

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Poherdy 420 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička se 14 ml koncentrátu obsahuje 420 mg pertuzumabu o koncentraci 30 mg/ml. Po naředění obsahuje jeden mililitr roztoku přibližně 3,02 mg pertuzumabu pro úvodní dávku a přibližně 1,59 mg pertuzumabu pro udržovací dávku (viz bod 6.6).

Pertuzumab je humanizovaná monoklonální protilátka IgG1 produkovaná savčími buňkami (ovariální buňky křečička čínské) technologií rekombinantní DNA.

Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml roztoku obsahuje 30 mg sorbitolu. Jedna injekční lahvička obsahuje 420 mg sorbitolu.

Jeden ml roztoku obsahuje 0,20 mg polysorbátu 20. Jedna injekční lahvička obsahuje 2,8 mg polysorbátu 20.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirá až slabě opalizující, bezbarvá až světle žlutá tekutina s pH 5,7–6,3 a osmolalitou 180–240 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Časný karcinom prsu

Přípravek Poherdy je indikován k použití v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií:

- k neoadjuvantní léčbě dospělých pacientů s HER2-pozitivním, lokálně pokročilým, inflamatorním nebo časným karcinomem prsu s vysokým rizikem rekurence (viz bod 5.1)
- k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s HER2-pozitivním časným karcinomem prsu s vysokým rizikem rekurence (viz bod 5.1).

Metastazující karcinom prsu

Přípravek Poherdy je indikován k použití v kombinaci s trastuzumabem a docetaxelem u dospělých pacientů s HER2-pozitivním metastazujícím nebo lokálně rekurentním neresekovatelným karcinomem prsu, kteří dosud nebyli léčeni anti-HER2 terapií nebo chemoterapií pro metastazující onemocnění.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Poherdy musí být zahájena pouze pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s podáváním cytostatik. Přípravek Poherdy musí být podáván zdravotnickým pracovníkem připraveným

řešit anafylaxi a ve zdravotnickém zařízení, kde je okamžitě k dispozici kompletní vybavení pro resuscitaci.

Dávkování

Pacienti léčení přípravkem Poherdy musí mít HER2-pozitivní status nádoru, což je definováno jako skóre 3+ při imunohistochemickém (IHC) stanovení, a/nebo poměr $\geq 2,0$ při stanovení *in situ* hybridizací (ISH) validovaným testem.

Aby byla zajištěna přesnost a reprodukovatelnost výsledků, musí být hodnocení provedeno ve specializované laboratoři, ve které lze zaručit validaci postupů při testování. Úplný návod k provádění a interpretaci výsledků testu naleznete v příbalové informaci validované soupravy pro hodnocení HER2.

Doporučená úvodní nasycovací dávka pertuzumabu je 840 mg podaná v intravenózní infuzi trvající 60 minut, následovaná každé 3 týdny udržovací dávkou 420 mg podávanou po dobu 30 až 60 minut. Po dokončení každé infuze je doporučeno období sledování 30 – 60 minut. Období sledování má být dokončeno před jakoukoliv následnou infuzí trastuzumabu nebo chemoterapie (viz bod 4.4).

Přípravek Poherdy a trastuzumab musí být podávány postupně a nesmí se mísit ve stejném infuzním vaku. Přípravek Poherdy a trastuzumab lze podávat v libovolném pořadí. Při podávání s přípravkem Poherdy je doporučeno dodržovat třítýdenní režim pro trastuzumab, který může být podán buď jako:

- intravenózní infuze s úvodní nasycovací dávkou trastuzumabu 8 mg/kg tělesné hmotnosti, následovanou udržovací dávkou 6 mg/kg tělesné hmotnosti každé 3 týdny, nebo jako
- subkutánní injekce trastuzumabu ve fixní dávce (600 mg) každé tři týdny bez ohledu na tělesnou hmotnost pacienta.

Při podávání pacientům léčeným taxany mají být přípravek Poherdy a trastuzumab podány před taxanem.

Při podávání s přípravkem Poherdy lze začít s dávkou docetaxelu 75 mg/m², kterou lze následně zvýšit na 100 mg/m² podle zvoleného režimu a snášenlivosti počáteční dávky. Druhou možností je podávání docetaxelu v dávce 100 mg/m² v třítýdenním schématu od zahájení léčby, opět v závislosti na zvoleném režimu. Při použití režimu na bázi karboplatiny je doporučovaná dávka docetaxelu 75 mg/m² po celou dobu léčby (bez zvyšování dávky). Při podávání s přípravkem Poherdy při adjuvantní léčbě je doporučovaná dávka paklitaxelu 80 mg/m² jednou týdně po dobu 12 týdenních cyklů.

Při podávání pacientům léčeným režimy s antracykliny mají být přípravek Poherdy a trastuzumab podány po dokončení celého režimu s antracyklinem (viz bod 4.4).

Metastazující karcinom prsu

Přípravek Poherdy má být podáván v kombinaci s trastuzumabem a docetaxelem. Léčba přípravkem Poherdy a trastuzumabem může pokračovat do progresu onemocnění nebo do výskytu nevladatelné toxicity, i když je léčba docetaxelem ukončena.

Časný karcinom prsu

Při neoadjuvantní léčbě má být přípravek Poherdy podáván ve třech až šesti cyklech v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií jako součást kompletního léčebného režimu časného karcinomu prsu (viz bod 5.1).

Při adjuvantní léčbě má být přípravek Poherdy podáván v kombinaci s trastuzumabem po dobu celkem jednoho roku (až 18 cyklů nebo do rekurence onemocnění nebo do výskytu nevladatelné toxicity, podle toho, co nastane dříve) jako součást kompletního režimu léčby časného karcinomu prsu bez ohledu na termín operace. Součástí léčby má být standardní chemoterapie obsahující antracykliny

a/nebo taxany. Léčba přípravkem Poherdy a trastuzumabem má být zahájena v den 1 prvního cyklu s taxanem a v podávání se má pokračovat i v případě ukončení chemoterapie.

Opoždění nebo vynechání dávek

Doporučení v případě opožděných nebo vynechaných dávek naleznete níže v tabulce 1.

Tabulka 1 Doporučení v případě opožděných nebo vynechaných dávek

Doba mezi dvěma následnými infuzemi	Poherdy	Trastuzumab	
		Intravenózní (i.v.)	Subkutánní (s.c.)
< 6 týdnů	Poherdy má být podán v dávce 420 mg co nejdříve. Nečekejte na další plánovanou dávku. Poté se vraťte k původnímu schématu podávání.	Trastuzumab má být podán v dávce 6 mg/kg co nejdříve. Nečekejte na další plánovanou dávku. Poté se vraťte k původnímu schématu podávání.	Fixní dávka 600 mg trastuzumabu pro subkutánní podání má být podána co nejdříve. Nečekejte na další plánovanou dávku.
≥ 6 týdnů	Poherdy má být podán znovu v úvodní nasycovací dávce 840 mg v intravenózní infuzi trvající 60 minut, následované udržovací dávkou 420 mg i. v. každé 3 týdny.	Trastuzumab má být podán znovu v úvodní nasycovací dávce 8 mg/kg v intravenózní infuzi trvající přibližně 90 minut, následované udržovací dávkou 6 mg/kg i. v. každé 3 týdny.	

Úprava dávky

Snižování dávky přípravku Poherdy nebo trastuzumabu se nedoporučuje. Podrobnosti týkající se trastuzumabu jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku (SmPC).

Pacienti mohou pokračovat v léčbě v době reverzibilní myelosuprese navozené chemoterapií, mají však být v této době pečlivě sledováni pro komplikace neutropenie. Úpravy dávky docetaxelu a jiné chemoterapie, viz relevantní SmPC.

Pokud je ukončena léčba trastuzumabem, má být ukončeno i podávání přípravku Poherdy.

Dysfunkce levé srdeční komory

Podání přípravku Poherdy a trastuzumabu má být odloženo nejméně o 3 týdny při výskytu jakýchkoliv známek a příznaků naznačujících městnavé srdeční selhání. Pokud je potvrzeno symptomatické srdeční selhání, má být podávání přípravku Poherdy ukončeno (viz další informace v bodě 4.4).

Pacienti s metastazujícím karcinomem prsu

Pacienti mají mít před léčbou ejekční frakci levé komory (LVEF) ≥ 50 %. Přípravek Poherdy a trastuzumab mají být vysazeny na dobu nejméně 3 týdnů v případě:

- poklesu LVEF na méně než 40 %
- hodnoty LVEF 40 až 45 % a současného poklesu o ≥ 10 procentních bodů pod hodnotu před léčbou.

Podávání přípravku Poherdy a trastuzumabu může být znovu zahájeno, pokud dojde k úpravě hodnoty LVEF na > 45 %, nebo na hodnotu 40 až 45 % spojenou s rozdílem < 10 procentních bodů vůči hodnotám před léčbou.

Pacienti s časným karcinomem prsu

Pacienti mají mít před léčbou LVEF $\geq 55\%$ ($\geq 50\%$ po dokončení chemoterapie obsahující antracykliny, pokud je podávána). Přípravek Poherdy a trastuzumab mají být vysazeny na dobu nejméně 3 týdnů v případě:

- poklesu LVEF na méně než 50 % a současného poklesu o ≥ 10 procentních bodů pod hodnoty před léčbou.

Podávání přípravku Poherdy a trastuzumabu může být znovu zahájeno, pokud dojde k úpravě hodnoty LVEF na $\geq 50\%$ nebo na rozdíl < 10 procentních bodů vůči hodnotám před léčbou.

Starší pacienti

Nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v účinnosti pertuzumabu mezi staršími pacienty ve věku ≥ 65 let a < 65 let. U starších pacientů ve věku ≥ 65 let není nutná úprava dávky. U pacientů ve věku > 75 let jsou k dispozici omezené údaje. Zhodnocení bezpečnosti pertuzumabu u starších pacientů viz bod 4.8.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky pertuzumabu. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nelze stanovit žádná doporučení týkající se dávkování, protože jsou k dispozici jen omezené farmakokinetické údaje (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Bezpečnost a účinnost pertuzumabu nebyla u pacientů s poruchou funkce jater hodnocena. Nelze stanovit žádná specifická doporučení týkající se dávkování.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost pertuzumabu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla stanovena. Použití pertuzumabu u pediatrické populace v indikaci karcinom prsu není relevantní.

Způsob podání

Přípravek Poherdy se podává v intravenózní infuzi. Nesmí se podávat jako intravenózní push (podání rychlým vstříknutím do žíly) nebo bolus. Návod k naředění přípravku Poherdy před jeho podáním je uveden v bodech 6.2 a 6.6.

Při úvodní dávce se doporučuje trvání infuze 60 minut. Pokud je první infuze dobře snášena, mohou být následné infuze podávány po dobu 30 minut až 60 minut (viz bod 4.4).

Reakce na infuzi

Pokud u pacienta dojde k reakci na infuzi, má být infuze zpomalena nebo přerušena (viz bod 4.8). Infuzi lze znovu zahájit po ústupu příznaků. Léčba zahrnující podání kyslíku, beta agonisty, antihistaminika, rychlé intravenózní podání tekutin a antipyretika může také napomoci ke zmírnění příznaků.

Hypersenzitivní reakce/anafylaxe

V případě reakce (anafylaxe) stupně 4 dle NCI CTCAE, bronchospasmu nebo syndromu akutní respirační tísně u pacienta je nutno infuzi okamžitě a trvale ukončit (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Přípravek Poherdy je kontraindikován u pacientů s dědičnou intolerancí fruktózy (HFI). Před zahájením léčby je třeba vyloučit HFI na základě anamnézy nebo klinických příznaků (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Dysfunkce levé srdeční komory (včetně městnavého srdečního selhání)

Při použití léčivých přípravků blokujících aktivitu HER2, včetně pertuzumabu, byl hlášen pokles LVEF. Incidence symptomatické systolické dysfunkce levé srdeční komory (LVD [městnavé srdeční selhání]) byla vyšší u pacientů léčených pertuzumabem v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií ve srovnání s trastuzumabem a chemoterapií. Pacienti po předchozí léčbě antracyklinem nebo předchozí radioterapii v oblasti hrudníku mohou mít zvýšené riziko poklesu LVEF. Většina případů symptomatického srdečního selhání byla hlášena při adjuvantní léčbě pacientů léčených antracyklinovou chemoterapií (viz bod 4.8)

Pertuzumab nebyl hodnocen u pacientů s hodnotou ejekční frakce levé srdeční komory < 50 % před léčbou, s anamnézou městnavého srdečního selhání, s poklesem ejekční frakce levé srdeční komory na < 50 % během předchozí adjuvantní léčby trastuzumabem, nebo u pacientů se stavy, které mohou negativně ovlivnit činnost levé srdeční komory, jako jsou nekontrolovaná hypertenze, nedávný infarkt myokardu, závažná srdeční arytmie vyžadující léčbu nebo předchozí kumulativní expozice antracyklinům odpovídající > 360 mg/m² doxorubicinu nebo jeho ekvivalentu.

Vyšetřete ejekční frakci levé srdeční komory před zahájením léčby pertuzumabem a v pravidelných intervalech v průběhu léčby pertuzumabem (např. jednou během neoadjuvantní léčby a každých 12 týdnů při adjuvantní léčbě a u metastazujícího onemocnění), aby bylo zajištěno, že hodnota ejekční frakce levé srdeční komory je v mezích normálních hodnot. Pokud dojde k poklesu ejekční frakce levé srdeční komory, jak je uvedeno v bodě 4.2, nebo dojde k dalšímu poklesu hodnot ejekční frakce levé srdeční komory při následném vyšetření, je nutno silně zvažovat ukončení léčby pertuzumabem a trastuzumabem, pokud prospěch u daného pacienta není považován za převažující nad riziky.

Před použitím pertuzumabu s antracykliny musí být pečlivě zváženo a vyhodnoceno srdeční riziko v závislosti na potřebě léčby individuálního pacienta. Na základě farmakologických účinků látek cílících na HER2 a antracyklinů lze očekávat zvýšené riziko kardiotoxicity při souběžném užívání pertuzumabu a antracyklinů než při sekvenčním (následném) užívání.

Sekvenční užívání pertuzumabu (v kombinaci s trastuzumabem a taxanem) po podání epirubicinu nebo doxorubicinu v rámci mnoha režimů obsahujících antracykliny hodnotily studie APHINITY a BERENICE. Údaje o bezpečnosti souběžného užívání pertuzumabu a antracyklinu jsou ale pouze omezené. Ve studii TRYPHAENA byl pertuzumab podáván souběžně s epirubicinem v rámci režimu FEC (5-fluoruracil, epirubicin, cyklofosfamid) (viz body 4.8 a 5.1). Byli léčeni pouze pacienti bez předchozí chemoterapie, kteří dostávali nízké kumulativní dávky epirubicinu (max. 300 mg/m²). Kardiální bezpečnost v této studii byla podobná jako u pacientů léčených ve stejném režimu, ale se sekvenčním podáváním pertuzumabu (po chemoterapii FEC).

Reakce na infuzi

Podání pertuzumabu bylo spojeno s reakcemi na infuzi včetně fatálních příhod (viz bod 4.8). Doporučuje se pečlivé sledování pacienta během podávání a po dobu 60 minut po první infuzi a

během podávání a po dobu 30 – 60 minut po dalších infuzích pertuzumabu. Při významných projevech reakce na infuzi musí být infuze zpomalena nebo přerušena a má být podána vhodná léčba. Pacienty je nutno vyšetřit a pečlivě sledovat až do úplného odeznění známek a příznaků. U pacientů se závažnými reakcemi na infuzi má být zváženo trvalé ukončení. Klinické vyhodnocení má být provedeno na základě závažnosti probíhající reakce a odpovědi na podanou léčbu nežádoucího účinku (viz bod 4.2).

Hypersenzitivní reakce/anafylaxe

Pacienti musí být pečlivě sledováni pro případ výskytu hypersenzitivních reakcí. U pertuzumabu byla pozorována závažná hypersenzitivita, včetně anafylaxe a fatálních příhod (viz bod 4.8 Léčivé přípravky k léčbě těchto reakcí, stejně tak i vybavení pro poskytnutí urgentní pomoci musí být k dispozici pro okamžité použití. V případě hypersenzitivní reakce (anafylaxe) stupně 4 dle NCI-CTCAE, bronchospasmu nebo syndromu akutní respirační tísně musí být léčba přípravkem pertuzumabem trvale ukončena (viz bod 4.2).

Febrilní neutropenie

Pacienti léčení pertuzumabem, trastuzumabem a docetaxelem mají vyšší riziko febrilní neutropenie než pacienti léčení placebem, trastuzumabem a docetaxelem, zejména v průběhu prvních 3 cyklů léčby (viz bod 4.8). Ve studii CLEOPATRA u metastazujícího karcinomu prsu byly nejnižší (nadír) hodnoty počtu neutrofilů podobné u pacientů léčených pertuzumabem i u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Vyšší incidence febrilní neutropenie u pacientů léčených pertuzumabem souvisela s vyšší incidencí mukozitidy a průjmu u těchto pacientů. Má být zvážena symptomatická léčba mukozitidy a průjmu. Nebyly hlášeny žádné případy febrilní neutropenie po ukončení léčby docetaxelemem.

Průjem

Pertuzumab může vyvolat těžký průjem. Průjem je nejčastější při souběžném podávání taxanů. Starší pacienti (≥ 65 let) mají vyšší riziko průjmu než mladší pacienti (< 65 let). Při léčbě průjmu postupujte podle běžné praxe a doporučených postupů. Doporučuje se zvážit časné nasazení loperamidu, doplnění tekutin a elektrolytů, zejména u starších pacientů a v případě těžkého nebo déletrvajícího průjmu. Pokud nedojde ke zlepšení stavu pacienta, má být zváženo přerušování léčby pertuzumabem. V případě, že průjem je již pod kontrolou, může být léčba pertuzumabem obnovena.

Pomocné látky se známým účinkem

Sorbitol

Jeden ml tohoto léčivého přípravku obsahuje 30 mg sorbitolu (E 420). Pacienti s hereditární intolerancí fruktózy (HFI) nesmějí tento přípravek používat. U pacientů s HFI se vyvíjí spontánní averze k potravinám obsahujícím fruktózu, která může být spojena s výskytem příznaků (zvracení, gastrointestinální poruchy, apatie, zpomalení růstu a vývoje). Proto je nutné před podáním přípravku Poherdy u každého pacienta provést podrobnou anamnézu týkající se příznaků HFI. V případě neúmyslného podání a podezření na intoleranci fruktózy je nutné infuzi okamžitě přerušit, obnovit normální glykémii a stabilizovat funkci orgánů pomocí intenzivní péče (viz bod 4.3).

Polysorbát 20

Tento přípravek obsahuje 2,8 mg polysorbátu 20 v jedné injekční lahvičce a 0,2 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

Obsah sodíku

Přípravek Poherdy obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Přípravek Poherdy se však ředí v infuzním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Toto je třeba vzít v úvahu u pacientů s kontrolovanou sodíkovou dietou (viz bod 6.6).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V podstudii s 37 pacienty v randomizované pivotní studii CLEOPATRA u metastazujícího karcinomu prsu nebyly pozorovány farmakokinetické interakce mezi pertuzumabem a trastuzumabem nebo mezi pertuzumabem a docetaxelem. Dále nebyly v populační farmakokinetické analýze pozorovány lékové interakce mezi pertuzumabem a trastuzumabem nebo mezi pertuzumabem a docetaxelem. Tato nepřítomnost lékových interakcí byla potvrzena farmakokinetickými údaji z klinických studií NEOSPHERE a APHINITY.

V pěti studiích byl hodnocen vliv pertuzumabu na farmakokinetiku souběžně podávaných cytotoxických přípravků, docetaxelu, paklitaxelu, gemcitabinu, kapecitabinu, karboplatiny a erlotinibu. Nebyly zjištěny žádné farmakokinetické interakce mezi pertuzumabem a kterýmkoli z těchto přípravků. Farmakokinetika pertuzumabu byla v těchto studiích srovnatelná s farmakokinetikou ve studiích s monoterapií.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce

Ženy ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Poherdy a 6 měsíců po poslední dávce pertuzumabu používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání pertuzumabu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání přípravku Poherdy se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Protože lidský IgG je vylučován do lidského mateřského mléka a protože možnosti vstřebávání a škodlivosti pro kojené dítě nejsou známy, má být rozhodnuto, zda přerušit kojení nebo ukončit léčbu na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby přípravkem Poherdy pro matku (viz bod 5.2).

Fertilita

Nebyly provedeny studie specificky hodnotící vliv pertuzumabu na fertilitu zvířat. Ve studiích toxicity po opakovaném podávání u makaka jávského nebylo možné učinit žádné konečné závěry, pokud jde o nežádoucí účinek na samčí reprodukční orgány. Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky u pohlavně zralých samic makaka jávského vystavených pertuzumabu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Na základě hlášených nežádoucích účinků má pertuzumab malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Během léčby pertuzumabem se může vyskytnout závrať (viz bod 4.8). Pacientům s reakcemi na infuzi má být doporučeno, aby neřídili a neobsluhovali stroje až do úplného odeznění příznaků.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost pertuzumabu byla hodnocena u více než 6 000 pacientů v klinických hodnoceních fáze I, II a III u pacientů s různými maligními nádory a léčenými převážně pertuzumabem v kombinaci s dalšími cytostatiky. K těmto studiím patřily pivotní studie CLEOPATRA (n = 808), NEOSPHERE (n = 417), TRYPHAENA (n = 225) a APHINITY (n = 4 804) (viz shrnutí v tabulce 2). Bezpečnost

pertuzumabu byla obecně konzistentní v rámci studií, ačkoliv incidence a nejčastější nežádoucí účinky se lišily v závislosti na tom, zda byl pertuzumab podáván jako monoterapie nebo v kombinaci s jinými cytostatiky.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Tabulka 2 shrnuje nežádoucí účinky ve skupinách pacientů léčených pertuzumabem v následujících pivotních klinických hodnoceních:

- CLEOPATRA, ve které byl pertuzumab podáván v kombinaci s docetaxelem a trastuzumabem pacientům s metastazujícím karcinomem prsu (n = 453)
- NEOSPHERE (n = 309) a TRYPHAENA (n = 218), ve kterých byl pertuzumab podáván k neoadjuvantní léčbě v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií pacientům s lokálně pokročilým, inflamatorním nebo časným karcinomem prsu
- APHINITY, ve které byl pertuzumab podáván k adjuvantní léčbě v kombinaci s trastuzumabem a antracyklinovou nebo neantracyklinovou chemoterapií zahrnující taxany pacientům s časným karcinomem prsu (n = 2 364).

Tabulka 2 dále zahrnuje nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh. Protože byl pertuzumab v těchto studiích používán v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií, je obtížné stanovit kauzální souvislost nežádoucí příhody s jednotlivými léčivými přípravky.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle MedDRA tříd orgánových systémů a kategorií četností:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)

Velmi vzácné ($< 1/10000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

V každé skupině četností a tříd orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí dle klesající závažnosti.

Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 30\%$) z těchto souhrnných údajů byly průjem, alopecie, nauzea, únava, neutropenie a zvracení. Nejčastějšími ($\geq 10\%$) nežádoucími účinky stupně 3 až 4 podle kritérií NCI-CTCAE byly neutropenie a febrilní neutropenie.

Tabulka 2 Souhrn nežádoucích účinků u pacientů léčených pertuzumabem v klinických studiích^a a nežádoucích účinků hlášených po uvedení přípravku na trh[†]

Třídy orgánových systémů	<u>Velmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Méně časté</u>	<u>Vzácné</u>
Infekce a infestace	Nazofaryngitida	Paronychium Infekce horních dýchacích cest		
Poruchy krve a lymfatického systému	Febrilní neutropenie* Neutropenie Leukopenie Anémie			
Poruchy imunitního systému	Reakce na infuzi ^{°°} , *	Hypersenzitivita [°] , * Léková hypersenzitivita [°] , *	Anafylaktická reakce [°] , *	Syndrom uvolňování cytokinů ^{°°}

Třídy orgánových systémů	<i>Velmi časté</i>	<i>Časté</i>	<i>Méně časté</i>	<i>Vzácné</i>
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu			Syndrom nádorového rozpadu†
Psychiatrické poruchy	Insomnie			
Poruchy nervového systému	Periferní neuropatie Bolest hlavy Dysgeuzie Periferní senzoričká neuropatie Závrať Parestezie			
Poruchy oka	Zvýšená tvorba slz			
Srdeční poruchy		Dysfunkce levé srdeční komory**	Městnavé srdeční selhání**	
Cévní poruchy	Návaly horka			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel Epistaxe Dušnost		Intersticiální plicní onemocnění Pleurální výpotek	
Gastrointestinální poruchy	Průjem Zvracení Stomatitida Nauzea Zácpa Dyspepsie Bolest břicha			
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie Vyrážka Onemocnění nehtů Pruritus Suchá kůže			
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Myalgie Artralgie Bolest v končetinách			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Zánět sliznice Periferní edém Pyrexie Únava Astenie	Třesavka Bolest Edém		

^Tabulka 2 ukazuje souhrnné údaje z celkové doby léčby ve studii CLEOPATRA (uzávěrka sběru dat k 11. únoru 2014; medián počtu cyklů pertuzumabu byl 24); a z období neoadjuvantní léčby ve studiích NEOSPHERE (medián počtu cyklů pertuzumabu byl 4, ve všech léčebných ramenech) a TRYPHAENA (medián počtu cyklů pertuzumabu byl 3-6 ve všech léčebných ramenech) a z léčebného období studie APHINITY (medián počtu cyklů pertuzumabu byl 18).

* Byly hlášeny nežádoucí účinky končící úmrtím.

** Pro celkovou dobu léčby ve všech čtyřech studiích. Incidence dysfunkce levé srdeční komory a městnavého srdečního selhání vychází z preferovaných termínů MedDRA hlášených v jednotlivých studiích.

° Hypersenzitivní/anafylaktická reakce dle skupiny termínů.

°° Reakce na infuzi zahrnuje škálu příhod ve stejném časovém období, viz níže „Popis vybraných nežádoucích účinků“.

† Nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Dysfunkce levé srdeční komory (LVD)

V pivotní studii CLEOPATRA metastazujícího karcinomu prsu byl výskyt dysfunkce levé srdeční komory během léčby ve studii vyšší ve skupině léčené placebem (8,6 %) než ve skupině léčené pertuzumabem (6,6 %). Také výskyt symptomatické dysfunkce levé srdeční komory byl nižší ve skupině léčené pertuzumabem (1,8 % ve skupině léčené placebem versus 1,5 % ve skupině léčené pertuzumabem) (viz bod 4.4).

V klinické studii neoadjuvantní léčby NEOSPHERE, ve které byl pacientům podáván pertuzumab ve 4 cyklech jako neoadjuvantní léčba, byl výskyt dysfunkce levé srdeční komory (během celkové doby léčby) vyšší u skupiny léčené pertuzumabem, trastuzumabem a docetaxelem (7,5 %) v porovnání se skupinou léčenou trastuzumabem a docetaxelem (1,9 %). Ve skupině léčené pertuzumabem a trastuzumabem se vyskytl jeden případ symptomatické dysfunkce levé srdeční komory.

V klinické studii neoadjuvantní léčby TRYPHAENA byl výskyt dysfunkce levé srdeční komory (během celkové doby léčby) 8,3 % ve skupině léčené pertuzumabem plus trastuzumabem a FEC (5-fluoruracil, epirubicin, cyklofosfamid) s následným podáním pertuzumabu plus trastuzumabu a docetaxelu; 9,3 % ve skupině léčené pertuzumabem plus trastuzumabem a docetaxelem následně po režimu FEC; a 6,6 % ve skupině léčené pertuzumabem v kombinaci s režimem TCH (docetaxel, karboplatina a trastuzumab). Výskyt symptomatické dysfunkce levé srdeční komory (městnavé srdeční selhávání) byl 1,3 % ve skupině léčené pertuzumabem plus trastuzumabem a docetaxelem následně po režimu FEC (tím byl vyloučen pacient, u kterého se vyskytla symptomatická dysfunkce levé srdeční komory v průběhu léčby režimem FEC před podáním pertuzumabu plus trastuzumabu a docetaxelu) a také 1,3 % ve skupině léčené pertuzumabem v kombinaci s režimem TCH. U žádného pacienta ze skupiny léčené pertuzumabem plus trastuzumabem a FEC s následným podáním pertuzumabu plus trastuzumabu a docetaxelu se nevyskytla symptomatická dysfunkce levé srdeční komory.

V neoadjuvantním období studie BERENICE byl výskyt symptomatické dysfunkce levé srdeční komory třídy III/IV podle klasifikace NYHA (městnavé selhání srdce podle kritérií NCI-CTCAE v. 4) 1,5 % ve skupině s doxorubicinem a cyklofosfamidem (AC) v dose-dense režimu (dávkově densním režimu chemoterapie) následovaným pertuzumabem plus trastuzumabem a paklitaxelem. Ve skupině s režimem FEC následovaným pertuzumabem v kombinaci s trastuzumabem a docetaxelem nedošlo k výskytu symptomatické dysfunkce levé srdeční komory u žádného z pacientů (0 %). Výskyt asymptomatické dysfunkce levé srdeční komory (pokles ejekční frakce podle kritérií NCI-CTCAE v. 4) byl 7 % ve skupině s režimem AC v dose-dense režimu následovaným pertuzumabem plus trastuzumabem a paklitaxelem a 3,5 % ve skupině s režimem FEC následovaným pertuzumabem plus trastuzumabem a docetaxelem.

Ve studii APHINITY byla incidence symptomatického srdečního selhání (třída III nebo IV podle klasifikace NYHA) s poklesem LVEF nejméně o 10 procentních bodů oproti výchozí hodnotě a na < 50 % menší než 1 % (0,8 % u pacientů léčených pertuzumabem vs. 0,4 % u pacientů užívajících placebo). Z pacientů se symptomatickým srdečním selháním se 62,5 % pacientů léčených pertuzumabem a 66,7 % pacientů užívajících placebo uzdravilo (definováno jako 2 po sobě jdoucí měření LVEF vyšší než 50 %) ke dni uzávěrky dat. Většina příhod byla hlášena u pacientů léčených antracyklinem. Asymptomatický nebo mírně symptomatický (třída II podle klasifikace NYHA) pokles LVEF nejméně o 10 procentních bodů oproti výchozí hodnotě a na < 50 % byl hlášen u 2,7 % pacientů léčených pertuzumabem a u 2,9 % pacientů užívajících placebo, z nichž se ke dni uzávěrky dat uzdravilo 84,4 % pacientů léčených pertuzumabem a 87,0 % pacientů užívajících placebo.

Reakce na infuzi

V pivotních studiích byla reakce na infuzi definována jako jakákoli příhoda hlášená jako hypersenzitivita, anafylaktická reakce, akutní reakce na infuzi nebo syndrom uvolňování cytokinů, která se projevila během infuze nebo v tomtéž dni, kdy byla podána infuze. V pivotní studii CLEOPATRA byla úvodní dávka pertuzumabu podána den před trastuzumabem a docetaxelem, aby bylo možno vyhodnotit reakce související s pertuzumabem. První den, kdy byl podáván pouze

pertuzumab, byla celková frekvence reakcí na infuzi 9,8 % ve skupině s placebem a 13,2 % ve skupině léčené pertuzumabem. Většina reakcí na infuzi byla mírná nebo středně závažná. Nejčastějšími reakcemi na infuzi ($\geq 1,0$ %) ve skupině léčené pertuzumabem byly pyrexie, třesavka, únava, bolest hlavy, astenie, hypersenzitivita a zvracení.

Ve druhém cyklu, v němž byly podány všechny léčivé přípravky ve stejný den, byly nejčastější reakce na infuzi ve skupině léčené pertuzumabem ($\geq 1,0$ %) únava, dysgeuzie, léková hypersenzitivita, myalgie a zvracení (viz bod 4.4).

Ve studiích neoadjuvantní a adjuvantní léčby byl ve všech cyklech pertuzumab podáván ve stejný den jako ostatní léčivé přípravky ve studii. Reakce na infuzi se vyskytly u 18,6 % až 25,0 % pacientů v první den podání pertuzumabu (v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií). Typ a závažnost příhod byly v souladu s reakcemi na infuzi pozorovanými ve studii CLEOPATRA v cyklech, kdy byl pertuzumab podáván ve stejný den jako trastuzumab a docetaxel, a většina reakcí byla mírná až středně závažná.

Hypersenzitivní reakce/anafylaxe

V pivotní studii CLEOPATRA metastazujícího karcinomu prsu byla celková frekvence příhod hypersenzitivity/anafylaxe hlášených zkoušejícími lékaři během celého období léčby 9,3 % ve skupině s placebem a 11,3 % ve skupině léčené pertuzumabem, z toho se ve 2,5 % respektive ve 2,0 % jednalo o příhody stupně 3 až 4 dle NCI-CTCAE. V souhrnu, příhody popisované zkoušejícími lékaři jako anafylaxe se projevíly u 2 pacientů ve skupině s placebem a u 4 pacientů ve skupině léčené pertuzumabem (viz bod 4.4).

V souhrnu byla většina hypersenzitivních reakcí mírná nebo středně závažná a při léčbě tyto reakce ustoupily. Na základě modifikací léčby ve studii byla většina reakcí hodnocena jako související s infuzemi docetaxelu.

Ve studiích neoadjuvantní a adjuvantní léčby byly příhody hypersenzitivity/anafylaxe v souladu s příhodami pozorovanými ve studii CLEOPATRA. Ve studii NEOSPHERE se u dvou pacientů ve skupině léčené pertuzumabem a docetaxelem vyskytla anafylaxe. Ve studiích TRYPHAENA a APHINITY byla celková frekvence hypersenzitivity/anafylaxe vyšší u skupiny léčené pertuzumabem a režimem TCH (13,2 %, resp. 7,6 %), z toho 2,6 %, resp. 1,3 % příhod bylo stupně 3-4 dle NCI-CTCAE.

Febrilní neutropenie

V pivotní studii CLEOPATRA měla většina pacientů v obou léčebných skupinách nejméně jednu leukopenickou příhodu (63,0 % pacientů ve skupině léčené pertuzumabem a 58,3 % pacientů ve skupině s placebem), z nichž většina byly neutropenické příhody (viz bod 4.4). Febrilní neutropenie se vyskytla u 13,7 % pacientů léčených pertuzumabem a u 7,6 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. V obou léčebných skupinách byl podíl pacientů s febrilní neutropenií nejvyšší v prvním cyklu léčby a následně postupně klesal. Zvýšená incidence febrilní neutropenie byla pozorována u asijských pacientů v obou léčebných skupinách ve srovnání s jinými rasami a pacienty z jiných zeměpisných oblastí. U asijských pacientů byla incidence febrilní neutropenie vyšší ve skupině léčené pertuzumabem (25,8 %) než ve skupině s placebem (11,3 %).

Ve studii NEOSPHERE se u 8,4 % pacientů léčených neoadjuvantně pertuzumabem, trastuzumabem a docetaxelem vyskytla febrilní neutropenie, v porovnání se 7,5 % pacientů léčených trastuzumabem a docetaxelem. Ve studii TRYPHAENA se febrilní neutropenie vyskytla u 17,1 % pacientů léčených neoadjuvantně pertuzumabem + režimem TCH a u 9,3 % pacientů léčených neoadjuvantně pertuzumabem, trastuzumabem a docetaxelem následně po režimu FEC. Ve studii TRYPHAENA byl výskyt febrilní neutropenie vyšší u pacientů, kterým byl podán pertuzumab v šesti cyklech, v porovnání s pacienty, kterým byl pertuzumab podán ve třech cyklech, nezávisle na podané chemoterapii. Stejně jako ve studii CLEOPATRA, byl v obou neoadjuvantních studiích pozorován vyšší výskyt neutropenie a febrilní neutropenie u asijských pacientů v porovnání s dalšími pacienty.

Ve studii NEOSPHERE se febrilní neutropenie vyskytla u 8,3 % asijských pacientů léčených neoadjuvantně pertuzumabem, trastuzumabem a docetaxelem, v porovnání se 4,0 % asijských pacientů léčených neoadjuvantně trastuzumabem a docetaxelem.

Ve studii APHINITY se vyskytla febrilní neutropenie u 12,1 % pacientů léčených pertuzumabem a u 11,1 % pacientů užívajících placebo. Stejně jako ve studiích CLEOPATRA, TRYPHAENA a NEOSPHERE byla ve studii APHINITY zjištěna vyšší incidence febrilní neutropenie u asijských pacientů léčených pertuzumabem ve srovnání s jinými rasami (15,9 % pacientů léčených pertuzumabem a 9,9 % pacientů užívajících placebo).

Průjem

V pivotní studii CLEOPATRA metastazujícího karcinomu prsu se průjem vyskytl u 68,4 % pacientů léčených pertuzumabem a u 48,7 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo (viz bod 4.4). Většina příhod byla mírná až středně závažná a objevovala se v prvních několika cyklech léčby. Incidence průjmu stupně 3 až 4 dle NCI-CTCAE byla 9,3 % u pacientů léčených pertuzumabem a 5,1 % u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Střední doba trvání nejdelší epizody byla 18 dní u pacientů léčených pertuzumabem a 8 dní u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Příhody průjmu dobře reagovaly na proaktivní opatření za použití protiprůjmových léků.

Ve studii NEOSPHERE se vyskytl průjem u 45,8 % pacientů léčených neoadjuvantně pertuzumabem, trastuzumabem a docetaxelem, v porovnání s 33,6 % pacientů léčených trastuzumabem a docetaxelem. Ve studii TRYPHAENA se průjem vyskytl u 72,3 % pacientů léčených neoadjuvantně pertuzumabem + režimem TCH a u 61,4 % pacientů léčených neoadjuvantně pertuzumabem, trastuzumabem a docetaxelem následně po režimu FEC. V obou studiích byly příhody mírné až středně závažné.

Ve studii APHINITY byla hlášena vyšší incidence průjmu v ramenu léčeném pertuzumabem (71,2 %) ve srovnání s ramenem užívajícím placebo (45,2 %). Průjem stupně ≥ 3 byl hlášen u 9,8 % pacientů v ramenu s pertuzumabem vs. 3,7 % v ramenu s placebem. Závažnost většiny hlášených příhod byla stupně 1 nebo 2. Nejvyšší incidence průjmu (všechny stupně) byla hlášena během období cílené terapie + taxanové chemoterapie (61,4 % pacientů v ramenu s pertuzumabem vs. 33,8 % pacientů v ramenu s placebem). Výskyt průjmu byl mnohem nižší po ukončení chemoterapie, vyskytl se u 18,1 % pacientů v ramenu s pertuzumabem vs. 9,2 % pacientů v ramenu s placebem v období s cílenou léčbou po chemoterapii.

Vyrážka

V pivotní studii CLEOPATRA u metastazujícího karcinomu prsu se vyrážka objevila u 51,7 % pacientů léčených pertuzumabem ve srovnání s 38,9 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Většina příhod byla stupně 1 nebo 2, objevily se v prvních 2 cyklech a odpovíděly na standardní léčbu, jako je topická nebo perorální léčba akné.

Ve studii NEOSPHERE se vyrážka vyskytla u 40,2 % pacientů léčených neoadjuvantně pertuzumabem, trastuzumabem a docetaxelem, v porovnání s 29,0 % pacientů léčených trastuzumabem a docetaxelem.

Ve studii TRYPHAENA se vyrážka vyskytla u 36,8 % pacientů léčených neoadjuvantně pertuzumabem + režimem TCH a u 20,0 % pacientů léčených neoadjuvantně pertuzumabem, trastuzumabem a docetaxelem následně po režimu FEC. Výskyt vyrážky byl vyšší u pacientů, kterým byl pertuzumab podáván v šesti cyklech, v porovnání s pacienty, kterým byl pertuzumab podáván ve třech cyklech, nezávisle na podané chemoterapii.

Ve studii APHINITY se vyskytla vyrážka u 25,8 % v ramenu s pertuzumabem vs. 20,3 % pacientů v ramenu s placebem. Závažnost většiny příhod s vyrážkou byla stupně 1 nebo 2.

Laboratorní abnormality

V pivotní studii CLEOPATRA metastazujícího karcinomu prsu byla incidence neutropenie stupně 3 až 4 dle NCI-CTCAE v.3 ve dvou léčebných skupinách vyvážená (86,3 % u pacientů léčených pertuzumabem a 86,6 % u pacientů, kterým bylo podáváno placebo, a to včetně 60,7 %, respektive 64,8 % neutropenie stupně 4).

Ve studii NEOSPHERE byl výskyt neutropenie stupně 3-4 dle NCI-CTCAE v.3 74,5 % u pacientů léčených neoadjuvantně pertuzumabem, trastuzumabem a docetaxelem, v porovnání s 84,5 % pacientů léčených trastuzumabem a docetaxelem, včetně 50,9 % respektive 60,2 % neutropenie stupně 4. Ve studii TRYPHAENA byl výskyt neutropenie stupně 3-4 dle NCI-CTCAE v.3 85,3 % u pacientů léčených neoadjuvantně pertuzumabem + režimem TCH a 77,0 % u pacientů léčených neoadjuvantně pertuzumabem, trastuzumabem a docetaxelem následně po režimu FEC, včetně 66,7 %, respektive 59,5 % neutropenie stupně 4.

Ve studii APHINITY byla incidence neutropenie stupně 3 až 4 podle NCI-CTCAE v.4 40,6 % u pacientů léčených pertuzumabem, trastuzumabem a chemoterapií ve srovnání s 39,1 % pacientů léčených placebem, trastuzumabem a chemoterapií, včetně 28,3 %, resp. 26,5 % neutropenie stupně 4.

Starší pacienti

Incidence následujících nežádoucích příhod všech stupňů byla nejméně o 5 % vyšší u pacientů ve věku ≥ 65 let ve srovnání s pacienty ve věku < 65 let: snížená chuť k jídlu, anémie, snížená tělesná hmotnost, astenie, dysgeuzie, periferní neuropatie, hypomagnezemie a průjem. U pacientů ve věku > 75 let jsou k dispozici omezené údaje.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Maximální tolerovaná dávka pertuzumabu nebyla stanovena. V klinických studiích nebyly testovány jednorázové dávky vyšší než 25 mg/kg (1727 mg).

V případě předávkování je nutné pacienty pečlivě sledovat na známky nebo příznaky nežádoucích účinků a zahájit příslušnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, monoklonální protilátky, ATC kód: L01FD02

Poherdý je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Mechanismus účinku

Pertuzumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka specificky cílená na extracelulární dimerizační doménu (subdoménu II) bílkoviny receptoru 2 lidského epidermálního růstového faktoru (HER2), která blokuje na ligandech závislou heterodimerizaci HER2 s ostatními členy skupiny HER včetně EGFR, HER3 a HER4. V důsledku toho pertuzumab inhibuje ligandem

iniciovanou intracelulární signalizaci dvěma hlavními signalizačními drahami: mitogenem aktivovanou proteinovou kinázou (MAP) a fosfoinositid 3-kinázou (PI3K). Inhibice těchto signálních drah může vést k zastavení buněčného růstu a apoptóze. Pertuzumab kromě toho aktivuje na protilátkách závislou buněčnou cytotoxicitu.

Zatímco samotný pertuzumab inhiboval proliferaci lidských nádorových buněk, kombinace pertuzumabu s trastuzumabem významně zvýšila protinádorovou aktivitu na modelu s xenoimplantáty nadměrně exprimujícími HER2.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost pertuzumabu u HER2-pozitivního karcinomu prsu je doložena randomizovanou srovnávací studií fáze III a jednoramennou studií fáze II u metastazujícího karcinomu prsu, dvojicí randomizovaných studií fáze II neoadjuvantní léčby u časného karcinomu prsu (jedna byla kontrolovaná), nerandomizovanou studií fáze II neoadjuvantní léčby a randomizovanou studií fáze III adjuvantní léčby.

Nadměrná exprese HER2 byla stanovena centrální laboratoří a definována jako skóre 3+ při IHC nebo poměr amplifikace při ISH $\geq 2,0$ v níže uvedených studiích.

Metastazující karcinom prsu

Pertuzumab v kombinaci s trastuzumabem a docetaxelem

CLEOPATRA (WO20698) je multicentrická randomizovaná dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná klinická studie fáze III provedená u 808 pacientů s HER2-pozitivním metastazujícím nebo lokálně rekurentním neresekovatelným karcinomem prsu. Pacienti s klinicky významnými kardiálními rizikovými faktory nebyli zařazeni (viz bod 4.4). Protože ze studie byli vyloučeni pacienti s mozkovými metastázami, nejsou k dispozici údaje o účinnosti pertuzumabu na mozkové metastázy. U pacientů s neresekovatelným lokálně rekurentním onemocněním jsou k dispozici velmi omezené údaje. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k léčbě placebem + trastuzumabem + docetaxelem, nebo pertuzumabem + trastuzumabem + docetaxelem.

Pertuzumab a trastuzumab byly podávány ve standardních dávkách v třítydenním režimu. Pacienti byli léčeni pertuzumabem a trastuzumabem do progrese onemocnění, odvolání souhlasu nebo do nezvladatelné toxicity. Docetaxel byl podáván v úvodní dávce 75 mg/m² v intravenózní infuzi každé tři týdny v nejméně 6 cyklech. Pokud byla úvodní dávka dobře snášena, mohla být podle rozhodnutí zkoušejícího dávka docetaxelu zvýšena na 100 mg/m².

Primárním cílovým parametrem účinnosti této studie bylo přežití bez progrese (progression-free survival - PFS) podle hodnocení nezávislou institucí (independent review facility – IRF), které bylo definováno jako doba od data randomizace do data progrese onemocnění nebo úmrtí (z jakékoli příčiny), pokud k úmrtí došlo do 18 týdnů od posledního hodnocení nádoru. Sekundárními cílovými parametry účinnosti byly celkové přežití (overall survival - OS), přežití bez progrese (progression-free survival - PFS) (hodnocené zkoušejícím), výskyt objektivní odpovědi (objective response rate - ORR), trvání odpovědi a doba do progrese příznaků podle dotazníku kvality života FACT-B.

Přibližně polovina pacientů v každé léčebné skupině měla onemocnění s pozitivitou hormonálních receptorů (definovanou jako pozitivita estrogenních (ER) a/nebo progesteronových (PgR) receptorů) a přibližně polovina pacientů v každé léčebné skupině dostala předchozí adjuvantní nebo neoadjuvantní léčbu. Většina z těchto pacientů dostala předchozí léčbu antracyklinem a 11 % všech pacientů podstoupilo předchozí léčbu trastuzumabem. Celkem 43 % pacientů v obou léčebných skupinách bylo léčeno předchozí radioterapií. Střední vstupní hodnota ejekční frakce levé srdeční komory u pacientů byla 65,0 % (rozptyl 50 % až 88 %) v obou skupinách.

Výsledky účinnosti ve studii CLEOPATRA jsou shrnuty v tabulce 3. Bylo dosaženo statisticky významného zlepšení přežití bez progrese hodnoceného nezávislou IRF ve skupině léčené

pertuzumabem ve srovnání se skupinou s placebem. Výsledky přežití bez progresu hodnocené zkoušejícím byly podobné výsledkům hodnoceným nezávislou IRF.

Tabulka 3 Souhrn údajů o účinnosti ve studii CLEOPATRA

Parametr	Placebo + trastuzumab + docetaxel n=406	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel n=402	Poměr rizik (HR) (95% interval spolehlivosti)	Hodnota p
Přežití bez progresu (nezávislé hodnocení) – primární cílový parametr účinnosti* Počet pacientů s příhodou Medián, měsíce	242 (59 %) 12,4	191 (47,5 %) 18,5	0,62 [0,51; 0,75]	<0,0001
Celkové přežití – sekundární cílový parametr účinnosti** Počet pacientů s příhodou Medián, měsíce	221 (54,4 %) 40,8	168 (41,8 %) 56,5	0,68 [0,56; 0,84]	0,0002
Výskyt objektivní odpovědi (ORR)^ - sekundární cílový parametr účinnosti Počet pacientů s měřitelným onemocněním Respondéři*** 95% interval spolehlivosti pro ORR Úplná odpověď (CR) Částečná odpověď (PR) Stabilizace onemocnění (SD) Progrese onemocnění (PD)	336 233 (69,3 %) [64,1; 74,2] 14 (4,2 %) 219 (65,2 %) 70 (20,8 %) 28 (8,3 %)	343 275 (80,2 %) [75,6; 84,3] 19 (5,5 %) 256 (74,6 %) 50 (14,6 %) 13 (3,8 %)	Rozdíl ORR: 10,8 % [4,2; 17,5]	0,0011
Trvání odpovědi †^ n= Medián, týdny 95% interval spolehlivosti pro medián	233 54,1 [46; 64]	275 87,6 [71; 106]		

* Primární analýza přežití bez progresu, ukončení sběru údajů dne 13. května 2011.

**Konečná analýza celkového přežití podmíněná počtem dosažených příhod, ukončení sběru údajů dne 11. února 2014.

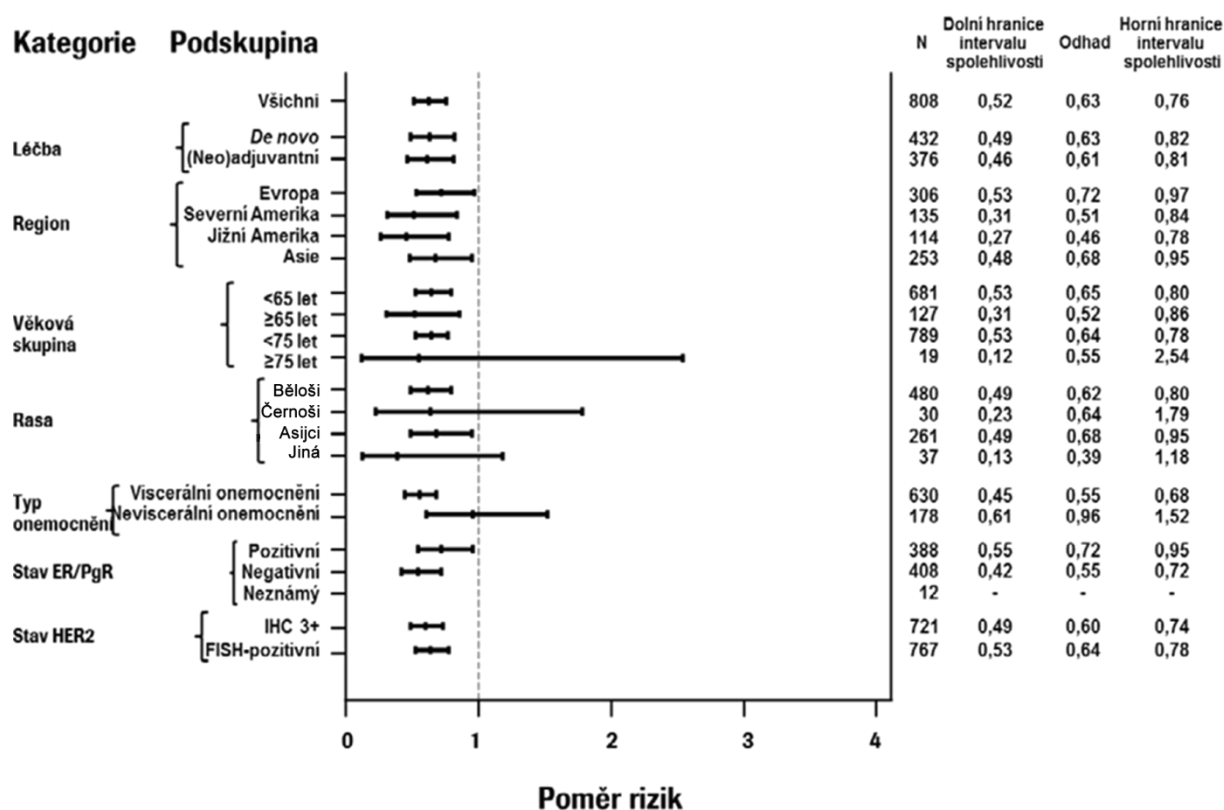
*** Pacienti s nejlepší celkovou odpovědí hodnocenou jako potvrzená úplná nebo částečná odpověď podle RECIST.

† Hodnoceno u pacientů s nejlepší celkovou odpovědí - úplnou nebo částečnou odpovědí.

^ Výskyt objektivní odpovědi a trvání odpovědi je na základě údajů hodnocení nádoru nezávislou IRF.

Byly pozorovány konzistentní výsledky u předem definovaných podskupin pacientů včetně podskupin definovaných stratifikačními faktory zeměpisné oblasti a předchozí adjuvantní/neoadjuvantní léčby nebo *de novo* metastazujícího karcinomu prsu (viz obrázek 1). Následná explorativní analýza ukázala, že u pacientů dříve léčených trastuzumabem (n = 88) byl poměr rizik pro přežití bez progresu hodnocené nezávislou IRF 0,62 (95% interval spolehlivosti 0,35; 1,07) ve srovnání s hodnotou 0,60 (95% interval spolehlivosti 0,43; 0,83) u pacientů, kteří měli jinou předchozí léčbu bez trastuzumabu (n = 288).

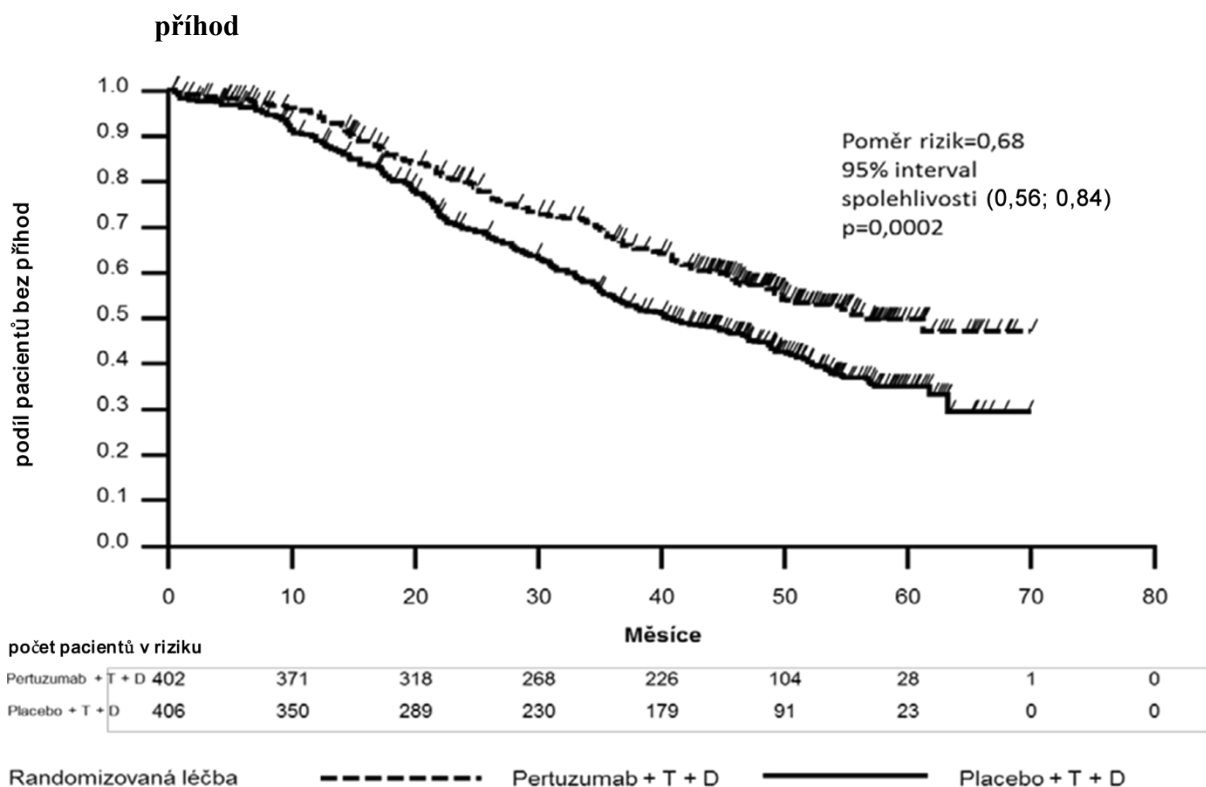
Obrázek 1 Přežití bez progresce hodnocené nezávislou IRF podle podskupin pacientů



Konečná analýza celkového přežití podmíněná počtem dosažených příhod byla provedena po úmrtí 389 pacientů (221 ve skupině léčené placebem a 168 ve skupině léčené pertuzumabem). Byl zachován statisticky významný přínos celkového přežití ve prospěch skupiny léčené pertuzumabem, pozorovaný dříve při průběžné analýze celkového přežití (provedené za jeden rok po primární analýze) (poměr rizik 0,68; $p = 0,0002$ log-rank test). Střední doba do úmrtí byla 40,8 měsíců ve skupině léčené placebem a 56,5 měsíců ve skupině léčené pertuzumabem (viz tabulka 3, obrázek 2).

Deskriptivní analýza celkového přežití provedená na konci studie po úmrtí 515 pacientů (280 ve skupině léčené placebem a 235 ve skupině léčené pertuzumabem) ukázala, že statisticky významný přínos celkového přežití ve prospěch skupiny léčené pertuzumabem byl zachován v průběhu času při mediánu následného sledování 99 měsíců (HR 0,69; $p < 0,0001$ log-rank test; medián doby do úmrtí byl 40,8 měsíce [skupina léčená placebem] oproti 57,1 měsíce [skupina léčená pertuzumabem]). Odhadované hodnoty přežití po 8 letech byly 37 % ve skupině léčené pertuzumabem a 23 % ve skupině léčené placebem.

Obrázek 2 Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití podmíněného počtem dosažených



Pla = placebo; Ptz = pertuzumab; T = trastuzumab (Herceptin); D = docetaxel

Mezi dvěma léčebnými skupinami nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly v kvalitě života související se zdravím, která byla hodnocena pomocí skóre FACT-B TOI-PFB.

Další informace z podpůrných klinických studií

BO17929 – jednoramenná studie u metastazujícího karcinomu prsu

BO17929 byla nerandomizovaná studie fáze II u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu, jejichž nádory progredovaly v průběhu léčby trastuzumabem. Léčba pertuzumabem a trastuzumabem vedla k výskytu odpovědi 24,2 %, a dalších 25,8 % pacientů zaznamenalo stabilizaci onemocnění trvajících alespoň 6 měsíců, což ukazuje, že pertuzumab je aktivní po progresi na trastuzumabu.

Časný karcinom prsu

Neoadjuvantní léčba

Při neoadjuvantní léčbě jsou lokálně pokročilé nebo inflamatorní karcinomy prsu považovány za vysoce rizikové bez ohledu na stav hormonálních receptorů. Při hodnocení rizika u časného karcinomu prsu je nutno brát v úvahu velikost nádoru, stupeň, stav hormonálních receptorů a metastázy v mizních uzlinách.

Indikace v neoadjuvantní léčbě karcinomu prsu je založena na prokázání zlepšení míry patologické úplné odpovědi a tendenci ke zlepšení přežití bez známek onemocnění, které však nestanoví ani přesně neměří přínos z hlediska dlouhodobých výsledků, jako je celkové přežití nebo přežití bez známek onemocnění.

NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE (WO20697) je multicentrická mezinárodní randomizovaná kontrolovaná studie fáze II s pertuzumabem, která byla provedena u 417 dospělých pacientek s nově zjištěným časným, nflamatorním nebo lokálně pokročilým HER2-pozitivním karcinomem prsu (T2-4d; primární nádor >

2 cm v průměru), které dosud nebyly léčeny trastuzumabem, chemoterapií nebo radioterapií. Pacientky s metastázami, bilaterálním karcinomem prsu, klinicky významnými kardiálními rizikovými faktory (viz bod 4.4) nebo ejekční frakcí levé komory < 55 % nebyly zařazeny. Většina pacientek byla mladší 65 let.

Pacientky byly randomizovány k předoperační léčbě 4 cykly jedním z následujících neoadjuvantních režimů:

- Trastuzumab plus docetaxel
- Pertuzumab plus trastuzumab a docetaxel
- Pertuzumab plus trastuzumab
- Pertuzumab plus docetaxel.

Randomizace byla stratifikována podle typu karcinomu prsu (operabilní, lokálně pokročilý nebo inflamatorní) a dle ER nebo PgR positivity.

Pertuzumab byl podáván intravenózně v úvodní dávce 840 mg, následně v dávce 420 mg každé tři týdny. Trastuzumab byl podáván intravenózně v úvodní dávce 8 mg/kg, následně v dávce 6 mg/kg každé tři týdny. Docetaxel byl podáván intravenózně v úvodní dávce 75 mg/m², následně v dávce 75 mg/m² nebo 100 mg/m² (pokud byl tolerován) každé tři týdny. Po operaci všechny pacientky dostávaly intravenózně 3 cykly 5-fluoruracilu (600 mg/m²), epirubicinu (90 mg/m²), cyklofosfamidu (600 mg/m²) (FEC) každé tři týdny, a trastuzumab byl podáván intravenózně každé tři týdny až do dokončení jednorozční léčby. Pacientkám, které dostávaly před operací pouze pertuzumab plus trastuzumab, byly následně po operaci podány FEC i docetaxel.

Primárním cílovým parametrem ve studii byl výskyt úplné patologické odpovědi (pathological complete response - pCR) v prsu (ypT0/is). Sekundárními cílovými parametry byly výskyt klinické odpovědi, výskyt konzervativních operací prsu (jen při nádoru T2-3), přežití bez známek onemocnění (disease-free survival - DFS) a přežití bez progresu (PFS). Další explorativní hodnocení míry pCR zahrnovalo stav lymfatických uzlin (ypT0/isN0 a ypT0N0).

Demografické charakteristiky byly dobře vyváženy (střední věk byl 49-50 let, většina byla běloši (71 %)) a všechny pacientky byly ženy. Celkově mělo 7 % pacientek inflamatorní karcinom prsu, 32 % lokálně pokročilý karcinom prsu a 61 % operabilní karcinom prsu. Přibližně polovina pacientek v každé léčebné skupině měla onemocnění pozitivní na hormonální receptory (definované jako ER pozitivní a/nebo PgR pozitivní).

Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 4. U pacientek léčených pertuzumabem plus trastuzumabem a docetaxelem bylo pozorováno statisticky významné zlepšení výskytu pCR (ypT0/is) ve srovnání s pacientkami, které dostávaly trastuzumab a docetaxel (45,8 % versus 29,0 %, p = 0,0141). Byly pozorovány podobné výsledky nezávisle na definici pCR. Rozdíl v míře pCR se považuje za pravděpodobně promítnutý do klinicky významného rozdílu v dlouhodobých výsledcích, a je podpořen pozitivními trendy v přežití bez progresu (HR 0,69; 95% interval spolehlivosti 0,34; 1,40) a přežití bez známek onemocnění (HR 0,60; 95% interval spolehlivosti 0,28; 1,27).

Výskyt pCR a velikost benefitu při léčbě pertuzumabem (pertuzumab plus trastuzumab a docetaxel v porovnání s pacientkami užívajícími trastuzumab a docetaxel) byly nižší v podskupině pacientek s nádory pozitivními na hormonální receptory (rozdíl 6 % u pCR v prsu) než u pacientek s nádory negativními na hormonální receptory (rozdíl 26,4 % u pCR v prsu). Výskyt pCR byl podobný u pacientek s operabilním onemocněním ve srovnání s onemocněním lokálně pokročilým. Pacientek s inflamatorním karcinomem bylo příliš málo na to, aby bylo možno učinit jasné závěry, avšak výskyt pCR byl vyšší u pacientek, které dostaly pertuzumab plus trastuzumab a docetaxel.

TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA je multicentrická randomizovaná klinická studie fáze II provedená u 225 dospělých pacientek (žen) s HER2-pozitivním lokálně pokročilým, operabilním nebo inflamatorním karcinomem

prsu (T2-4d; primární nádor >2 cm v průměru), které dosud nebyly léčeny trastuzumabem, chemoterapií nebo radioterapií. Nebyly zařazeny pacientky s metastázami, bilaterálním karcinomem prsu, klinicky významnými kardiálními rizikovými faktory (viz bod 4.4) nebo s ejekční frakcí levé komory (LVEF) <55 %. Většina pacientek byla mladší než 65 let. Pacientky byly randomizovány k předoperační léčbě jedním ze tří neoadjuvantních režimů:

- 3 cykly režimu FEC následované 3 cykly docetaxelu, vše souběžně s pertuzumabem a trastuzumabem
- 3 cykly režimu FEC samotného následované 3 cykly docetaxelu podaného souběžně s pertuzumabem a trastuzumabem
- 6 cyklů režimu TCH v kombinaci s pertuzumabem.

Randomizace byla stratifikována dle typu nádoru prsu (operabilní, lokálně pokročilý nebo inflamatorní) a positivity ER a/nebo PgR.

Pertuzumab byl podáván intravenózně v úvodní dávce 840 mg, následně v dávce 420 mg každé 3 týdny. Trastuzumab byl podáván v úvodní dávce 8 mg/kg, následně v dávce 6 mg/kg každé 3 týdny. Režim FEC (5-fluoruracil [500 mg/m²], epirubicin [100 mg/m²], cyklofosamid [600 mg/m²]) byl podáván intravenózně každé 3 týdny ve 3 cyklech. Docetaxel byl podáván v úvodní dávce 75 mg/m² v intravenózní infuzi každé 3 týdny, s možností zvýšení dávky na 100 mg/m² dle rozhodnutí zkoušejícího, pokud byla úvodní dávka dobře snášena. Avšak ve skupině léčené pertuzumabem v kombinaci s režimem TCH byly podávány docetaxel intravenózně v dávce 75 mg/m² (zvýšení dávky nebylo povoleno) a karboplatina (AUC 6) intravenózně každé 3 týdny. Po operaci dostávaly všechny pacientky trastuzumab do celkové délky léčby 1 rok.

Primárním cílovým parametrem bylo hodnocení kardiální bezpečnosti v neoadjuvantní části studie. Sekundárními cílovými parametry byl výskyt úplné patologické odpovědi (pCR) v prsu (ypT0/is), přežití bez známek onemocnění (DFS), přežití bez progresu (PFS) a celkové přežití (OS).

Demografické charakteristiky byly mezi rameny dobře vyvážené (střední věk 49-50 let, většina byli běloši [77 %]) a všechny pacientky byly ženy. Celkově mělo 6 % pacientek inflamatorní karcinom prsu, 25 % lokálně pokročilý karcinom prsu a 69 % operabilní karcinom prsu. Přibližně polovina pacientek v každé léčebné skupině měla ER-pozitivní a/nebo PgR-pozitivní onemocnění.

Ve srovnání s publikovanými daty pro podobné režimy bez pertuzumabu byl ve všech třech ramenech pozorován vysoký výskyt pCR (viz tabulka 4). Byly pozorovány podobné výsledky nezávisle na použité definici pCR. Výskyt pCR byl nižší v podskupině pacientek s nádory pozitivními na hormonální receptory (rozmezí 46,2 až 50,0 %) než u pacientek s nádory negativními na hormonální receptory (rozmezí 65,0 až 83,8 %).

Výskyt pCR byl podobný u pacientek s operabilním a lokálně pokročilým onemocněním. Pacientek s inflamatorním karcinomem bylo příliš málo na to, aby bylo možno učinit jasné závěry.

Tabulka 4 NEOSPHERE (WO20697) a TRYPHAENA (BO22280): Přehled účinnosti (populace se záměrem léčit; ITT)

Parametr	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
	trastuzumab + docetaxel n=107	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel n=107	Pertuzumab + trastuzumab n=107	Pertuzumab + docetaxel n=96	Pertuzumab + trastuzumab + FEC → Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel n=73	FEC → Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel n=75	Pertuzumab + TCH n=77
Výskyt pCR v prsu (ypT0/is) n (%) [95% interval spolehlivosti] 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]

Parametr	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
	trastuzumab + docetaxel n=107	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel n=107	Pertuzumab + trastuzumab n=107	Pertuzumab + docetaxel n=96	Pertuzumab + trastuzumab + FEC → Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel n=73	FEC → Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel n=75	Pertuzumab + TCH n=77
Rozdíl ve výskytu pCR ² [95% interval spolehlivosti] ³		+16,8 % [3,5; 30,1]	-12,2 % [-23,8; -0,5]	-21,8 % [-35,1; -8,5]	NA	NA	NA
p-hodnota (se Simesovou korekcí pro CMH test) ⁴		0,0141 (vs. trastuzumab + docetaxel)	0,0198 (vs. trastuzumab + docetaxel)	0,0030 (vs. Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel)	NA	NA	NA
Výskyt pCR v prsu a lymfatické uzlině (ypT0/is N0) n (%) [95% interval spolehlivosti]	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% interval spolehlivosti]	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]
Klinická odpověď ⁵	79 (79,8 %)	89 (88,1 %)	69 (67,6 %)	65 (71,4 %)	67 (91,8 %)	71 (94,7 %)	69 (89,6 %)

FEC: 5-fluoruracil, epirubicin, cyklofosfamid; TCH: docetaxel, karboplatina a trastuzumab, CMH: Cochran– Mantel– Haenszel

1. 95% interval spolehlivosti pro jeden binomiální vzorek za použití metody dle Pearson–Cloppera.
2. Léčba pertuzumab + trastuzumab + docetaxel a pertuzumab + trastuzumab je porovnávána s režimem trastuzumab + docetaxel, zatímco režim pertuzumab + docetaxel je porovnáván s režimem pertuzumab + trastuzumab + docetaxel.
3. Přibližný 95% interval spolehlivosti pro rozdíl dvou výskytů odpovědí za použití metody dle Hauck- Andersona.
4. Hodnota p dle Cochranova-Mantelova-Haenszelova testu se Simesovou úpravou na multiplicitu.
5. Klinická odpověď reprezentuje pacienty s nejlepší celkovou odpovědí CR nebo PR v průběhu neoadjuvantního období (primární léze v prsu).

BERENICE (WO29217)

BERENICE je nerandomizovaná, otevřená, multicentrická, mezinárodní studie fáze II prováděná u 401 pacientů s HER2-positivním lokálně pokročilým, inflamatorním nebo časným karcinomem prsu (s primárními nádory > 2 cm v průměru nebo s pozitivními uzlinami).

Studie BERENICE zahrnovala dvě paralelní skupiny pacientů. Pacienti vhodní k neoadjuvantní léčbě trastuzumabem plus chemoterapií na bázi antracyklinu a taxanu byli rozděleni do dvou kohort, aby před operací dostali jeden ze dvou následujících režimů:

- Kohorta A – 4 cykly dvakrát týdně podávaného doxorubicinu a cyklofosfamidu v dose-dense režimu, a pak 4 cykly pertuzumabu v kombinaci s trastuzumabem a paklitaxelem
- Kohorta B – 4 cykly FEC, a pak 4 cykly pertuzumabu v kombinaci s trastuzumabem a docetaxelem.

Po operaci dostávali všichni pacienti pertuzumab a trastuzumab každé 3 týdny intravenózně do ukončení 1 roku léčby.

Primárním cílovým parametrem studie BERENICE je kardiální bezpečnost během neoadjuvantního léčebného období studie.

Primární cílový parametr kardiální bezpečnosti, tj. výskyt dysfunkce levé srdeční komory třídy III/IV podle klasifikace NYHA a poklesu ejekční frakce levé komory, byl v souladu s předchozími údaji neoadjuvantní léčby (viz bod 4.4 a 4.8).

Adjuvantní léčba

Při adjuvantní léčbě, na základě údajů ze studie APHINITY, jsou pacienti s HER2-pozitivním časným karcinomem prsu s vysokým rizikem rekurence definováni jako pacienti s onemocněním s pozitivními mízními uzlinami nebo negativním na hormonální receptory.

APHINITY (BO25126)

APHINITY je multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III prováděná u 4 804 pacientů s HER2-pozitivním časným karcinomem prsu po odstranění primárního nádoru před randomizací. Pacienti byli následně randomizováni do ramene s pertuzumabem nebo placebem podávanými v kombinaci s adjuvantním trastuzumabem a chemoterapií. Zkoušející lékaři zvolili pro každého pacienta jeden z následujících antracyklinových nebo neantracyklinových chemoterapeutických režimů:

- 3 nebo 4 cykly FEC nebo 5-fluoruracilu, doxorubicinu a cyklofosfamidu (FAC), následované 3 nebo 4 cykly docetaxelu nebo 12 cykly paklitaxelu jednou týdně
- 4 cykly AC nebo epirubicinu a cyklofosfamidu (EC), následované 3 nebo 4 cykly docetaxelu nebo 12 cykly paklitaxelu jednou týdně
- 6 cyklů docetaxelu v kombinaci s karboplatinou.

Pertuzumab a trastuzumab byly podávány intravenózně (viz bod 4.2) každé 3 týdny ode dne 1 prvního cyklu obsahujícího taxan po celkovou dobu 52 týdnů (až 18 cyklů) nebo do rekurence, zrušení souhlasu nebo do nezvladatelné toxicity. Byly podávány standardní dávky 5-fluoruracilu, epirubicinu, doxorubicinu, cyklofosfamidu, docetaxelu, paklitaxelu a karboplatiny.

Po absolvování chemoterapie pacienti pokračovali radioterapií a/nebo hormonální terapií podle místního klinického standardu.

Primárním cílovým parametrem studie bylo přežití bez známek invazivního onemocnění (invasive disease-free survival, IDFS) definované jako doba od randomizace do prvního výskytu ipsilaterální lokální nebo regionální rekurence invazivního karcinomu prsu, vzdálená rekurence, kontralaterální invazivní karcinom prsu nebo úmrtí z jakékoliv příčiny. Sekundárními cílovými parametry byly IDFS včetně druhého primárního nádoru jiného než karcinom prsu, celkové přežití (OS), přežití bez známek onemocnění (disease-free survival, DFS), doba do rekurence (recurrence-free interval, RFI) a doba do vzdálené rekurence (distant recurrence-free interval, DRFI).

Demograficky byla obě léčebná ramena dobře vyvážena. Medián věku byl 51 let a více než 99 % pacientů byly ženy. Většina pacientů měla onemocnění s pozitivními uzlinami (63 %) a/nebo pozitivní na hormonální receptory (64 %) a byla bělošské rasy (71 %).

Při mediánu následného sledování 45,4 měsíce studie APHINITY prokázala 19% (poměr rizik [HR] = 0,81; 95% CI 0,66; 1,00; hodnota p 0,0446) snížení rizika rekurence nebo úmrtí u pacientů randomizovaných do ramene s pertuzumabem ve srovnání s pacienty randomizovanými do ramene s placebem.

Při mediánu následného sledování 101,2 měsíců (8,4 let) při třetí průběžné analýze celkového přežití byl počet úmrtí u pacientů randomizovaných do ramene s pertuzumabem 168 úmrtí (7,0 %) ve srovnání s 202 úmrtími (8,4 %) v rameni s placebem; HR = 0,83; 95% CI [0,68; 1,02].

Tabulka 5 a obrázek 3 shrnují výsledky účinnosti ze studie APHINITY.

Tabulka 5 Celková účinnost: ITT populace

	Pertuzumab + trastuzumab + chemoterapie n = 2400	Placebo + trastuzumab + chemoterapie n = 2404
Primární cílový parametr		
Přežití bez známek invazivního onemocnění (IDFS)*		
Počet (%) pacientů s příhodou	171 (7,1 %)	210 (8,7 %)
HR [95% CI]	0,81 [0,66; 1,00]	
Hodnota p (log-rank test, stratifikace ¹)	0,0446	
3 roky bez příhody ² [95% CI]	94,1 [93,1; 95,0]	93,2 [92,2; 94,3]
Sekundární cílové parametry¹		
IDFS včetně druhého primárního nádoru jiného než karcinom prsu*		
Počet (%) pacientů s příhodou	189 (7,9 %)	230 (9,6 %)
HR [95% CI]	0,82 [0,68; 0,99]	
Hodnota p (log-rank test, stratifikace ¹)	0,0430	
3 roky bez příhody ² [95% CI]	93,5 [92,5; 94,5]	92,5 [91,4; 93,6]
Přežití bez známek onemocnění (DFS)*		
Počet (%) pacientů s příhodou	192 (8,0 %)	236 (9,8 %)
HR [95% CI]	0,81 [0,67; 0,98]	
Hodnota p (log-rank test, stratifikace ¹)	0,0327	
3 roky bez příhody ² [95% CI]	93,4 [92,4; 94,4]	92,3 [91,2; 93,4]
Celkové přežití (OS)**		
Počet (%) pacientů s příhodou	168 (7,0 %)	202 (8,4 %)
HR [95% CI]	0,83 [0,68; 1,02]	

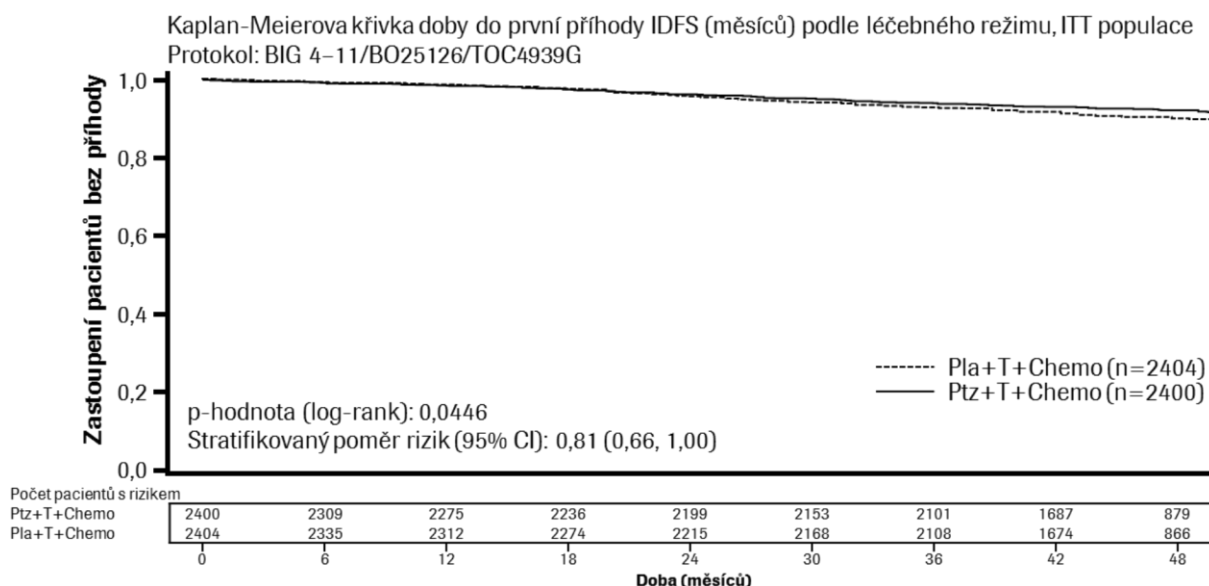
Seznam zkratk (Tabulka 5): HR - poměr rizik; CI - interval spolehlivosti

* Primární analýza přežití bez známek invazivního onemocnění, uzávěrka sběru dat ke dni 19. prosince 2016.

** Údaje ze třetí průběžné analýzy celkového přežití, uzávěrka sběru dat ke dni 10. ledna 2022.

1. Všechny analýzy byly stratifikovány podle statusu uzlin, verze protokolu, centrálního statusu hormonálních receptorů a režimu adjuvantní chemoterapie.
2. Zastoupení pacientů bez příhod během 3 let odvozené z Kaplanových-Meierových odhadů.

Obrázek 3 Kaplanova-Meierova křivka doby do invazivního onemocnění



IDFS – přežití bez známek invazivního onemocnění; CI - interval spolehlivosti; Pla - placebo; Ptz - pertuzumab; T - trastuzumab

Odhadovaná IDFS po 4 letech byla 92,3 % ve skupině s pertuzumabem ve srovnání s 90,6 % ve skupině s placebem. Medián následného sledování v době odhadu byl 45,4 měsíce.

Výsledky analýzy podskupin

V době primární analýzy byly přínosy pertuzumabu zřetelnější v podskupinách pacientů s vysokým rizikem recurence: pacienti s karcinomem s pozitivními lymfatickými uzlinami nebo negativním na hormonální receptory (viz tabulka 6).

Tabulka 6 Výsledky účinnosti v podskupinách dle stavu lymfatických uzlin a stavu hormonálních receptorů¹

Populace	Počet IDFS příhod/Celkem n (%)		Nestratifikovaný poměr rizik (HR) (95% CI)
	Pertuzumab + trastuzumab + chemoterapie	Placebo + trastuzumab + chemoterapie	
Stav lymfatických uzlin			
Pozitivní	139/1503 (9,2 %)	181/1502 (12,1 %)	0,77 (0,62; 0,96)
Negativní	32/897 (3,6 %)	29/902 (3,2 %)	1,13 (0,68; 1,86)
Stav hormonálních receptorů			
Negativní	71/864 (8,2 %)	91/858 (10,6 %)	0,76 (0,56; 1,04)
Pozitivní	100/1536 (6,5 %)	119/1546 (7,7 %)	0,86 (0,66; 1,13)

¹ Analýzy u předem specifikovaných podskupin bez úpravy pro několik srovnání, proto jsou výsledky považovány za deskriptivní.

Odhady výskytu IDFS v podskupině s pozitivními uzlinami byly 92,0 % vs. 90,2 % po 3 letech, a 89,9 % vs. 86,7 % po 4 letech u pacientů s pertuzumabem, resp. u pacientů s placebem. Odhady výskytu IDFS v podskupině s negativními uzlinami byly 97,5 % vs. 98,4 % po 3 letech, a 96,2 % vs. 96,7 % po 4 letech u pacientů s pertuzumabem, resp. u pacientů s placebem. Odhady výskytu IDFS v podskupině negativní na hormonální receptory byly 92,8 % vs. 91,2 % po 3 letech, a 91,0 % vs. 88,7 % po 4 letech u pacientů s pertuzumabem, resp. u pacientů s placebem. Odhady výskytu IDFS v podskupině pozitivní na hormonální receptory byly 94,8 % vs. 94,4 % po 3 letech, a 93,0 % vs. 91,6 % po 4 letech u pacientů s pertuzumabem, resp. u pacientů s placebem.

Parametry hlášené pacientem (Patient Reported Outcomes; PRO)

Sekundární cílové parametry zahrnovaly hodnocení celkového zdravotního stavu, role a fyzických funkcí a příznaků léčby prováděné pacientem pomocí dotazníků EORTC QLQ-C30 a EORTC QLQ-BR23. V analýzách parametrů hlášených pacientem se za klinicky významný považoval rozdíl 10 bodů.

Fyzické funkce, celkový zdravotní stav a skóre průjmu pacienta vykazovaly klinicky významnou změnu během chemoterapie v obou léčebných ramenech. Průměrný pokles v době hodnocení oproti výchozí hodnotě byl pro fyzické funkce -10,7 (95% CI -11,4; -10,0) v ramenu s pertuzumabem a -10,6 (95% CI -11,4; -9,9) v ramenu s placebem; pro celkový zdravotní stav -11,2 (95% CI -12,2; -10,2) v ramenu s pertuzumabem a -10,2 (95% CI -11,1; -9,2) v ramenu s placebem. Změna příznaků průjmu se zvýšila na +22,3 (95% CI 21,0; 23,6) v ramenu s pertuzumabem vs. +9,2 (95% CI 8,2; 10,2) v ramenu s placebem.

Poté se během cílené léčby skóre fyzických funkcí a celkového zdravotního stavu v obou ramenech vrátila na výchozí hodnoty. Příznaky průjmu se vrátili na výchozí hodnotu po HER2 terapii v ramenu s pertuzumabem. Přidání pertuzumabu k trastuzumabu plus chemoterapii nemělo vliv na celkovou roli pacientů během studie.

Imunogenita

Během léčby pertuzumabem se mohou vyvinout protilátky proti pertuzumabu. Nebyla pozorována žádná zřejmá souvislost mezi vývojem protilátek a klinickou odpovědí nebo nežádoucími účinky.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s pertuzumabem u všech podskupin pediatrické populace v indikaci karcinom prsu (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Analýza populační farmakokinetiky byla provedena s údaji od 481 pacientů s různými typy pokročilých maligních tumorů, zařazených do různých klinických studií (fáze I, II a III), kteří dostali pertuzumab v monoterapii nebo v kombinaci v dávkách pohybujících se od 2 do 25 mg/kg podávaných každé 3 týdny v intravenózní infuzi trvající 30 až 60 minut.

Absorpce

Pertuzumab se podává v intravenózní infuzi.

Distribuce

Ve všech klinických studiích byl u typického pacienta distribuční objem centrálního kompartmentu (V_c) 3,11 litru a periferního kompartmentu (V_p) 2,46 litru.

Biotransformace

Metabolismus pertuzumabu nebyl přímo studován. Protilátky jsou odstraňovány hlavně katabolicky.

Eliminace

Střední clearance pertuzumabu byla 0,235 litru/den a střední poločas byl 18 dní.

Linearita/nelinearita

Pertuzumab vykázal v rozsahu doporučených dávek lineární farmakokinetiku.

Starší pacienti

Na základě analýzy populační farmakokinetiky nebyl pozorován významný rozdíl ve farmakokinetice pertuzumabu mezi pacienty ve věku < 65 let (n=306) a pacienty ve věku ≥ 65 let (n=175).

Porucha funkce ledvin

S pertuzumabem nebyla provedena žádná studie u poruchy funkce ledvin. Na základě výsledků analýzy populační farmakokinetiky byla expozice pertuzumabu u pacientů s lehkou (clearance kreatininu 60 až 90 ml/min, n=200) a středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30 až 60 ml/min, n=71) podobná jako u pacientů s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu vyšší než 90 ml/min, n=200). Nebyl pozorován žádný vztah mezi clearance kreatininu a expozicí pertuzumabu při rozsahu pozorovaných hodnot clearance kreatininu (27 až 244 ml/min).

Jiné zvláštní populace

Na základě analýzy populační farmakokinetiky se nepředpokládají žádné rozdíly ve farmakokinetice v závislosti na věku, pohlaví a etniku (Japonci versus ne-Japonci). Nejvýznamnějšími proměnnými

ovlivňujícími clearance byly hladina albuminu před léčbou a tělesná hmotnost bez tuku. Clearance klesala u pacientů s vyšší koncentrací albuminu před léčbou a stoupala u pacientů s vyšší tělesnou hmotností bez tuku. Analýza senzitivity provedená při doporučeném dávkování a režimu podávání pertuzumabu však ukázala, že při extrémních hodnotách těchto dvou proměnných nedošlo k významnému ovlivnění schopnosti dosáhnout cílových koncentrací v rovnovážném stavu, jak byly identifikovány v preklinických modelech xenotransplantátů nádorů. Není tedy nutné upravovat dávkování pertuzumabu s ohledem na tyto proměnné.

Farmakokinetické výsledky pertuzumabu ve studiích NEOSPHERE a APHINITY byly ve shodě s predikcemi z předchozího farmakokinetického populačního modelu. U pacientů s časným karcinomem prsu nebyly zjištěny žádné rozdíly ve farmakokinetice pertuzumabu ve srovnání s pacienty s metastazujícím karcinomem prsu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U zvířat nebyly provedeny studie specificky hodnotící vliv pertuzumabu na fertilitu. Nelze učinit definitivní závěry o nežádoucích účincích na samčí reprodukční orgány u makaků jávských ve studiích toxicity po opakovaném podávání.

Studie reprodukční toxicity byly provedeny u březích samic makaků jávských (v 19. až 50. dnu březosti) při úvodní dávce 30 až 150 mg/kg následované dávkou 10 až 100 mg/kg dvakrát týdně. Toto dávkování vedlo ke klinicky relevantní expozici 2,5- až 20krát vyšší než při doporučeném dávkování u člověka, na základě C_{max} . Intravenózní podávání pertuzumabu od 19. do 50. dne březosti (období organogeneze) bylo embryotoxické, incidence úmrtí embrya/plodu mezi 25. a 70. dnem březosti se zvyšovala v závislosti na dávce. Incidence ztráty embrya/plodu byla 33, 50 a 85 % u březích opičích samic, kterým byl podáván dvakrát týdně pertuzumab v dávkách 10, 30 a 100 mg/kg (2,5 až 20krát vyšší než je doporučené dávkování u člověka, na základě C_{max}). Při císařském řezu 100. den březosti byly nalezeny ve všech skupinách dle dávky pertuzumabu oligohydramnion, nižší relativní hmotnost plic a ledvin a mikroskopické známky hypoplazie ledvin odpovídající opožděnému vývoji ledvin. Kromě toho byly rovněž zaznamenány v souvislosti s restrikcí růstu plodu při oligohydramnionu hypoplazie plic (1 ze 6 při dávce 30 mg/kg a 1 ze 2 při dávce 100 mg/kg), defekty septa srdečních komor (1 ze 6 při dávce 30 mg/kg), zeslabení stěny srdečních komor (1 ze 2 při dávce 100 mg/kg) a menší defekty skeletu (externí - 3 ze 6 při dávce 30 mg/kg). Ve všech léčených skupinách byla 100. den březosti hlášena expozice pertuzumabu u potomků na úrovni 29% až 40% hladiny v séru matky.

Makakové jávští celkově dobře snášeli intravenózní podávání pertuzumabu jednou týdně v dávkách až 150 mg/kg. Při dávkách 15 mg/kg a vyšších byl zaznamenán občasný mírný průjem související s léčbou. U podskupiny opic vedlo chronické dávkování (7 až 26 týdenních dávek) k epizodám závažného sekrečního průjmu. Průjem byl zvládnut (s výjimkou eutanazie u jednoho zvířete při dávkování 50 mg/kg) podpůrnou léčbou včetně intravenózního doplňování tekutin.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Sorbitol (E 420)
Polysorbát 20 (E 432)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

K naředění pertuzumabu nesmí být používán roztok glukózy (5%), protože pertuzumab je v takovém roztoku chemicky a fyzikálně nestabilní.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky.

Naředěný roztok

Po naředění byla chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím prokázána na dobu 48 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, následovaná 24 hodinami při teplotě 30 °C, pokud je přípravek chráněn před světlem.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička (borosilikátové sklo třídy I) se zátkou (chlorbutylová pryž), obsahující 14 ml roztoku.

Balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pertuzumab neobsahuje žádnou protimikrobní přísadu. Při přípravě infuzního roztoku proto musí být zajištěna sterilita a přípravu musí provádět zdravotnický pracovník.

Pertuzumab je určen pouze k jednorázovému použití.

Injekční lahvička se nesmí protřepávat. Čtrnáct (14) ml koncentráту pertuzumabu pro infuzní roztok se natáhne pomocí sterilní jehly a injekční stříkačky z injekční lahvičky a naředí se v infuzním vaku z PVC nebo non-PVC polyolefinu o obsahu 250 ml infuzního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Po naředění má jeden ml roztoku obsahovat přibližně 3,02 mg pertuzumabu (840 mg/278 ml) pro úvodní dávku, kdy jsou zapotřebí dvě injekční lahvičky, a přibližně 1,59 mg pertuzumabu (420 mg/264 ml) pro udržovací dávku, kdy je zapotřebí jedna injekční lahvička.

Pro promíchání roztoku má být vak zvolna převrácen, aby se zabránilo napěnění.

Léčivé přípravky pro parenterální podání je nutno před podáním vizuálně zkontrolovat na přítomnost částic a změnu barvy. Pokud jsou pozorovány částice nebo změna barvy, roztok se nesmí použít. Jakmile je infuze připravena, musí být podána okamžitě (viz bod 6.3).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Pertuzumab je kompatibilní s vaky z polyvinylchloridu (PVC) nebo non-PVC polyolefinu včetně polyetyleny.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/2008/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. dubna 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)
-

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABIČKA**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Poherdy 420 mg koncentrát pro infuzní roztok
pertuzumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička se 14 ml obsahuje 420 mg pertuzumabu o koncentraci 30 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Sorbitol
Polysorbát 20
Voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
420 mg/14 ml
1 x 14 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění.
Neprotřepávejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pacientům s vrozenou nesnášenlivostí fruktózy (HFI) nesmí být tento přípravek podáván z důvodu obsahu sorbitolu. Další informace naleznete v příbalové informaci.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH
PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/2008/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Poherdy 420 mg sterilní koncentrát
pertuzumab
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

420 mg/14 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Poherdy 420 mg koncentrát pro infuzní roztok

pertuzumab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám tento přípravek začne být podáván, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Poherdy a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Poherdy podán
3. Jak je přípravek Poherdy podáván
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Poherdy uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Poherdy a k čemu se používá

Přípravek Poherdy obsahuje léčivou látku pertuzumab a používá se k léčbě dospělých pacientů s rakovinou prsu (karcinomem prsu), pokud:

- bylo zjištěno, že se jedná o „HER2-pozitivní“ formu rakoviny prsu –lékař Vám na to provede test
- se nádor rozšířil (metastazoval) do jiných částí těla, např. do plic nebo jater, a nebyl dříve léčen protinádorovými léky (chemoterapií) nebo jinými léky, které se vážou na HER2, nebo se po předchozí léčbě nádor v prsu znovu objevil
- nádor není rozšířen do jiných částí těla a léčba je podána před operací (léčba před operací se nazývá neoadjuvantní léčba)
- nádor není rozšířen do jiných částí těla a léčba bude podána po operaci (léčba po operaci se nazývá adjuvantní léčba).

Kromě přípravku Poherdy budete dostávat rovněž trastuzumab a protinádorové léky (tzv. chemoterapie). Informace o těchto lécích jsou obsaženy v samostatných příbalových informacích. Požádejte svého lékaře nebo zdravotní sestru o informace o těchto dalších lécích.

Jak přípravek Poherdy působí

Přípravek Poherdy je typ léku, který se nazývá „monoklonální protilátka“, která se váže na specifické cíle v těle a na nádorových buňkách.

Přípravek Poherdy rozpoznává a váže se na cíl nazývaný „receptor 2 lidského epidermálního růstového faktoru“ (HER2). HER2 je ve větším množství přítomen na povrchu některých nádorových buněk, kde stimuluje jejich růst. Když se přípravek Poherdy naváže na HER2 nádorových buněk, může zpomalit nebo zastavit jejich růst nebo je zahubit.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Poherdy podán

Přípravek Poherdy Vám nesmí být podán

- jestliže jste alergický(á) na pertuzumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Pokud máte vrozenou nesnášenlivost (intoleranci) fruktózy (HFI), což je poměrně vzácné genetické onemocnění, při kterém se nevytváří enzym potřebný k rozkladu fruktózy.

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se před zahájením léčby přípravkem Poherdy se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Upozornění a opatření

Léčba přípravkem Poherdy může ovlivnit činnost srdce. Před použitím přípravku Poherdy se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou:

- Jestliže jste někdy měl(a) problémy se srdcem (jako jsou srdeční selhání, léčba pro závažný nepravidelný srdeční rytmus, nekontrolovaný vysoký krevní tlak, nedávno prodělaná srdeční příhoda). Činnost srdce bude kontrolována před léčbou i během léčby pertuzumabem a lékař Vám provede testy, aby zkontroloval, zda srdce pracuje správně.
- Jestliže jste měl(a) problémy se srdcem kdykoli v průběhu předchozí léčby trastuzumabem.
- Jestliže jste byl(a) někdy dříve léčen(a) protinádorovým lékem ze skupiny nazývané antracykliny, např. doxorubicinem nebo epirubicinem – tyto léky mohou poškodit srdeční sval a zvýšit tak riziko problémů se srdcem při léčbě pertuzumabem.

Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného (nebo pokud si nejste jistý/á), poraďte se před zahájením léčby pertuzumabem se svým lékařem nebo zdravotní sestrou. Další informace o známkách problémů se srdcem, které je nutno sledovat, jsou uvedeny v bodě 4 „Závažné nežádoucí účinky“.

Reakce na infuzi

Může dojít k reakci na infuzi, alergické nebo anafylaktické (závažnější alergické) reakci. Lékař nebo zdravotní sestra Vás budou sledovat pro možnost výskytu nežádoucích účinků během infuze a po dobu 30 až 60 minut po jejím ukončení. V případě jakékoli závažné reakce může lékař léčbu pertuzumabem ukončit. Ve velmi vzácných případech došlo k úmrtí pacientů z důvodu anafylaktických reakcí v průběhu infuze pertuzumabu. Další informace o reakcích na infuzi, které je nutno sledovat během infuze a po jejím ukončení, jsou uvedeny v bodě 4 „Závažné nežádoucí účinky“.

Febrilní neutropenie (nízký počet bílých krvinek a horečka)

Pokud je pertuzumab podáván s jinými protinádorovými léky (trastuzumab a chemoterapie), může dojít k poklesu počtu bílých krvinek a vzniku horečky (vzestupu tělesné teploty). Pokud máte zánět trávicího ústrojí (např. zánět sliznice dutiny ústní nebo průjem), může být rozvoj tohoto nežádoucího účinku pravděpodobnější.

Průjem

Léčba pertuzumabem může způsobit těžký průjem. Starší pacienti (≥ 65 let) mají vyšší riziko průjmu než mladší pacienti (< 65 let). Průjem je stav, kdy tělo produkuje více vodnaté stolice, než je obvyklé. Pokud se u Vás během užívání protinádorové léčby vyskytne těžký průjem, může lékař zahájit léčbu průjmu a přerušit léčbu pertuzumabem, dokud nebude průjem pod kontrolou.

Použití u dětí a dospívajících

Pertuzumab se nemá podávat pacientům mladším 18 let, protože nejsou k dispozici žádné informace, jak přípravek účinkuje u této věkové skupiny.

Použití u starších pacientů

Pacienti ve věku nad 65 let, kteří jsou léčeni pertuzumabem, častěji zaznamenali nežádoucí účinky, jako jsou snížená chuť k jídlu, snížený počet červených krvinek, úbytek tělesné hmotnosti, pocit únavy, ztráta nebo změna chuti, slabost, necitlivost, brnění nebo mravenčení postihující především chodidla a nohy a průjem, než pacienti mladší 65 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Poherdy

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, pokud se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než zahájíte léčbu. Budou Vás informovat o přínosech a rizicích pro Vás a Vaše dítě, pokud byste byla léčena pertuzumabem během těhotenství.

- Ihned informujte svého lékaře, pokud otěhotníte během léčby pertuzumabem nebo do 6 měsíců po ukončení léčby.
- Zeptejte se svého lékaře, zda můžete kojít během léčby pertuzumabem nebo po jejím ukončení.

Pertuzumab může poškodit nenarozené dítě. Během léčby pertuzumabem a 6 měsíců po jejím ukončení je třeba používat účinnou antikoncepci. Poradte se se svým lékařem, jaká antikoncepce je pro Vás nejvhodnější.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pertuzumab může mít malý vliv na Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Jestliže se však u Vás projeví jakákoli závrať, reakce na infuzi, alergická nebo anafylaktická reakce, vyčkejte až do jejího odeznění, než budete řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Poherdy obsahuje sodík

Přípravek Poherdy obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Než Vám však bude přípravek Poherdy podán, je zředěn infuzním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Pokud držíte dietu s nízkým obsahem soli, poraďte se se svým lékařem.

Přípravek Poherdy obsahuje sorbitol

Sorbitol je zdrojem fruktózy. Pokud máte vrozenou nesnášenlivost fruktózy (HFI), což je vzácné genetické onemocnění, nesmí Vám být tento přípravek podán. Pacienti s HFI nejsou schopni fruktózu rozložit, což může způsobit závažné nežádoucí účinky.

Pokud máte HFI, musíte o tom před podáním tohoto léku informovat svého lékaře.

Přípravek Poherdy obsahuje polysorbát

Tento přípravek obsahuje 0,2 mg polysorbátu 20 v jednom ml, což odpovídá 2,8 mg v jedné injekční lahvičce. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak je přípravek Poherdy podáván

Způsob podání přípravku

Přípravek Poherdy Vám lékař nebo zdravotní sestra podá v nemocnici nebo na klinice.

- Podává se formou kapací infuze do žíly (intravenózní infuze) jednou za tři týdny.
- Množství podaného léku a trvání infuze je různé při prvním podání a při dalším podání.
- Počet infuzí, které dostanete, závisí na tom, jak budete reagovat na léčbu a zda Vám je léčba podávána před operací (neoadjuvantní léčba) nebo po operaci (adjuvantní léčba) nebo k léčbě onemocnění, které se rozšířilo.
- Pertuzumab se podává v kombinaci s dalšími protinádorovými léky (trastuzumab a chemoterapie).

Při první infuzi:

- Bude Vám podáno 840 mg pertuzumabu v průběhu 60 minut. Lékař nebo zdravotní sestra Vás budou sledovat pro případ nežádoucích účinků během infuze a po dobu 60 minut po jejím ukončení.
- Bude Vám podán rovněž trastuzumab a chemoterapie.

Při všech dalších infuzích, pokud první infuze byla dobře snášena:

- Bude Vám podáno 420 mg pertuzumabu v průběhu 30 až 60 minut. Lékař nebo zdravotní sestra Vás budou sledovat pro případ nežádoucích účinků během infuze a po dobu 30 až 60 minut po jejím ukončení.
- Bude Vám podán rovněž trastuzumab a chemoterapie.

Prosím, přečtěte si další informace o dávkování trastuzumabu a chemoterapie (rovněž jejich podání může způsobit nežádoucí účinky) v příbalové informaci těchto přípravků. Máte-li otázky týkající se těchto přípravků, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Poherdy

Pokud zapomenete nebo vynecháte návštěvu lékaře, abyste dostal(a) pertuzumab, domluvte si co nejdříve nový termín. Pokud uběhlo od Vaší poslední návštěvy 6 týdnů nebo více, bude Vám podána vyšší dávka 840 mg pertuzumabu.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Poherdy

Neukončujte léčbu tímto přípravkem bez předchozí domluvy s lékařem. Je důležité, abyste dostal(a) všechny infuze, které Vám byly doporučeny.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Informujte okamžitě lékaře nebo zdravotní sestru, pokud zaznamenáte jakýkoli z níže uvedených nežádoucích účinků:

- Velmi těžký nebo trvalý průjem (7 nebo více stolic denně).

- Snížení počtu nebo nízký počet bílých krvinek (prokázané krevním testem) s horečkou nebo bez horečky, který může zvyšovat riziko infekce.
- Reakce na infuzi s příznaky, které mohou být mírné nebo závažnější a mohou zahrnovat pocit na zvracení (nauzeu), horečku, třesavku, pocit únavy, bolest hlavy, ztrátu chuti k jídlu, bolest kloubů a svalů a návaly horka.
- Alergické a anafylaktické (závažnější alergické) reakce s příznaky, které mohou zahrnovat otok obličeje a hrdla s dýchacími obtížemi. Ve velmi vzácných případech došlo k úmrtí pacientů z důvodu anafylaktických reakcí v průběhu infuze pertuzumabu.
- Problémy se srdcem (srdeční selhání) s příznaky, které mohou zahrnovat kašel, dušnost a otoky (zadržování tekutin) nohou nebo rukou.
- Syndrom nádorového rozpadu (stav, ke kterému může dojít při rychlém zániku nádorových buněk, způsobující změny krevní hladiny minerálů a metabolitů, které lze prokázat krevním testem). Příznaky mohou zahrnovat ledvinové problémy (slabost, dušnost, únava a zmatenost), srdeční problémy (kmitání srdečního svalu při zrychlení nebo zpomalení srdečního tepu), epileptické záchvaty, zvracení nebo průjem, a brnění v ústech, rukou nebo chodidlech.

Informujte okamžitě lékaře nebo zdravotní sestru, pokud zaznamenáte jakýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků.

Další nežádoucí účinky zahrnují:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- Průjem
- Ztráta vlasů
- Pocit na zvracení nebo zvracení
- Pocit únavy
- Vyrážka
- Zánět zažívacího ústrojí (např. zánět sliznice dutiny ústní)
- Pokles počtu červených krvinek – zjišťuje se vyšetřením krve
- Bolest kloubů nebo svalů, svalová slabost
- Zácpa
- Menší chuť k jídlu
- Ztráta nebo změna vnímání chuti
- Horečka
- Otoky kotníků nebo jiných částí těla v důsledku zadržování nadměrného množství vody v těle
- Nespavost
- Návaly horka
- Pocity slabosti, necitlivosti, brnění nebo mravenčení postihující především chodidla a nohy
- Krvácení z nosu
- Kašel
- Pálení žáhy
- Suchá, svědivá kůže nebo kůže podobná akné
- Problémy s nehty
- Bolest v hrdle, zarudnutí, bolavý nos nebo příznaky rýmy, příznaky podobné chřipce a horečka
- Zvýšené slzení
- Horečka spojená s nebezpečně nízkými hladinami jednoho typu bílých krvinek (neutrofilů)
- Bolest v těle, rukou, nohou, bolest břicha
- Dušnost
- Pocit závratě

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- Pocit necitlivosti, mravenčení nebo brnění v nohou nebo rukou; ostrá bodavá, pulzující, mrazivá nebo pálivá bolest; pocit bolesti z něčeho, co by nemělo být bolestivé, jako je lehký dotek; snížená schopnost vnímat změny tepla nebo chladu; ztráta rovnováhy nebo koordinace
- Zánět nehtového lůžka v místě spojení nehtu a kůže

- Infekce ucha, nosu nebo hrdla
- Stav, při kterých správně nepracuje levá srdeční komora, s příznaky nebo bez příznaků

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- Hrudní příznaky, jako je suchý kašel nebo dušnost (možné známky intersticiálního plicního onemocnění, stavu, kdy jsou poškozeny tkáně kolem plicních sklípků)
- Tekutina v okolí plic způsobující obtíže s dýcháním

Pokud zaznamenáte jakýkoli z výše uvedených příznaků po ukončení léčby pertuzumabem, promluvte si ihned se svým lékařem a informujte jej, že jste byl(a) dříve léčen(a) pertuzumabem.

Některé nežádoucí účinky, které budete pozorovat, mohou souviset s rakovinou prsu. Pokud jste léčen(a) pertuzumabem v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií, mohou některé nežádoucí účinky rovněž souviset s těmito přípravky.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Poherdy uchovávat

Přípravek Poherdy je uchováván zdravotnickými pracovníky v nemocnici nebo na klinice. Pokyny pro uchovávání jsou následující:

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „EXP“.
- Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
- Chraňte před mrazem.
- Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete pevných částic v tekutině nebo má tekutina nesprávnou barvu (podívejte se, prosím, do bodu 6).
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Poherdy obsahuje

- Léčivou látkou je pertuzumab. Jedna injekční lahvička obsahuje celkem 420 mg pertuzumabu o koncentraci 30 mg/ml.
- Dalšími složkami jsou histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, sorbitol (E 420, viz bod 2 „Poherdy obsahuje sorbitol“), polysorbát 20 (E 432, viz bod 2 „Poherdy obsahuje polysorbát“) a voda pro injekci.

Jak přípravek Poherdy vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Poherdy je koncentrát pro infuzní roztok. Je to čirá až slabě opalizující, bezbarvá až světle žlutá tekutina. Přípravek je dodáván ve skleněné injekční lahvičce obsahující 14 ml koncentrátu. Jedno balení obsahuje jednu injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemsko

Výrobce

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

N.V. Organon
Τηλ: + 30-216 6008607

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.