаб. Общо 43% от пациентите в двете групи на лечение са получавали преди това лъчелечение. Средната ЛКФИ на болните на изходно ниво е 65,0% (граница 50% – 88%) в двете групи.

Резултатите за ефикасност от клиничното изпитване CLEOPATRA са обобщени в Таблица 3. Статистически значимо подобрение на ПБП, оценено от ННИ е показано в групата, лекувана с Perjeta, в сравнение с групата, лекувана с плацебо. Резултатите за оценената от изследователя ПБП са подобни на тези за ПБП, оценена от ННИ.

Таблица 3 Обобщение на данните за ефикасност от клиничното изпитване CLEOPATRA

Показател	Плацебо+ трастузумаб + доцетаксел n=406	Perjeta+ трастузумаб + доцетаксел n=402	HR (95% CI)	р- стойност
Преживяемост без прогресия (независим преглед) – първична крайна точка*				
Брой пациенти със събитие	242 (59%)	191 (47,5%)	0,62	<0,0001
Медиана месеци	12,4	18,5	[0,51;0,75]	
Обща преживяемост – вторична крайна точка**				
Брой пациенти със събитие	221 (54,4%)	168 (41,8%)	0,68	0,0002
Медиана месеци	40,8	56,5	[0,56;0,84]	
Степен на обективно повлияване (СОП)^ - вторична крайна точка				
Брой пациенти с измеримо заболяване	336	343	Разлика в СОП: 10,8% [4,2,17,5]	0,0011
Отговорили на лечението***	233 (69,3%)	275 (80,2%)		
95% CI за СОП	[64,1; 74,2]	[75,6; 84,3]		
Пълен отговор (ПО)	14 (4,2%)	19 (5,5%)		
Частичен отговор (ЧО)	219 (65,2%)	256 (74,6%)		
Стабилно заболяване (СЗ)	70 (20,8%)	50 (14,6%)		
Прогресиращо заболяване (ПЗ)	28 (8,3%)	13 (3,8%)		
Продължителност на повлияване† ^				
n=	233	275		
Медиана седмици	54,1	87,6		
95% CI за медианата	[46;64]	[71;106]		

* Първичен анализ на преживяемостта без прогресия, крайна дата на събиране на данни 13^{-ти} май 2011 г.

** Дефиниран от определени събития краен анализ на общата преживяемост, крайна дата на събиране на данни 11^{-ти} февруари 2014 г.

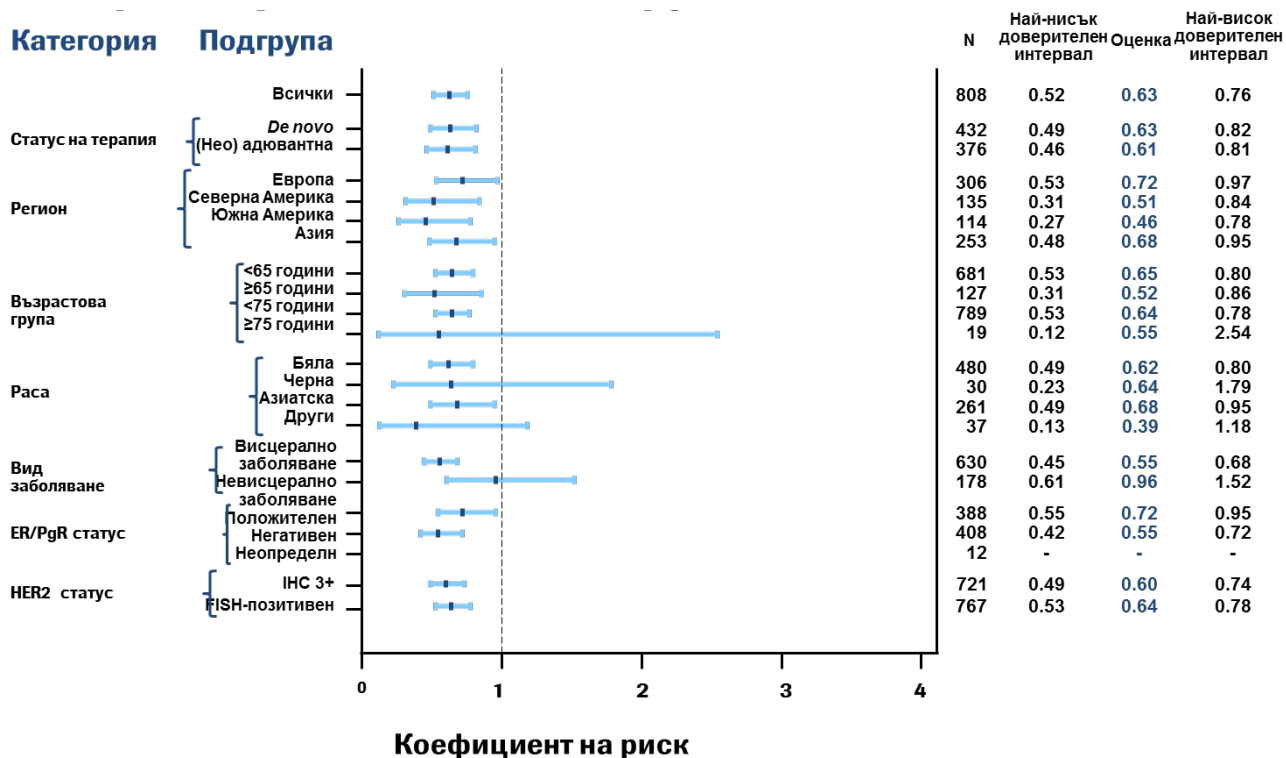
*** Пациенти с най-добро общо повлияване от потвърден ПО или ЧО по RECIST.

† Оценено при пациенти с най-добро общо повлияване от ПО или ЧО.

^ Степента на обективно повлияване и продължителността на повлияване се основават на оценки на тумора, направени от ННИ.

Съпоставими резултати са наблюдавани при предварително определените подгрупи пациенти, включително подгрупите, базирани на стратификационни фактори за географски регион и предшестваща адювантна/неoadювантна терапия или *de novo* метастазирал рак на гърдата (вж. Фигура 1). *Post hoc* експлораторен анализ показва, че при пациентите, лекувани преди това с трастузумаб (n=88), коефициентът на риск за ПБП, оценен от ННИ, е 0,62 (95% CI 0,35, 1,07), в сравнение с 0,60 (95% CI 0,43, 0,83) при пациентите, получавали предшестващо лечение, което не е включвало трастузумаб (n=288).

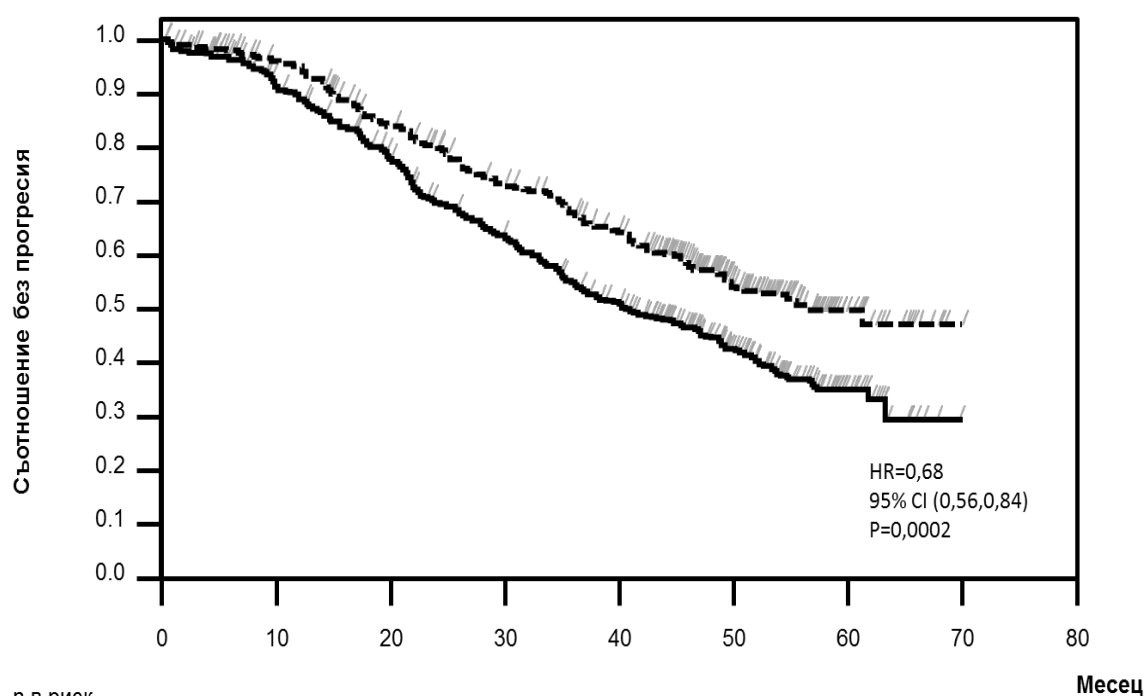
Фигура 1 ПБП, оценена от ННИ, по подгрупи пациенти



Дефинираният от определени събития ф краен анализ на ОП е извършен, когато 389 пациенти са починали (221 в групата, лекувана с плацебо и 168 в групата, лекувана с Perjeta). Статистически значимата полза по отношение на ОП за групата, лекувана с Perjeta, която е наблюдавана преди това при междинен анализ на ОП (извършен една година след първичния анализ), се запазва (HR 0,68, $p = 0,0002$ log-rank тест). Медианата на времето до смърт е 40,8 месеца в групата, лекувана с плацебо и 56,5 месеца в групата, лекувана с Perjeta (вж. Таблица 3, Фигура 2).

Описателен анализ на ОП, извършен в края на проучването, когато 515 пациенти са починали (280 в групата, лекувана с плацебо, и 235 в групата, лекувана с Perjeta), показва, че статистически значимата полза по отношение на ОП за групата, лекувана с Perjeta, се запазва във времето с медиана на проследяване 99 месеца (HR 0,69, $p < 0,0001$ log-rank тест; медиана на времето до смърт 40,8 месеца [група, лекувана с плацебо] спрямо 57,1 месеца [група, лекувана с Perjeta]). Изчисленията за преживяемост, извършени в ключовия момент на достигане на 8-та година, са 37% за групата, лекувана с Perjeta, и 23% за групата, лекувана с плацебо.

Фигура 2 Крива на Kaplan-Meier на общата преживяемост, дефинирана от определени събития



HR=коэффициент на риск; CI=доверителен интервал; Pla=плацебо; Ptz=пертузумаб (Perjeta); T=трастузумаб (Herceptin); D=доцетаксел.

Не се откриват статистически значими разлики между двете групи на лечение по отношение на качеството на живот, свързано със здравето, оценено чрез FACT-B и TOI-PFB скорове.

Информация от допълнителни поддържащи клинични изпитвания

BO17929 - клинично изпитване с едно рамо при метастазирал рак на гърдата

BO17929 е нерандомизирано клинично изпитване фаза II при пациенти с метастазирал рак на гърдата, при които е настъпила прогресия по време на лечение с трастузумаб. Лечението с Perjeta и трастузумаб е довело до честота на отговор 24,2%, като при 25,8% от тях е наблюдавано стабилизиране на заболяването, с продължителност най-малко 6 месеца, което показва че Perjeta действа след прогресия при лечение с трастузумаб.

Рак на гърдата в ранен стадий

Неоадювантно лечение

При неоадювантно лечение, локално авансираният и възпалителният карцином на гърдата се считат за високорискови, независимо от статуса по отношение на хормоналните рецептори. При рак на гърдата в ранен стадий, при оценката на риска трябва да се вземат под внимание размерът на тумора, стадият, статусът по отношение на хормоналните рецептори и метастазите в лимфните възли.

Показанието при неоадювантно лечение на рак на гърдата се базира на данни за подобрене на степента на патологичен пълен отговор и тенденцията към подобрене на преживяемостта без заболяване, въпреки че тя не създава и не измерва прецизно ползата по отношение на дългосрочните резултати, като например общата преживяемост или преживяемостта без заболяване.

NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE е многоцентрово, многонационално, рандомизирано, контролирано изпитване фаза II с Perjeta и е проведено при 417 възрастни пациентки с новодиагностициран ранен, възпалителен, или локално авансирал HER2-положителен рак на гърдата (T2-4d; първичен тумор > 2 cm в диаметър), които не са имали предшестваща терапия с трастузумаб, химиотерапия или лъчетерапия. Пациентки с метастази, двустранен рак на гърдата, с клинично значими сърдечни рискови фактори (вж. точка 4.4) или ЛКФИ < 55% не са били включени. По-голямата част от пациентките са били на възраст под 65 години.

Пациентките са били рандомизирани да получават една от следните схеми на неоадювантно лечение за 4 цикъла преди оперативно лечение:

- Трастузумаб плюс доцетаксел
- Perjeta плюс трастузумаб и доцетаксел
- Perjeta плюс трастузумаб
- Perjeta плюс доцетаксел.

Рандомизирането е стратифицирано по тип рак на гърдата (операбилен, локално авансирал или възпалителен) и ER или PgR позитивност.

Пертузумаб е прилаган интравенозно с начална доза 840 mg, последвана от 420 mg на всеки три седмици. Трастузумаб е прилаган интравенозно с начална доза 8 mg/kg, последвана от 6 mg/kg на всеки три седмици. Доцетаксел е прилаган интравенозно с начална доза 75 mg/m², последвана от 75 mg/m² или 100 mg/m² (при добра поносимост) на всеки 3 седмици. След оперативното лечение всички пациентки са получили 3 цикъла с 5-флуороурацил (600 mg/m²), епирубицин (90 mg/m²), циклофосфамид (600 mg/m²) (FEC), прилагани интравенозно на всеки 3 седмици, както и трастузумаб, прилаган интравенозно на всеки три седмици до завършване на лечението за период от 1 година. Пациентките, които са получавали само Perjeta плюс трастузумаб преди операцията, впоследствие са получили FEC и доцетаксел следоперативно.

Първичната крайна точка на клиничното изпитване е степента на патологичен пълен отговор (pCR) в млечната жлеза (ypT0/is). Вторичните крайни точки са степента на клиничен отговор, процентът на съхраняващо млечната жлеза хирургично лечение (само за T2-3 тумори), преживяемост без заболяване (DFS) и PFS. Допълнителните експлораторни степени на pCR включват статус на лимфните възли (ypT0/isN0 и ypT0N0).

Демографските показатели са добре балансирани (медиана на възрастта 49-50 години, по-голямата част от кавказката раса (71%)) и всички пациенти са били от женски пол. Общо 7% от пациентките са имали възпалителен карцином на гърдата, 32% са били с локално авансирал рак на гърдата и 61% са били с операбилен рак на гърдата. Около половината от пациентките от всяка група на лечение са били с положително за хормонални рецептори заболяване (определено като ER позитивно и/или PgR позитивно).

Резултатите за ефикасност са представени в Таблица 4. Статистически значимо подобрение в степента на pCR (ypT0/is) е наблюдавано при пациентки, получаващи Perjeta плюс трастузумаб и доцетаксел, в сравнение с пациентки, получаващи трастузумаб и доцетаксел (45,8% спрямо 29,0%, p стойност 0,0141). Наблюдавано е съответствие на резултатите, независимо от дефиницията на pCR. Счита се, че разликата в степента на pCR вероятно ще доведе до клинично значима разлика в дългосрочните резултати, което се подкрепя от положителната тенденция при PFS (HR 0,69, 95% CI 0,34, 1,40) и DFS (HR 0,60, 95% CI 0,28, 1,27).

Степента на pCR както и величината на ползата от Perjeta (Perjeta плюс трастузумаб и доцетаксел в сравнение с пациентите, получаващи трастузумаб и доцетаксел) са по-ниски в подгрупата пациенти с положителни за хормонални рецептори тумори (разлика от 6% в pCR в млечната жлеза), отколкото при пациенти с отрицателни за хормонални рецептори тумори

(разлика от 26,4% в pCR в млечната жлеза). Степента на pCR е сходна при пациенти с операбилно и с локално авансирало заболяване. Пациентите с възпалителен карцином на гърдата са твърде малко, за да се направи категорично заключение, но степента на pCR е по-висока при пациентките, които са получавали Perjeta плюс трастузумаб и доцетаксел.

ТРУРНАЕНА (BO22280)

ТРУРНАЕНА е многоцентрово, рандомизирано фаза II клинично изпитване, проведено при 225 възрастни пациенти от женски пол с HER-2 позитивен локално авансирал, операбилен или възпалителен карцином на гърдата (T2-4d; първичен тумор > 2 cm в диаметър), които не са получавали преди това трастузумаб, химиотерапия или лъчетерапия. Пациентки с метастази, двустранен рак на гърдата, клинично значими сърдечни рискови фактори (вж. точка 4.4) или ЛКФИ < 55% не са били включени. По-голямата част от пациентките са били на възраст под 65 години. Пациентките са били рандомизирани да получават една от трите схеми на неoadювантно лечение преди операцията, както следва:

- 3 цикъла FEC, последвани от 3 цикъла доцетаксел, всички прилагани едновременно с Perjeta и трастузумаб
- 3 цикъла FEC самостоятелно, последвани от 3 цикъла доцетаксел, всички прилагани едновременно с трастузумаб и Perjeta
- 6 цикъла TCH в комбинация с Perjeta.

Рандомизирането е стратифицирано по тип рак на гърдата (операбилен, локално авансирал или възпалителен) и ER и/или PgR позитивност.

Пертузумаб е прилаган интравенозно с начална доза 840 mg, последвана от 420 mg на всеки 3 седмици. Трастузумаб е прилаган интравенозно с начална доза 8 mg/kg, последвана от 6 mg/kg на всеки три седмици. FEC (5-флуороурацил [500 mg/m²], епирубицин [100 mg/m²], циклофосфамид [600 mg/m²]) са прилагани интравенозно на всеки 3 седмици за три цикъла. Доцетаксел е бил прилаган в начална доза 75 mg/m² чрез интравенозна инфузия на всеки три седмици, с възможност за повишаване на дозата до 100 mg/m² по преценка на изследователя, ако началната доза е понесена добре. В групата, лекувана с Perjeta в комбинация с TCH, доцетаксел е прилаган интравенозно в доза 75 mg/m² (не е разрешено повишаване на дозата), а карбоплатин (AUC 6) е прилаган интравенозно на всеки три седмици. След хирургичното лечение, всички пациентки са получавали трастузумаб до завършване на лечението за период от 1 година.

Първичната крайна точка на това изпитване е безопасността по отношение на сърцето по време на периода на неoadювантно лечение на изпитването. Вторичните крайни точки са степента на pCR в млечната жлеза (ypT0/is), DFS, PFS и OS.

Демографските показатели са добре балансирани между рамената (медианата на възрастта е 49-50 години, по-голямата част от пациентите са били от бялата раса [77%]) и всички са били жени. Общо 6% от пациентките са имали възпалителен карцином на гърдата, 25% са били с локално авансирал рак на гърдата и 69% са били с операбилен рак на гърдата. Около половината от пациентките от всяка група на лечение са били с ER-позитивно и/или PgR-позитивно заболяване.

В сравнение с публикуваните данни от подобни схеми на лечение без пертузумаб, висока степен на pCR е наблюдавана във всичките 3 рамена на лечение (вж. Таблица 4). Наблюдавано е съответствие на резултатите, независимо от дефиницията на pCR. Степента на pCR е по-ниска в подгрупата пациентки с положителни за хормонални рецептори тумори (диапазон 46,2% до 50,0%), отколкото при пациентки с отрицателни за хормонални рецептори тумори (диапазон 65,0% до 83,8%).

Степента на pCR е сходна при пациентки с операбилно и локално авансирало заболяване. Пациентките с възпалителен карцином на гърдата са твърде малко, за да се направят някакви категорични заключения.

Таблица 4 NEOSPHERE (WO20697) и TRYPHAENA (BO22280): Обобщение на ефикасността (популация „Intent to Treat“)

Показател	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
	Трастузумаб+Доцетаксел N=107	Perjeta+Трастузумаб+Доцетаксел N=107	Perjeta+Трастузумаб N=107	Perjeta+Доцетаксел N=96	Perjeta+Трастузумаб+FEC→ Perjeta+Трастузумаб+Доцетаксел N=73	FEC→Perjeta+Трастузумаб+Доцетаксел N=75	Perjeta+TCH N=77
Степен на pCR в млечната жлеза (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]
Разлика в степента на pCR 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-стойност (с кор. по Simes за СМН тест) ⁴		0,0141 (спрямо Трастузумаб+Доцетаксел)	0,0198 (спрямо Трастузумаб+Доцетаксел)	0,0030 (спрямо Perjeta+Трастузумаб+Доцетаксел)	NA	NA	NA
Степен на pCR в млечната жлеза и лимфн. възли (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]
Клиничен отговор ⁵	79 (79,8%)	89 (88,1%)	69 (67,6%)	65 (71,4%)	67 (91,8%)	71 (94,7%)	69 (89,6%)

FEC: 5-флуороурацил, епирубин, циклофосфамид; TCH: доцетаксел, карбоплатин и трастузумаб, СМН: Cochran–Mantel–Haenszel

1. 95% CI за една биномна проба с използване на метода на Pearson-Clopper.
2. Схемите на лечение Perjeta+Трастузумаб +Доцетаксел и Perjeta+Трастузумаб са сравними с Трастузумаб+ Доцетаксел, докато Perjeta+Доцетаксел е сравнима с Perjeta+Трастузумаб +Доцетаксел.
3. Приблизителен 95% CI за разликата в две степени на отговор, с използване на метода на Hausk-Anderson.
4. p-стойност от теста на Cochran-Mantel-Haenszel, с коригиране за множественост по Simes.
5. Клиничният отговор представлява пациентите с най-добър общ отговор на CR или PR по време на неoadювантния период (в първичната лезия в млечната жлеза).

BERENICE (WO29217)

BERENICE е нерандомизирано, открито, многоцентрово, многонационално клинично изпитване фаза II, проведено при 401 пациенти с HER2-положителен, локално авансирал, възпалителен карцином или рак на млечната жлеза в ранен стадий (с първични тумори > 2 cm в диаметър или заболяване с позитивиране на лимфните възли).

Проучването BERENICE включва две успоредни групи пациенти. Пациентите, които се считат подходящи за неoadювантно лечение с трастузумаб плюс химиотерапия на базата на антрациклини/таксани, са разпределени да получават една от следните две схеми на лечение преди операция, а именно:

- Кохорта А - 4 цикъла с доксорубин и циклофосфамид през две седмици с дозиране на по-къси интервали, последвани от 4 цикъла с Perjeta в комбинация с трастузумаб и паклитаксел.
- Кохорта Б - 4 цикъла с FEC, последвани от 4 цикъла с Perjeta в комбинация с трастузумаб и доцетаксел.

След операция всички пациенти получават Perjeta и трастузумаб интравенозно през 3 седмици до навършване на 1 година от терапията.

Първичната крайна точка на клиничното изпитване BERENICE е сърдечна безопасност през неoadювантния период на изпитването. Първичната крайна точка сърдечна безопасност, т.е. честотата на ЛКД и ЛКФИ клас III/IV по NYHA намалява, което съответства на предишните данни при неoadювантно лечение (вж. точка 4.4. и 4.8).

Адювантно лечение

Въз основа на данните от проучването APHINITY при адювантно лечение пациентите с HER2-положителен рак на гърдата в ранен стадий с висок риск от рецидив се определят като пациенти със заболяване, положително за лимфни възли или отрицателно за хормонални рецептори.

APHINITY (BO25126)

APHINITY е многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване фаза III, проведено при 4 804 пациенти с HER2-положителен рак на гърдата в ранен стадий с резекция на първичния тумор преди рандомизацията. След това пациентите са рандомизирани да получават Perjeta или плацебо в комбинация с адювантно лечение с трастузумаб и химиотерапия. За отделните пациенти изследователите избират една от следните схеми на химиотерапия на базата на антрациклини или без антрациклини:

- 3 или 4 цикъла FEC или 5-флуороурацил, доксорубин и циклофосфамид (FAC), последвани от 3 или 4 цикъла с доцетаксел или 12 цикъла с паклитаксел веднъж седмично
- 4 цикъла с AC или епирубин и циклофосфамид (EC), последвани от 3 или 4 цикъла с доцетаксел или 12 цикъла с паклитаксел веднъж седмично
- 6 цикъла с доцетаксел в комбинация с карбоплатин

Perjeta и трастузумаб са прилагани интравенозно (вж. точка 4.2) на всеки 3 седмици с начало на ден 1 от първия цикъл, съдържащ таксан, в продължение на общо 52 седмици (до 18 цикъла) или до появата на рецидив, оттегляне на съгласието или неконтролируема токсичност. Прилагани са стандартните дози 5-флуороурацил, епирубин, доксорубин, циклофосфамид, доцетаксел, паклитаксел и карбоплатин. След завършване на химиотерапията пациентите са получавали лъчетерапия и/или хормонална терапия според местните клинични стандарти.

Първичната крайна точка на проучването е преживяемост без инвазивно заболяване (invasive disease-free survival, IDFS), определена като времето от рандомизация до първа поява на ипсилатерален локален или регионален инвазивен рецидив на рак на гърдата, далечен рецидив, контралатерален инвазивен рак на гърдата или смърт по всякаква причина. Вторичните крайни точки са IDFS, включително втори първичен рак извън гърдата, обща преживяемост (ОП), преживяемост без заболяване (ПБЗ), интервал без рецидив (recurrence-free interval, RFI) и интервал без далечен рецидив (distant recurrence-free interval, DRFI).

Демографските показатели са добре балансирани между двете рамена на лечение. Медианата на възрастта е 51 години, а над 99% от пациентите са жени. По-голямата част от пациентите са с положително за лимфни възли (63%) и/или положително за хормонални рецептори заболяване (64%) и са от бялата раса (71%).

След медиана на проследяване 45,4 месеца проучването APHINITY демонстрира 19% (коефициент на риск [HR] = 0,81; 95% CI 0,66, 1,00 р-стойност 0,0446) намаление на риска от рецидив или смърт при пациентите, рандомизирани да получават Perjeta, в сравнение с пациентите, рандомизирани да получават плацебо.

След медиана на проследяване 101,2 месеца (8,4 години) в третия междинен анализ на ОП броят смъртни случаи при пациенти, рандомизирани в рамото на Perjeta, е 168 [7,0%] в сравнение с 202 [8,4%] смъртни случая в рамото на плацебо; HR=0,83, 95% CI [0,68, 1,02].

Резултатите за ефикасност от изпитването APHINITY са обобщени в Таблица 5 и Фигура 3.

Таблица 5 Обща ефикасност: ИТТ популация

	Perjeta + трастузумаб+ химиотерапия N=2 400	Плацебо+ трастузумаб+ химиотерапия N=2 404
Първична крайна точка		
Преживяемост без инвазивно заболяване (IDFS)*		
Брой (%) пациенти със събитие	171 (7,1%)	210 (8,7%)
HR [95% CI]	0,81 [0,66; 1,00]	
р-стойност (log-rank тест, стратифициран ¹)	0,0446	
3-годишна честота без събития ² [95% CI]	94,1 [93,1; 95,0]	93,2 [92,2; 94,3]
Вторични крайни точки¹		
IDFS, включително втори първичен рак извън гърдата*		
Брой (%) пациенти със събитие	189 (7,9%)	230 (9,6%)
HR [95% CI]	0,82 [0,68; 0,99]	
р-стойност (log-rank тест, стратифициран ¹)	0,0430	
3-годишна честота без събития ² [95% CI]	93,5 [92,5; 94,5]	92,5 [91,4; 93,6]
Преживяемост без заболяване (ПБЗ)*		
Брой (%) пациенти със събитие	192 (8,0%)	236 (9,8%)
HR [95% CI]	0,81 [0,67; 0,98]	
р-стойност (log-rank тест, стратифициран ¹)	0,0327	
3-годишна честота без събития ² [95% CI]	93,4 [92,4; 94,4]	92,3 [91,2; 93,4]
Обща преживяемост (ОП) **		
Брой (%) пациенти със събитие	168 (7,0%)	202 (8,4%)
HR [95% CI]	0,83 [0,68; 1,02]	

Ключ към съкращенията (Таблица 5): HR: коефициент на риск; CI: доверителен интервал

* Първичен анализ на преживяемостта без инвазивно заболяване, дата на заключване на данните 19 декември 2016 г.

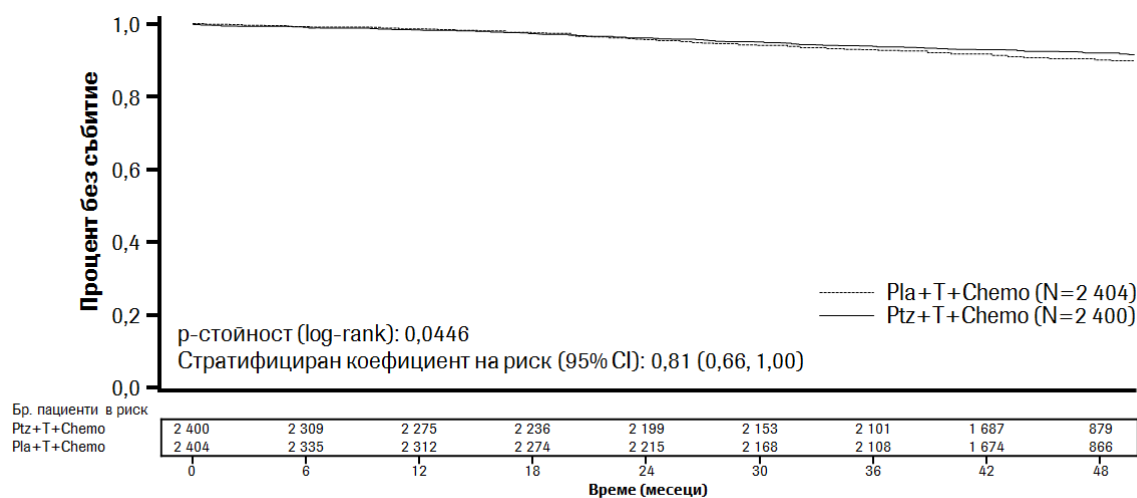
** Данни от 3^{-тия} междинен анализ на общата преживяемост, дата на заключване на данните 10 януари 2022 г.

1. Всички анализи са стратифицирани по статус на лимфните възли, версия на протокола, централен хормонорецепторен статус и схема на адювантна химиотерапия.

2. 3-годишна честота без събитие, получена от оценки по Kaplan-Meier.

Фигура 3 Крива по Kaplan-Meier на преживяемост без инвазивно заболяване

Диаграма по Kaplan-Meier за време до първо IDFS събитие (месеци) по терапевтична схема, ИТТ популация
Протокол: BIG 4-11/BO25126/TOC4939G



IDFS=преживяемост без инвазивно заболяване; CI=доверителен интервал; Pla=плацебо; Ptz= пертузумаб (Perjeta); T= трастузумаб; Chemo=химиотерапия.

Изчислената 4-годишна IDFS е 92,3% в групата, лекувана с Perjeta, спрямо 90,6% в групата, лекувана с плацебо. По време на оценката медианата на проследяване е 45,4 месеца.

Резултати от подгруповия анализ

По време на първичния анализ ползите от Perjeta са били по-очевидни при подгрупи с пациенти с висок риск от рецидив: пациентите с положително за лимфни възли или отрицателно за хормонални рецептори заболяване (вж. Таблица 6).

Таблица 6 Резултати за ефикасност по подгрупи по нодален статус и статус на хормоналните рецептори¹

Популация	Брой събития с IDFS /Общ N (%)		Нестратифициран HR (95% CI)
	Perjeta + трастузумаб + химиотерапия	Плацебо + трастузумаб + химиотерапия	
Нодален статус			
Положителен	139/1 503 (9,2%)	181/1 502 (12,1%)	0,77 (0,62, 0,96)
Отрицателен	32/897 (3,6%)	29/902 (3,2%)	1,13 (0,68, 1,86)
Статус на хормоналните рецептори			
Отрицателен	71/864 (8,2%)	91/858 (10,6%)	0,76 (0,56, 1,04)
Положителен	100/1 536 (6,5%)	119/1 546 (7,7%)	0,86 (0,66, 1,13)

¹ Предварително уточнени анализи по подгрупи без коригиране за множествени сравнения; поради това, резултатите се считат описателни.

Оценките на честотата на IDFS в подгрупата с положителни лимфни възли са 92,0% спрямо 90,2% на 3-тата година и 89,9% спрямо 86,7% на 4-тата година съответно при пациентите, лекувани с Perjeta, спрямо пациентите, лекувани с плацебо. В подгрупата с отрицателни лимфни възли, оценките на честотата на IDFS са 97,5% спрямо 98,4% на 3-тата година и 96,2% спрямо 96,7% на 4-тата година съответно при пациентите, лекувани с Perjeta, спрямо пациентите, лекувани с плацебо. В подгрупата с отрицателни хормонални рецептори оценките на честота на IDFS е 92,8% спрямо 91,2% на 3-тата година и 91,0% спрямо 88,7% на 4-тата година съответно при пациентите, лекувани с Perjeta, спрямо пациентите, лекувани с плацебо. В подгрупата с положителни хормонални рецептори оценките на честотата на IDFS са 94,8% спрямо 94,4% на 3-тата година и 93,0% спрямо 91,6% на 4-тата година съответно при пациентите, лекувани с Perjeta, спрямо пациентите, лекувани с плацебо.

Съобщени от пациента резултати (Patient Reported Outcomes, PRO)

Вторичните крайни точки включват оценка на съобщени от пациента общ здравен статус, ролева и физическа функция и симптомите на лечението, с помощта на въпросниците EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-BR23. При анализите на съобщените от пациента резултати разлика от 10 точки се счита за клинично значима.

Резултатите за физическа функция на пациента, общ здравен статус и диария показват клинично значима промяна по време на химиотерапията в двете рамена на лечение. Средното понижение спрямо изходно ниво на физическата функция по това време е -10,7 (95% CI -11,4, -10,0) в групата на Perjeta и -10,6 (95% CI -11,4, -9,9) в групата на плацебо; общият здравен статус е -11,2 (95% CI -12,2, -10,2) в групата на Perjeta и -10,2 (95% CI -11,1, -9,2) в групата на плацебо. Промените в симптомите на диарията се повишават до +22,3 (95% CI 21,0; 23,6) в групата на Perjeta спрямо +9,2 (95% CI 8,2; 10,2) в групата на плацебо.

След това в двете рамена резултатите за физическа функция и общ здравен статус се връщат към изходните нива по време на таргетната терапия. Симптомите на диария се връщат към изходните нива след HER2 терапия в групата на Perjeta. Добавянето на Perjeta към трастузумаб плюс химиотерапия не повлиява общата ролева функция на пациентите в хода на проучването.

Имуногенност

Пациентите в основното клинично изпитване CLEOPATRA са тествани в множество времеви точки за антилекарствени антитела (АЛА) към Perjeta. 3,3% (13/389 пациенти) от лекуваните с Perjeta и 6,7% (25/372 пациенти) от лекуваните с плацебо пациенти показват положителен резултат за АЛА. В BERENICE 4,1% (16/392) от пациентите, лекувани с Perjeta, показват положителни резултати за АЛА. Нито един от тези пациенти не е получил анафилактични реакции/ реакции на свръхчувствителност, които да са категорично свързани с АЛА.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от изпитванията с Perjeta във всички подгрупи на педиатричната популация при рак на гърдата (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Извършен е популационен фармакокинетичен анализ с данни от 481 пациенти от различните клинични изпитвания (фаза I, II и III) с различни видове авансирани злокачествени заболявания, които са получавали Perjeta като самостоятелно средство или в комбинация в дози пертузумаб, вариращи от 2 до 25 mg/kg, приложени през 3 седмици под формата на 30-60-минутна интравенозна инфузия.

Абсорбция

Perjeta е прилаган като интравенозна инфузия.

Разпределение

При всички клинични изпитвания обемът на разпределение в централния (V_c) и периферния (V_p) компартимент на типичния пациент е съответно 3,11 литра и 2,46 литра.

Биотрансформация

Метаболизмът на пертузумаб не е изследван директно. Антителата се отстраняват предимно чрез катаболизъм.

Елиминиране

Медианата на клирънс (CL) на пертузумаб е 0,235 литра/ден, а медианата на полуживот е 18 дни.

Линейност/нелинейност

Пертузумаб показва линейна фармакокинетика в препоръчителните дозови граници.

Пациенти в старческа възраст

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ не е наблюдавана значима разлика във фармакокинетиката на пертузумаб между пациенти < 65 години (n=306) и пациенти ≥ 65 години (n=175).

Бъбречно увреждане

Не са провеждани специални изпитвания с Perjeta при бъбречно увреждане. Въз основа на резултатите от популационния фармакокинетичен анализ експозицията на пертузумаб при пациенти с леко (креатининов клирънс [CLCr] 60 до 90 ml/min, N=200) и умерено бъбречно увреждане (CLCr 30 до 60 ml/min, N=71) е подобна на тази при пациенти с нормална бъбречна функция (CLCr над 90 ml/min, N=200). Не е наблюдавана връзка между CLCr и експозицията на пертузумаб в граници на CLCr (27 до 244 ml/min).

Други специални популации

Популационният ФК анализ не показва ФК разлики въз основа на възраст, пол и етническа принадлежност (японски произход спрямо различен от японски произход). Изходното ниво на албумина и телесното тегло без мастната тъкан са най-значимите ковариати, повлияващи CL. CL намалява при пациенти с по-високи изходни концентрации на албумин и е повишен при пациенти с по-голямо телесно тегло без мастната тъкан. Анализите на чувствителността, извършени при препоръчаната доза и схема на приложение на Perjeta, обаче показват, че при крайните стойности на тези две ковариати, няма значимо повлияние на способността за достигане на таргетните концентрации в стационарно състояние, определени при предклинични ксенографтни туморни модели. Поради това, не е необходимо да се коригира дозата на пертузумаб въз основа на тези ковариати.

ФК резултатите за пертузумаб в проучванията NEOSPHERE и APHINITY са били в съответствие с предвижданията от предишния популационен ФК модел. Не са наблюдавани разлики във ФК на пертузумаб при пациентите с рак на гърдата в ранен стадий, в сравнение с пациентите с метастазирал рак на гърдата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани конкретни изпитвания по отношение на фертилитета при животни за оценка на ефекта на пертузумаб. Не може да се направи окончателен извод за нежелани реакции върху мъжките репродуктивни органи от изпитване за токсичност при многократно приложение при дългоопашати макаци.

Изпитвания за репродуктивна токсичност са провеждани при бременни дългоопашати макаци (от гестационен ден (ГД) 19 до ГД 50) при начални дози от 30 до 150 mg/kg, последвано от дози от 10 до 100 mg/kg през две седмици. Тези дозови нива водят до клинично значима експозиция от 2,5 до 20 пъти по-голяма от препоръчителната доза при хора въз основа на C_{max} . Интравенозното приложение на пертузумаб от ГД19 до ГД50 (период на органогенеза) е ембриотоксично, като дозозависимо повишава ембрио-феталната смърт между ГД25 до ГД70. Честота на ембрио-фетална загуба е 33, 50 и 85% при бременни женски маймуни, третирани през две седмици с пертузумаб съответно с дози от 10, 30 и 100 mg/kg (2,5 до 20 пъти над препоръчаната доза при хора въз основа на C_{max}). При цезаровото сечение на ГД100 във всички дозови групи на пертузумаб се установява олигохидрамнион, намалено относително тегло на белите дробове и бъбреците и микроскопски данни за бъбречна хипоплазия, съответстващи на забавено бъбречно развитие. Освен това в съответствие с ограниченията във феталния растеж, вследствие на олигохидрамнион, се установяват също белодробна хипоплазия (1 от 6 в групата с 30 mg/kg и 1 от 2 в групата с 100 mg/kg), дефекти на камерния септум (1 от 6 в групата с 30 mg/kg), тънка камерна стена (1 от 2 в групата с 100 mg/kg) и малки скелетни дефекти (външни - 3 от 6 в групата с 30 mg/kg). Съобщава се за експозиция на пертузумаб при потомството във всички третирани групи с нива от 29% до 40% от серумните нива на майката на ГД100.

При дългопашати макаци ежеседмичното интравенозно приложение на пертузумаб в дози до 150 mg/kg/доза обикновено се понася добре. При дози от 15 mg/kg и по-високи се установява интермитентна лека диария, свързана с лечението. При една подгрупа маймуни, продължително приложение (7 до 26 ежеседмични дози) е довело до епизоди на тежка секреторна диария. Диарията се подава на лечение (с изключение на евтаназия на едно животно, 50 mg/kg/доза) с поддържащи грижи, включително интравенозна заместителна терапия с течности.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ледена оцетна киселина
L-хистидин
Захароза
Полисорбат 20
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Не трябва да се използва разтвор на глюкоза (5%) за разреждане на Perjeta, тъй като той е химически и физически нестабилен в такива разтвори.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

2 години.

Разреден разтвор

Доказана е химична и физична стабилност по време на употреба за 24 часа на 30°C и до 30 дни на 2°C до 8°C, защитен от светлина.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето за съхранение и условията преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не би трябвало да надхвърлят 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C).

Да не се замразява.

Флаконът да се съхранява във външната картонена кутия, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон (стъкло тип I) със запушалка (бутилова гума), съдържащ 14 ml разтвор.

Опаковка от 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Perjeta не съдържа антиминокробен консервант. Поради това, трябва да се внимава да се гарантира стерилността на приготвения инфузионен разтвор и той трябва да се приготвя от медицински специалист.

Perjeta е само за еднократно приложение.

Флаконът не трябва да се разклаща. 14 ml от Perjeta концентрат трябва да се изтеглят от флакона като се използват стерилна игла и спринцовка, и да се разреждат в инфузионен сак от PVC или не-PVC полиолефин с 250 ml инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). След разреждане, един ml от разтвора съдържа приблизително 3,02 mg пертузумаб (840mg/278 ml) за началната доза, когато се изискват два флакона и приблизително 1,59 mg пертузумаб (420 mg/264 ml) за поддържащата доза, когато се изисква един флакон. Сакът трябва внимателно да се обърне, за да се смеси разтворът, така че да се избегне образуването на пяна.

Преди приложението парентералните лекарствени продукти трябва да се прегледат визуално за наличие на видими частици и промяна на цвета. Ако се наблюдават частици или промяна на цвета, разтворът не трябва да се използва. След като инфузията е приготвена, тя трябва да се приложи незабавно (вж. точка 6.3).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Perjeta е съвместим със сакове от поливинилхлорид (PVC) или несъдържащи PVC сакове от полиолефин, включително полиетилен.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/813/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 4 март 2013 г.

Дата на последно подновяване: 8 декември 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Краен срок
За да предостави данни за дългосрочна ефикасност по отношение на DFS и OS, ПРУ трябва да представи резултатите от проучване BO25126 (APHINITY), рандомизирано многоцентрово, двойно-сляпо, плацебо-контролирано сравнение на химиотерапия плюс трастузумаб плюс плацебо срещу химиотерапия плюс трастузумаб плюс пертузумаб като адювантна терапия при пациенти с операбилен HER2-положителен първичен рак на гърдата	Ноември 2025

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Perjeta 420 mg концентрат за инфузионен разтвор
пертузумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон от 14 ml съдържа 420 mg пертузумаб в концентрация 30 mg/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Ледена оцетна киселина, L-хистидин, захароза и полисорбат 20.
Вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
420 mg/14 ml
1 x 14 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение след разреждане
Да не се разклаща.
Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Флаконът да се съхранява във външната картонена кутия, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/813/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Perjeta 420 mg концентрат за инфузионен разтвор
пертузумаб
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

За интравенозно приложение след разреждане

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

420 mg/14 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Perjeta 420 mg концентрат за инфузионен разтвор пертузумаб (pertuzumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да ви се приложи това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Perjeta и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Perjeta
3. Как да Ви се приложи Perjeta
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Perjeta
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Perjeta и за какво се използва

Perjeta съдържа активното вещество пертузумаб и се използва за лечение на възрастни пациенти с рак на гърдата, когато:

- е установено, че ракът на гърдата е „HER2-положителна” форма – Вашият лекар ще Ви изследва за това.
- ракът се е разпространил в други части на тялото, като белите дробове или черния дроб (метастазирал), и преди това не е бил лекуван с противоракови лекарства (химиотерапия) или с дуги лекарства, които са предназначени да се свързват с HER2, или е рецидивирал в гърдата след предшестващо лечение.
- ракът не се е разпространил в други части на тялото и лечението трябва да започне преди операцията (лечение преди операцията се нарича неoadювантна терапия).
- ракът не се е разпространил в други части на тялото и лечението ще се прилага след операция (лечението след операция се нарича адювантна терапия).

Заедно с Perjeta Вие ще получавате също трастузумаб и лекарства, наречени химиотерапия. Информацията относно тези лекарства е описана в отделни листовки. Попитайте Вашия лекар или медицинска сестра за информация относно тези лекарства.

Как действа Perjeta

Perjeta е вид лекарство, наречено „моноклонално антитяло”, което се прикрепя към специфични мишени в организма Ви и върху раковите клетки.

Perjeta разпознава и се прикрепя към мишена, наречена „рецептор на човешкия епидермален растежен фактор тип 2” или HER2. HER2 се открива в големи количества на повърхността на някои ракови клетки, където той стимулира техния растеж. Когато Perjeta се прикрепя към HER2 на раковите клетки, той може да забави или спре растежа на раковите клетки, или да ги убие.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Реџета

Не трябва да Ви се прилага Реџета:

- Ако сте алергични към пертузумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра преди да Ви се приложи Реџета.

Предупреждения и предпазни мерки

Лечението с Реџета може да засегне сърцето. Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи Реџета:

- ако някога сте имали сърдечни проблеми (като напр. сърдечна недостатъчност, лечение за сериозно нарушение на сърдечния ритъм, неконтролирано високо кръвно налягане, скорошен сърдечен инфаркт), сърдечната Ви функция ще бъде проверявана преди и по време на лечение с Реџета и Вашият лекар ще направи изследвания, за да провери дали сърцето Ви работи добре.
- ако някога сте имали сърдечни проблеми по време на предшестващо лечение с трастузумаб.
- ако някога сте се лекували с химиотерапевтично лекарство от класа, наречен антрациклини, напр. доксорубицин или епирубицин – тези лекарства може да увредят сърдечния мускул и да увеличат риска от сърдечни проблеми с Реџета.

Ако нещо от горните се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или медицинска сестра преди да Ви се приложи Реџета. Вижте точка 4 „Сериозни нежелани реакции” за повече подробности относно признаците на сърдечни проблеми, за които трябва да внимавате.

Реакции към инфузията

Може да се появят реакции към инфузията, алергични или анафилактични (по-тежки алергични) реакции. Вашият лекар или медицинска сестра ще проверяват за нежелани реакции по време на инфузията и в продължение на 30 до 60 минути след това. Ако получите някоя сериозна реакция, Вашият лекар може да спре лечение с Реџета. Има много редки случаи на смърт при пациенти вследствие на анафилактична реакция по време на инфузия на Реџета. Вижте точка 4 „Сериозни нежелани реакции” за повече подробности относно реакциите към инфузията, за които трябва да внимавате по време на инфузията и след това.

Фебрилна неутропения (нисък брой на белите кръвни клетки с повишена температура)

Когато Реџета се прилага с други видове противораково лечение (трастузумаб и химиотерапия), броят на белите кръвни клетки може да се понижи и може да се развие треска (повишена температура). Ако имате възпаление на храносмилателния тракт (напр. възпаление на устата или диария), вероятността да получите тази нежелана реакция може да е по-голяма.

Диария

Лечението с Реџета може да предизвика тежка диария. При пациентите на възраст над 65 години има по-голям риск от диария, отколкото при пациентите на възраст под 65 години. Диарията е състояние, при което организъмът Ви произвежда по-воднисти изпражнения от нормалното. Ако получите тежка диария, докато приемате противораковото си лекарство, Вашият лекар може да започне лечение против диария и да спре лечението Ви с Реџета, докато диарията бъде овладяна.

Употреба при деца и юноши

Реџета не трябва да се прилага при пациенти на възраст под 18 години, защото няма информация относно действието му при тази възрастова група.

Употреба в старческа възраст

Пациентите над 65-годишна възраст, които се лекуват с Perjeta, е по-вероятно да получат нежелани реакции като намален апетит, намален брой червени кръвни клетки, загуба на тегло, усещане за умора, липса или промяна във вкуса, слабост, загуба на чувствителност, изтръпване или бодежи основно в краката и стъпалата, както и диария, отколкото пациентите под 65-годишна възраст.

Други лекарства и Perjeta

Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Бременност и кърмене

Преди започване на лечението трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако сте бременна или кърмите, или ако смятате, че може да сте бременна или планирате бременност. Те ще Ви уведомят за ползите и рисковете за Вас и Вашето бебе от прилагането на Perjeta, докато сте бременна.

- Кажете на Вашия лекар веднага, ако забременеете по време на лечение с Perjeta или през 6-те месеца след спиране на лечението.
- Попитайте Вашия лекар, дали може да кърмите по време на или след лечението с Perjeta.

Perjeta може да увреди нероденото Ви бебе. Вие трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечение с Perjeta и в продължение на 6 месеца след спиране на лечението. Говорете с Вашия лекар за най-добрата контрацепция за Вас.

Шофиране и работа с машини

Perjeta може да повлияе в малка степен способността Ви за шофиране или работа с машини. Въпреки това, ако получите замаяване, реакции към инфузията, алергични или анафилактични реакции, изчакайте да преминат преди да шофирате или работите с машини.

Натрий

Perjeta съдържа по-малко от 1 mmol натрий в една доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да Ви се приложи Perjeta

Приложение на това лекарство

Perjeta ще Ви се прилага от лекар или медицинска сестра в болница или клиника.

- Той се прилага капково във вена (интравенозна инфузия) веднъж на три седмици.
- Количеството на лекарство, което Ви се прилага, и продължителността на инфузията са различни за първата и последващите дози.
- Броят на инфузиите, които ще Ви бъдат приложени, зависи от това как се повлиявате от лечението и дали получавате лечение преди или след операцията (неoadювантна или адювантна терапия) или за заболяване, което се е разпространило.
- Perjeta се прилага с други видове лечение на рака (трастузумаб и химиотерапия).

За първата инфузия:

- ще Ви се приложат 840 mg Perjeta в продължение на 60 минути. Вашият лекар или медицинска сестра ще проверяват за нежелани реакции по време на инфузията и в продължение на 60 минути след това
- ще Ви се приложат също трастузумаб и химиотерапия.

За всички последващи инфузии, ако сте понесли добре първата инфузия:

- ще Ви бъдат приложени 420 mg Perjeta в продължение на 30 до 60 минути. Вашият лекар или медицинска сестра ще проверяват за нежелани реакции по време на инфузията и в продължение на 60 минути след това
- ще Ви бъдат приложени също трастузумаб и химиотерапия.

За допълнителна информация относно прилагането на трастузумаб и химиотерапия (която може също да предизвика нежелани реакции), моля направете справка с листовките на тези продукти. Ако имате въпроси за тези лекарства, моля попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

Ако сте пропуснали да получите Perjeta

Ако забравите или пропуснете определената дата за получаване на Perjeta, уговорете си друга дата възможно най-скоро. Ако са минали 6 седмици или повече от последното Ви посещение ще Ви се приложи по-висока доза 840 mg Perjeta.

Ако сте спрели приложението на Perjeta

Не спирайте приложението на това лекарство, без да говорите първо с Вашия лекар. Важно е да Ви се приложат всички инфузии, които са препоръчани.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Кажете на лекар или медицинска сестра веднага, ако забележите някои от следните нежелани реакции:

- Много сериозна или упорита диария (7 или повече изхождания на ден).
- Намаление на броя или нисък брой бели кръвни клетки (доказва се с изследване на кръвта), със или без повишена температура, което може да повиши риска от инфекция.
- Реакции към инфузията със симптоми, които могат да бъдат леки или по-тежки и може да включват гадене, висока температура, студени тръпки, чувство на умора, главоболие, загуба на апетит, болки в ставите и мускулите, и горещи вълни.
- Алергични и анафилактични (по-тежки алергични) реакции със симптоми, които могат да включват подуване на лицето и гърлото със затруднено дишане. Има много редки случаи на смърт при пациенти вследствие на анафилактична реакция по време на инфузия на Perjeta.
- Сърдечни проблеми (сърдечна недостатъчност) със симптоми, които може да включват кашлица, недостиг на въздух и подуване (задръжка на течности) на краката или ръцете.
- Синдром на туморен разпад (състояние, което може да настъпи, когато раковите клетки умират бързо, предизвиквайки промени в нивата на минерали и метаболити в кръвта, което се установява чрез кръвно изследване). Симптомите може да включват проблеми с бъбреците (слабост, недостиг на въздух, умора и объркване), проблеми със сърцето (мъждене на сърцето с ускорена или забавена сърдечна честота), гърчове, повръщане или диария и изтръпване на устата, дланите или стъпалата.

Кажете на лекар или медицинска сестра веднага, ако забележите някои от горните нежелани реакции.

Другите нежелани реакции включват:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Диария
- Косопад
- Гадене или повръщане
- Чувство на умора
- Обрив
- Възпаление на стомашно-чревния тракт (напр. възпаление на устата)
- Намаление на броя на червените кръвни клетки – доказано при изследване на кръвта
- Болка в ставите или мускулите, мускулна слабост
- Запек
- Намален апетит
- Загуба или промяна на вкуса
- Повишена температура
- Подути глезени или други части на тялото поради задръжка на твърде много вода в организма
- Невъзможност за заспиване
- Горещи вълни
- Слабост, изтръпване, мравучкане или боцкане, засягащи предимно стъпалата и краката
- Кървене от носа
- Кашлица
- Киселини
- Суха, сърбяща кожа или акнеподобен обрив
- Проблеми с ноктите
- Възпалено гърло, зачервен, възпален нос или хрема, грипopodobни симптоми и треска
- Отделяне на по-голямо количество слъзи
- Висока температура, свързана с опасно ниски нива на един вид бели кръвни клетки (неутрофили)
- Болка в тялото, ръцете, краката и корема
- Задух
- Замайване

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Чувство на скованост, боцкане или изтръпване в стъпалата или ръцете; остра пробощаща, пулсираща болка, смразяваща или пареща болка; усещане на болка от нещо, което не би трябвало да е болезнено, като например лек допир; намален усет за промени на топлина или студ; загуба на равновесие или координация
- Възпаление на нокътното ложе, където се срещат нокътя и кожата
- Инфекция на ухото, носа или гърлото
- Състояние, при което лявата камера на сърцето е функционално увредена със или без симптоми

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Белодробни симптоми като суха кашлица или недостиг на въздух (възможни признаци на интерстициална белодробна болест, състояние, свързано с увреждане на тъканите около белодробните алвеоли)
- Течност около белите дробове, причиняваща затруднено дишане

Ако получите някои от горните симптоми след спиране на лечението с Perjeta, трябва да се посъветвате незабавно с Вашия лекар и да го/я уведомите, че преди това сте лекувани с Perjeta.

Някои от нежеланите реакции, които получавате, може да се дължат на рака на гърдата. Ако Ви се прилага Perjeta едновременно с трастузумаб и химиотерапия, някои нежелани реакции може да се дължат също и на тези лекарства.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в **Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Perjeta

Perjeta ще се съхранява от медицинските специалисти в болницата или клиниката.

Подробностите за съхранението са както следва:

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху външната картонена опаковка след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).
- Да не се замразява.
- Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Не използвайте това лекарство, ако забележите частици в течността или промяна на цвета (моля вижте точка б).
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Perjeta

- Активното вещество е пертузумаб. Всеки флакон съдържа общо 420 mg пертузумаб в концентрация 30 mg/ml.
- Другите съставки са ледена оцетна киселина, L-хистидин, захароза, полисорбат 20 и вода за инжекции.

Как изглежда Perjeta и какво съдържа опаковката

Perjeta е концентрат за инфузионен разтвор. Той е бистра до слабо перлена (опалесцентна), безцветна до бледо жълта течност. Доставя се в стъклен флакон, съдържащ 14 ml концентрат. Всяка опаковка съдържа един флакон.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния

представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

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

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Ποдробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>