ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Perjeta 420 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka koncentratu o pojemności 14 ml zawiera 420 mg pertuzumabu o stężeniu 30 mg/ml.
Po rozcieńczeniu 1 ml roztworu zawiera około 3,02 mg pertuzumabu w przypadku dawki początkowej oraz około 1,59 mg pertuzumabu w przypadku dawki podtrzymującej (patrz punkt 6.6).

Pertuzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 wytwarzanym z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA w liniach komórkowych ssaków (komórki jajnika chomika chińskiego).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda fiolka 14 ml zawiera 2,8 mg polisorbatu 20.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
Przezroczysty do lekko opalizującego bezbarwny do bladożółtego płyn.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak piersi we wczesnym stadium
Produkt leczniczy Perjeta jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w:

- leczeniu neoadjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi, miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy (patrz punkt 5.1);
- leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wczesnym stadium z wysokim ryzykiem wznowy (patrz punkt 5.1).

Rak piersi z przerzutami
Produkt leczniczy Perjeta jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem u dorosłych pacjentów chorych na HER2-dodatniego raka piersi z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli leczeni wcześniej za pomocą terapii przeciw-HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Perjeta powinno być rozpoczynane tylko pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Produkt leczniczy Perjeta powinien być podawany przez personel medyczny przygotowany do wdrożenia odpowiedniego postępowania na wypadek reakcji anafilaktycznej oraz w warunkach umożliwiających natychmiastowy dostęp do urządzeń do resuscytacji.

Dawkowanie

Produkt leczniczy Perjeta może być stosowany tylko u pacjentów z HER2-dodatnim statusem guza, określonym jako wynik 3+ w przypadku metody immunohistochemicznej (IHC) i (lub) wskaźnik ≥ 2,0 w przypadku hybrydyzacji *in situ* (ISH), oznaczonym za pomocą zwalidowanego testu.

Aby zapewnić otrzymanie dokładnych i odtwarzalnych wyników testu należy go przeprowadzić w specjalistycznym laboratorium, które zapewnia walidację stosowanych metod analitycznych. Pełna instrukcja wykonania testów i interpretacji wyników znajduje się w ulotkach informacyjnych zwalidowanych testów, stosowanych do oznaczania HER2.

Zalecana początkowa dawka nasycająca pertuzumabu wynosi 840 mg podawanych w 60-minutowym wlewie dożylnym, po którym co 3 tygodnie podaje się dawkę podtrzymującą 420 mg przez 30 do 60 minut. Zaleca się obserwację pacjenta przez 30-60 minut po zakończeniu każdej infuzji produktu leczniczego Perjeta. Okres obserwacji powinien być zakończony przed każdą następującą po nim infuzją trastuzumabu lub chemioterapią (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy Perjeta i trastuzumab należy podawać sekwencyjnie i nie należy ich mieszać w tym samym worku infuzyjnym. Produkt leczniczy Perjeta i trastuzumab mogą być podawane w dowolnej kolejności. Gdy trastuzumab jest podawany razem z produktem leczniczym Perjeta zaleca się, by postępować według schematu dawkowania raz na 3 tygodnie w przypadku trastuzumabu podawanego:

- we wlewie dożylnym w początkowej dawce nasycającej trastuzumabu wynoszącej 8 mg/kg mc., po którym co 3 tygodnie podawana jest dawka podtrzymująca 6 mg/kg mc.
  lub
- w stałej dawce trastuzumabu w postaci wstrzyknięcia podskórnego (600 mg) podawanej co 3 tygodnie, niezależnie od masy ciała pacjenta.

U pacjentów przyjmujących taksan, produkt leczniczy Perjeta i trastuzumab należy podawać przed taksanem.

W przypadku podawania z produktem leczniczym Perjeta, leczenie docetakselem można rozpocząć od dawki 75 mg/m^2 pc., a następnie dawkę tę zwiększyć do 100 mg/m^2 pc., w zależności od wybranego schematu dawkowania i tolerowania dawki początkowej. Alternatywnie, docetaksel może być podawany w dawce 100 mg/m^2 pc. co 3 tygodnie od początku leczenia, również w zależności od wybranego schematu dawkowania. W przypadku stosowania schematu opartego na karboplatynie zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m^2 pc. przez cały czas trwania leczenia (bez zwiększania dawki). Podczas podawania z produktem leczniczym Perjeta w terapii adjuwantowej, zalecana dawka paklitakselu wynosi 80 mg/m^2 pc. raz w tygodniu przez 12 tygodniowych cykli.

U pacjentów otrzymujących schemat leczenia oparty na antracyklinach, produkt leczniczy Perjeta i trastuzumab należy podawać po zakończeniu podawania całego schematu opartego na antracyklinach (patrz punkt 4.4).

Rak piersi z przerzutami

Produkt leczniczy Perjeta należy podawać w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem. Leczenie produktem Perjeta i trastuzumabem można kontynuować do progresji choroby lub niepoddającej się leczeniu toksyczności, nawet, jeśli leczenie docetakselem zostało przerwane.

Rak piersi we wczesnym stadium

W leczeniu neoadjuwantowym produkt Perjeta powinien być podawany przez 3–6 cykli w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią jako część pełnego schematu leczenia wczesnego raka piersi (patrz punkt 5.1).

W leczeniu adjuwantowym produkt leczniczy Perjeta należy podawać w skojarzeniu z trastuzumabem łącznie przez jeden rok (do 18 cykli lub do nawrotu choroby, bądź do wystąpienia niepoddającej się

leczeniu toksyczności, w zależności co wystąpi pierwsze) jako część pełnego schematu leczenia wczesnego raka piersi oraz niezależnie od czasu leczenia chirurgicznego. Leczenie powinno obejmować standardową chemioterapię opartą na antracyklinach i (lub) taksanach. Podawanie produktu Perjeta i trastuzumabu należy rozpocząć w 1. dniu pierwszego cyklu zawierającego taksan i kontynuować nawet po zakończeniu chemioterapii.

Opóźnienie podania lub pominięcie dawki

Zalecenia dotyczące opóźnienia podania lub pominięcia dawki, patrz Tabela 1 poniżej.

Tabela 1 Zalecenia dotyczące opóźnienia podania lub pominięcia dawki

Czas między dwoma kolejnymi wlewami	Perjeta	Trastuzumab	
		dożylnie	podskórnie
< 6 tygodni	Dawkę 420 mg pertuzumabu w postaci dożylnej należy podać tak szybko, jak to możliwe. Nie należy czekać do kolejnej zaplanowanej dawki. Następnie, należy powrócić do pierwotnego harmonogramu dawkowania.	Dawkę 6 mg/kg mc. trastuzumabu w postaci dożylnej należy podać tak szybko, jak to możliwe. Nie należy czekać do kolejnej zaplanowanej dawki. Następnie, należy powrócić do pierwotnego harmonogramu dawkowania.	Stałą dawkę 600mg trastuzumabu w postaci podskórnej należy podać tak szybko, jak to możliwe. Nie należy czekać do kolejnej zaplanowanej dawki.
≥ 6 tygodni	Należy ponownie podać dawkę nasycającą 840 mg pertuzumabu w postaci dożylnej w 60-minutowym wlewie, a następnie podawać dawkę podtrzymującą 420 mg dożylnie co 3 tygodnie.	Należy ponownie podać dawkę nasycającą 8 mg/kg mc. trastuzumabu w postaci dożylnej w czasie około 90 minut, a następnie należy podawać dawkę podtrzymującą 6 mg/kg mc. dożylnie co 3 tygodnie.	

Zmiana dawki
Nie zaleca się zmniejszania dawek produktu leczniczego Perjeta lub trastuzumabu. Szczegółowe informacje dotyczące trastuzumabu, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL).

Pacjenci mogą kontynuować terapię w okresie odwracalnego zahamowania czynności szpiku, wywołanego przez chemioterapię, jednak w tym czasie należy ich uważnie obserwować w celu wykrycia ewentualnych powikłań związanych z występowaniem neutropenii. Informacje o modyfikacjach dawek docetakselu i innych chemioterapii znajdują się w odpowiednich ChPL.

W przypadku przerwania terapii trastuzumabem należy przerwać stosowanie produktu Perjeta.

Zaburzenie czynności lewej komory
Należy odstawić produkt leczniczy Perjeta i trastuzumab na co najmniej 3 tygodnie w przypadku jakichkolwiek objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na występowanie zastoinowej niewydolności serca. W przypadku potwierdzenia objawowej niewydolności serca podawanie produktu Perjeta należy przerwać (więcej informacji, patrz punkt 4.4)

Pacjenci z rakiem piersi z przerzutami

Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) przed rozpoczęciem leczenia powinna wynosić ≥ 50%. Podawanie produktu Perjeta i trastuzumabu należy wstrzymać na co najmniej 3 tygodnie w przypadku:

- spadku LVEF do poziomu poniżej 40%.
- gdy wartość LVEF na poziomie 40-45% związana jest ze spadkiem o ≥ 10% poniżej wartości sprzed leczenia.

Produkt Perjeta i trastuzumab można zacząć stosować ponownie, jeśli wartość LVEF wróciła do poziomu > 45% lub do poziomu 40-45% związanego z różnicą o < 10% poniżej wartości sprzed leczenia.

Pacjenci z rakiem piersi we wczesnym stadium

LVEF przed rozpoczęciem leczenia powinna wynosić ≥ 55% (≥ 50% po zakończeniu podawania antracyklin wchodzących w skład chemioterapii, jeśli są podawane). Podawanie produktu Perjeta i trastuzumabu należy wstrzymać na co najmniej 3 tygodnie w przypadku:

- spadku LVEF do poziomu poniżej 50% związanego ze spadkiem o ≥ 10 punktów procentowych poniżej wartości sprzed leczenia.

Podawanie produktu Perjeta i trastuzumabu można wznowić, jeśli wartość LVEF wróciła do poziomu ≥ 50% lub do różnicy wynoszącej < 10 punktów procentowych poniżej wartości sprzed leczenia.

Osoby w podeszłym wieku
Nie obserwowano ogólnych różnic w skuteczności stosowania produktu Perjeta u pacjentów w wieku ≥65 i <65 lat. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w wieku ≥ 65 lat. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania leku u pacjentów w wieku powyżej 75 lat jest. Patrz punkt 4.8 w celu oceny bezpieczeństawa stosowania produktu leczniczego Perjeta u osób w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek
Nie jest konieczne dostosowanie dawki pertuzumabu u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Ze względu na ograniczoną liczbę danych farmakokinetycznych nie ma zaleceń, dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Perjeta u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Nie jest możliwe określenie zalecanego dawkowania.

Dzieci i młodzież
Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Perjeta u dzieci i młodzieży poniżej 18. lat. Nie ma znaczącej klinicznej potrzeby stosowania produktu leczniczego Perjeta w leczeniu raka piersi u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Perjeta podaje się w wlewie dożylnym. Produkt nie powinien być podawany we wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie. Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego Perjeta przed podaniem, patrz punkt 6.2 i 6.6.

W przypadku dawki początkowej zalecany czas wlewu wynosi 60 minut. Jeśli pierwszy wlew był dobrze tolerowany, kolejne mogą być podawane przez 30 minut do 60 minut (patrz punkt 4.4).

Reakcje na wlew
Jeśli u pacjenta wystąpi reakcja na wlew (patrz punkt 4.8), można spowolnić tempo wlewu produktu Perjeta lub przerwać podawanie. Wlew można wznowić po ustąpieniu objawów. Ustąpienie objawów może przyspieszyć leczenie polegające na podaniu tlenu, agonistów receptorów beta, leków antyhistaminowych, szybkim podaniu płynów oraz leków przeciwgorączkowych.

Reakcje nadwrażliwości/anafilaksja
Wlew należy natychmiast i na stałe przerwać, jeśli u pacjenta wystąpi reakcja stopnia 4. wg. NCI-CTCAE (anafilaksja), skurcz oskrzeli lub zespół ostrej niewydolności oddechowej (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikacja produktu

W celu poprawy identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, nazwa i numer serii produktu leczniczego stosowanego u pacjenta powinna zostać wyraźnie odnotowana.

Zaburzenie czynności lewej komory (w tym zastoinowa niewydolność serca)

Zgłaszano przypadki zmniejszenia LVEF po zastosowaniu leków blokujących aktywność HER2, w tym produktu leczniczego Perjeta. Występowanie objawowego zaburzenia czynności skurczowej lewej komory (ang. *left ventricular systolic dysfunction* – LVD [zastoinowa niewydolność serca]) było częstsze u pacjentów leczonych produktem Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w porównaniu z trastuzumabem i chemioterapią. Pacjenci, którzy otrzymali wcześniej antracykliny lub wcześniejszą radioterapię okolicy klatki piersiowej mogą podlegać większemu ryzyku spadku LVEF. Większość przypadków objawowej niewydolności serca zgłaszanych w leczeniu adjuwantowym występowała u pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię opartą na antracyklinach (patrz punkt 4.8).

Nie badano produktu leczniczego Perjeta u pacjentów, u których: wartość LVEF przed leczeniem była < 50%; wcześniej występowała zastoinowa niewydolność serca (ang. *congestive heart failure* - CHF); wartość LVEF uległa zmniejszeniu < 50% w trakcie wcześniejszej adjuwantowej terapii trastuzumabem lub miały miejsce stany mogące zaburzyć czynność lewej komory, takie jak niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego, poważna, wymagająca leczenia arytmia serca lub narastająca wcześniejsza ekspozycja na antracyklinę > 360 mg/m^2 doksorubicyny lub jej odpowiednik.

Należy oceniać wartość LVEF przed rozpoczęciem leczenia produktem Perjeta oraz w regularnych odstępach w trakcie leczenia produktem Perjeta (np. raz podczas leczenia neoadjuwantowego i co 12 tygodni podczas leczenia adjuwantowego lub podczas leczenia raka z przerzutami), aby się upewnić, czy wartość LVEF mieści się w zakresie wartości prawidłowych. Jeśli wartość LVEF zmniejszy się do poziomu wskazanego w punkcie 4.2 i nie ulegnie poprawie lub ulegnie dalszemu pogorszeniu w kolejnym badaniu, należy poważnie rozważyć zakończenie terapii produktem leczniczym Perjeta i trastuzumabem, chyba że korzyści dla danego pacjenta przewyższają ryzyko.

Ryzyko kardiologiczne powinno być dokładnie rozważone i wyważone w stosunku do potrzeb medycznych danego pacjenta przed zastosowaniem produktu Perjeta z antracyklinami. Na podstawie działania farmakologicznego leków skierowanych przeciwko HER2 i antracyklin, można spodziewać się zwiększonego ryzyka toksyczności kardiologicznej podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Perjeta i antracyklin niż podczas stosowania sekwencyjnego.

Sekwencyjne stosowanie produktu Perjeta (w skojarzeniu z trastuzumabem i taksanem) było oceniane po podaniu epirubicyny lub doksorubicyny wchodzących w skład wielu schematów leczenia opartych

na antracyklinach w badaniach APHINITY i BERENICE. Jednak istnieją tylko ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania produktu Perjeta i antracykliny. W badaniu TRYPHAENA produkt Perjeta podawano jednocześnie z epirubicyną w ramach schematu FEC (5-fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid) (patrz punkt 4.8 i 5.1). Leczenie otrzymywali wyłącznie pacjenci nie stosujący wcześniej chemioterapii i otrzymali oni małe skumulowane dawki epirubicyny (do 300 mg/m^2 pc.). W tym badaniu bezpieczeństwo kardiologiczne było podobne jak u pacjentów otrzymujących taki sam schemat leczenia, ale z produktem Perjeta podawanym sekwencyjnie (po chemioterapii FEC).

Reakcje na wlew

Stosowanie produktu leczniczego Perjeta wiązało się z występowaniem reakcji związanych z wlewem, w tym ze zdarzeniami zakończonymi zgonem (patrz punkt 4.8). Zaleca się ścisłą obserwację pacjenta w trakcie pierwszego wlewu i przez 60 minut po pierwszym wlewie oraz w trakcie kolejnych wlewów i przez 30-60 minut po kolejnych wlewach produktu leczniczego Perjeta. Jeśli wystąpi istotna reakcja na wlew, należy zmniejszyć szybkość podawania wlewu lub przerwać wlew i zastosować odpowiednie terapie. Należy oceniać stan pacjentów i uważnie kontrolować do całkowitego ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych. Należy rozważyć trwałe zaprzestanie podawania produktu leczniczego Perjeta u pacjentów z ciężkimi reakcjami związanymi z wlewem. Ocena kliniczna powinna opierać się na ciężkości poprzednich reakcji i odpowiedzi na zastosowane leczenie działania niepożądanego (patrz punkt 4.2).

Reakcje nadwrażliwości/anafilaksja

Pacjenci powinni być dokładnie obserwowani pod kątem reakcji nadwrażliwości. Ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję i zdarzenia zakończone zgonem, obserwowano w związku z podawaniem produktu Perjeta (patrz punkt 4.8). Produkty lecznicze stosowane w leczeniu takich reakcji, a także sprzęt ratunkowy, powinny być dostępne do natychmiastowego użycia. Stosowanie leku Perjeta musi zostać na stałe przerwane w przypadku reakcji nadwrażliwości NCI-CTCAE w stopniu 4 (anafilaksji), skurczu oskrzeli lub zespółu ostrej niewydolności oddechowej (patrz punkt 4.2).

Gorączka neutropeniczna

U pacjentów leczonych produktem Perjeta, trastuzumabem i docetakselem istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo, trastuzumab i docetaksel, zwłaszcza podczas pierwszych 3 cyklów leczenia (patrz punkt 4.8).
W badaniu CLEOPATRA w przerzutowym raku piersi najmniejsze liczby neutrofilów były podobne u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Perjeta i u pacjentów przyjmujących placebo. Większa częstość występowania gorączki neutropenicznej u pacjentów leczonych produktem Perjeta wiązała się z częstszym występowaniem zapalenia błon śluzowych oraz biegunki. Należy rozważyć objawowe leczenie zapalenia błony śluzowej i biegunki. Nie zgłaszano przypadków gorączki neutropenicznej po przerwaniu terapii docetakselem.

Biegunka

Produkt Perjeta może wywoływać ciężką biegunkę. Biegunka występuje najczęściej podczas jednoczesnego stosowania terapii taksanami. U pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat) występuje większe ryzyko biegunki niż u młodszych pacjentów (<65 lat). Należy leczyć biegunkę według standardowej praktyki i wytycznych. Należy rozważyć wczesną interwencję przez podanie loperamidu, wymianę płynów i elektrolitów, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku i w przypadku, gdy biegunka jest ciężka i długotrwała. W przypadku nie osiągnięcia poprawy stanu pacjenta należy rozważyć przerwanie leczenia pertuzumabem. Jeśli biegunka jest pod kontrolą leczenie pertuzumabem może zostać przywrócone.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy Perjeta zawiera polisorbat 20. Każda fiolka 14 ml zawiera 2,8 mg polisorbatu 20. Polisorbat 20 może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniu dodatkowym z udziałem 37 pacjentów, prowadzonym w ramach randomizowanego, rejestracyjnego badania CLEOPATRA w przerzutowym raku piersi, nie obserwowano intereakcji farmakokinetycznych (PK) między pertuzumabem i trastuzumabem ani między pertuzumabem i docetakselem. Dodatkowo populacyjna analiza farmakokinetyczna nie wykazała istnienia interakcji lekowych między pertuzumabem i trastuzumabem ani między pertuzumabem i docetakselem. Ten brak interakcji między lekami został potwierdzony przez dane farmakokinetyczne z badań NEOSPHERE i APHINITY.

W pięciu badaniach oceniono wpływ pertuzumabu na farmakokinetykę podawanych jednocześnie leków cytotoksycznych, docetakselu, paklitakselu, gemcytabiny, kapecytabiny, karboplatyny i erlotynibu. Nie wykazano istnienia interakcji farmakokinetycznej między pertuzumabem a którymkolwiek z tych leków. Farmakokinetyka pertuzumabu w tych badaniach była porównywalna do farmakokinetyki obserwowanej w badaniach z zastosowaniem jednego leku.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas przyjmowania produktu leczniczego Perjeta oraz przez 6 miesięcy od czasu przyjęcia ostatniej dawki pertuzumabu.

Ciąża

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania pertuzumabu u kobiet w ciąży.
Badania na zwierzętach wykazały toksyczność reprodukcyjną (patrz punkt 5.3).
Produkt leczniczy Perjeta nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

Karmienie piersią

Ze względu na to, że ludzka IgG jest wydzielana z mlekiem ludzkim, a ryzyko wchłaniania jej i negatywnego wpływu na zdrowie niemowlęcia jest nieznane, należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać leczenie, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia produktem leczniczym Perjeta dla kobiety (patrz punkt 5.2).

Płodność

Nie przeprowadzono specyficznych badań oceniających wpływ pertuzumabu na płodność zwierząt. Z badań toksyczności po podaniu wielokrotnym prowadzonych na makakach nie można było wyciągnąć jednoznacznych wniosków dotyczących działań niepożądanych na męskie narządy rozrodcze. Nie zaobserwowano działań niepożądanych po ekspozycji na pertuzumab u dojrzałych płciowo samic małp makaków (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Na podstawie zgłoszonych działań niepożądanych produkt leczniczy Perjeta ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Podczas leczenia produktem leczniczym

Perjeta mogą wystąpić zawroty głowy (patrz punkt 4.8). Pacjentom, u których występują reakcje na wlew, należy odradzać prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn do czasu ustąpienia objawów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Perjeta zostało ocenione w grupie ponad 6 000 pacjentów uczestniczących w badaniach fazy I, II i III prowadzonych z udziałem pacjentów chorych na różnego rodzaju nowotwory złośliwe i leczonych głównie produktem leczniczym Perjeta w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Badania te obejmowały badania rejestracyjne CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417), TRYPHAENA (n=225) i APHINITY (n=4804) [dane zbiorcze przedstawiono w Tabeli 2]. Bezpieczeństwo produktu Perjeta było na ogół zgodne w tych badaniach, jakkolwiek częstość występowania oraz najczęstsze działania niepożądane leków (ADRs; ang *adverse drug reactions*) różniły się w zależności od tego, czy produkt Perjeta podawano w monoterapii czy równocześnie z lekami przeciwnowotworowymi.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 2 podsumowano działania niepożądane obserwowane w grupach leczonych produktem Perjeta w następujących rejestracyjnych badaniach klinicznych:

- CLEOPATRA, w którym produkt leczniczy Perjeta był podawany w skojarzeniu z docetakselem i trastuzumabem u chorych na przerzutowego raka piersi (n=453).
- NEOSPHERE (n=309) i TRYPHAENA (n=218), w których produkt Perjeta w leczeniu neoadjuwantowym podawano w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią u chorych z miejscowo zaawansowanym, zapalnym lub wczesnym rakiem piersi.
- APHINITY, w którym produkt Perjeta w leczeniu adjuwantowym podawano w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą taksan opartą na antracyklinach lub zawierającą taksan bez antracyklin, pacjentom z wczesnym rakiem piersi (n=2364).

Ponadto, w tabeli 2 uwzględniono działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu. Ponieważ w tych badaniach produkt Perjeta był stosowany z trastuzumabem i chemioterapią, trudno jest ustalić związek przyczynowo-skutkowy między wystąpieniem zdarzenia niepożądanego a określonym lekiem.

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały wyszczególnione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i następujących kategorii częstości występowania:
Bardzo często(≥1/10)
Często (≥1/100 do <1/10)
Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)
Rzadko (≥1/10 000 do < 1/1 000)
Bardzo rzadko (< 1/10 000)
Częstość nieznana (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych)

Działania niepożądane w każdej grupie częstości i grupie układów i narządów zostały wymienione według malejącego stopnia nasilenia.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (≥30%) w tych zbiorczych danych były: biegunka, łysienie, nudności, uczucie zmęczenia, neutropenia i wymioty. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3-4 wg NCI-CTCAE (≥10%) były: neutropenia i gorączka neutropeniczna.

Tabela 2 Podsumowanie ADRs u pacjentów leczonych produktem Perjeta w badaniach klinicznych^ oraz po wprowadzeniu do obrotu†

Klasyfikacja układów i narządów	***Bardzo często***	***Często***	***Niezbyt często***	***Rzadko***
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosogardła	Zapalenie wałów paznokciowych Infekcja górnych dróg oddechowych		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Gorączka neutropeniczna* Neutropenia Leukopenia Anemia			
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja na wlew°°,*	Nadwrażliwość°,* Nadwrażliwość na lek°,*	Reakcja anafilaktyczna°,*	Zespół uwalniania cytokin°°
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu			Zespół rozpadu guza†
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność			
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia obwodowa Bóle głowy Zaburzenia smaku Obwodowa neuropatia czuciowa Zawroty głowy Parestezje			
Zaburzenia oka	Zwiększone łzawienie			
Zaburzenia serca		Zaburzenie czynności lewej komory**	Zastoinowa niewydolność serca**	
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel Krwawienie z nosa Duszność		Śródmiąższowa choroba płuc Wysięk opłucnowy	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Wymioty Zapalenie jamy ustnej Nudności Zaparcia Niestrawność Ból brzucha			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie Wysypka Choroby paznokci Świąd Suchość skóry			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni Ból stawów Ból kończyn			

Klasyfikacja układów i narządów	***Bardzo często***	***Często***	***Niezbyt często***	***Rzadko***
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zapalenie śluzówki Obrzęki obwodowe Gorączka Zmęczenie Astenia	Dreszcze Ból Obrzęk		

^ W tabeli 2 przedstawiono zebrane dane z całego okresu terapii w badaniu CLEOPATRA (data odcięcia danych: 11 luty 2014 r.; mediana liczby cykli produktu leczniczego Perjeta: 24) oraz z okresu terapii neoadjuwantowej w badaniach NEOSPHERE (mediana liczby cykli produktu Perjeta: 4 we wszystkich grupach terapeutycznych) i TRYPHAENA (mediana liczby cykli produktu Perjeta: 3–6 w poszczególnych grupach terapeutycznych) oraz z okresu terapii w badaniu APHINITY (mediana liczby cykli leczenia produktem Perjeta wyniosła 18).
*Zgłoszone działania niepożądane zakończone zgonem.
** Dla całego okresu terapii we wszystkich 4 badaniach. Częstość występowania zaburzeń czynności lewej komory i zastoinowej niewydolności serca odzwierciedla Preferowane Terminy MedDRA raportowane z poszczególnych badań.
° Nadwrażliwość/reakcja anafilaktyczna obejmuje grupę zjawisk.
°° Reakcja na wlew obejmuje szereg różnych zjawisk w określonym przedziale czasowym, patrz „Opis wybranych działań niepożądanych" poniżej.
†Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia czynności lewej komory (LVD)
W badaniu rejestracyjnym CLEOPATRA w przerzutowym raku piersi, częstość LVD podczas leczenia w badaniu była wyższa w grupie otrzymującej placebo niż w grupie leczonej produktem Perjeta (odpowiednio 8,6 % i 6,6 %,). Częstość występowania objawów LVD była również niższa w grupie leczonej produktem Perjeta (1,8 % w grupie otrzymującej placebo wobec 1,5 % w grupie leczonej Perjeta) (patrz punkt 4.4).

W neoadjuwantowym badaniu NEOSPHERE, w którym pacjenci otrzymywali 4 cykle produktu Perjeta w leczeniu neoadjuwantowym, częstość występowania LVD (w całym okresie terapii) była wyższa w grupie leczonej produktem Perjeta, trastuzumabem i docetakselem (7,5%) wobec grupy leczonej trastuzumabem i docetakselem (1,9%). W grupie leczonej produktem Perjeta i trastuzumabem wystąpił jeden przypadek objawowej postaci LVD. W neoadjuwantowym badaniu TRYPHAENA częstość występowania LVD (w całym okresie terapii) wyniosła 8,3% w grupie leczonej produktem Perjeta z trastuzumabem i FEC (5-fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid) a następnie produktem Perjeta z trastuzumabem i docetakselem; 9,3% w grupie leczonej produktem Perjeta z trastuzumabem i docetakselem po FEC; oraz 6,6% w grupie leczonej produktem Perjeta w skojarzeniu z TCH (docetaksel, karboplatyna i trastuzumab). Częstość występowania objawowego LVD (zastoinowej niewydolności serca) wyniosła 1,3% w grupie leczonej produktem Perjeta z trastuzumabem i docetakselem po FEC (z wyłączeniem pacjentów, u których doszło do objawowego LVD podczas leczenia FEC przed rozpoczęciem stosowania skojarzenia produktu Perjeta z trastuzumabem i docetakselem) oraz 1,3% w grupie leczonej produktem Perjeta w skojarzeniu z TCH. U żadnego pacjenta z grupy leczonej produktem Perjeta z trastuzumabem i FEC, a następnie produktem Perjeta, trastuzumabem i docetakselem nie rozwinęło się objawowe LVD.

W okresie leczenia neoadjuwantowego w badaniu BERENICE częstość występowania objawowego LVD klasy III/IV wg NYHA (zastoinowa niewydolność serca wg klasyfikacji NCI-CTCAE w. 4) wyniosła 1,5% w grupie leczonej wg schematu „dose dense AC" doksorubicyną i cyklofosfamidem, a następnie produktem Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem i paklitakselem. U żadnego z pacjentów (0%) nie wystąpiło objawowe LVD w grupie leczonej FEC, a następnie produktem Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem. Częstość występowania bezobjawowego LVD (zmniejszenie frakcji wyrzutowej wg NCI-CTCAE w. 4) wyniosła 7% w grupie leczonej wg schematu „dose dense AC", a następnie produktem Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem i paklitakselem oraz 3,5% w grupie leczonej FEC, a następnie produktem Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem.

W badaniu APHINITY częstość występowania objawowej niewydolności serca (klasy III lub IV wg NYHA) ze spadkiem LVEF o co najmniej 10 punktów procentowych względem wartości wyjściowej oraz do wartości <50% wyniosła <1% (0,8% u pacjentów leczonych produktem Perjeta w porównaniu z 0,4% u pacjentów otrzymujących placebo). Wśród pacjentów, u których wystąpiła objawowa niewydolność serca, 62,5% pacjentów leczonych produktem Perjeta i 66,7% pacjentów otrzymujących placebo powróciło do poprzedniego stanu zdrowia (co definiowano jako wartość LVEF powyżej 50% w 2 kolejnych pomiarach) w chwili zakończenia zbierania danych. Większość zdarzeń zgłaszano wśród pacjentów leczonych antracyklinami. Bezobjawowe spadki LVEF lub spadki z łagodnymi objawami (klasy II wg NYHA) wynoszące co najmniej 10 punktów procentowych względem wartości początkowych oraz do wartości <50% były zgłaszane u 2,7% pacjentów leczonych produktem Perjeta i 2,9% pacjentów otrzymujących placebo, z których 84,4% pacjentów leczonych produktem Perjeta i 87,0% pacjentów otrzymujących placebo wróciło do poprzedniego stanu zdrowia w chwili zakończenia zbierania danych.

Reakcje na wlew
Reakcję na wlew zdefiniowano w badaniach rejestracyjnych jako każde zdarzenie raportowane jako nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, ostra reakcja na wlew lub zespół uwalniania cytokin, występujące podczas wlewu lub w dniu wlewu. W rejestracyjnym badaniu CLEOPATRA dawka początkowa produktu leczniczego Perjeta była podawana w dniu poprzedzającym podanie trastuzumabu i docetakselu, aby umożliwić ocenę reakcji związanych z produktem Perjeta. Pierwszego dnia, gdy podawano tylko produkt leczniczy Perjeta, ogólna częstość występowania reakcji na wlew wyniosła 9,8% w grupie otrzymującej placebo i 13,2 % w grupie leczonej produktem leczniczym Perjeta, przy czym większość reakcji na wlew miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. Najczęstszymi reakcjami związanymi z wlewem (≥ 1,0%) w grupie leczonej produktem leczniczym Perjeta były gorączka, dreszcze, zmęczenie, ból głowy, osłabienie, nadwrażliwość i wymioty.

W trakcie drugiego cyklu, gdy wszystkie leki były podawane tego samego dnia, najczęstszymi reakcjami na wlew (≥ 1,0%) w grupie leczonej produktem leczniczym Perjeta były zmęczenie, zaburzenie smaku, nadwrażliwość na lek, ból mięśniowy i wymioty (patrz punkt 4.4).

W badaniach z leczeniem neoadjuwantowym i adjuwantowym produkt Perjeta był stosowany we wszystkich cyklach tego samego dnia co inne terapie badane. Reakcje na wlew wystąpiły u 18,6% - 25,0% pacjentów pierwszego dnia podawania produktu Perjeta (w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią). Rodzaj i nasilenie zdarzeń były zgodne z obserwowanymi w badaniu CLEOPATRA w cyklach, w których produkt Perjeta był podawany tego samego dnia co trastuzumab i docetaksel, przy czym większość reakcji miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Reakcje nadwrażliwości/anafilaksja
W rejestracyjnym badaniu CLEOPATRA w przerzutowym raku piersi, ogólna częstość występowania raportowanych przez badaczy zdarzeń związanych z nadwrażliwością/anafilaksją w całym okresie leczenia wyniosła 9,3% w grupie pacjentów otrzymujących placebo i 11,3% w grupie leczonej produktem leczniczym Perjeta; z których odpowiednio 2,5% i 2,0% było 3.-4. stopnia według NCI-CTCAE. Ogółem u 2 pacjentów w grupie otrzymującej placebo i u 4 pacjentów w grupie leczonej produktem Perjeta wystąpiły zdarzenia opisywane przez badacza, jako wstrząs anafilaktyczny (patrz punkt 4.4).

Ogółem większość reakcji nadwrażliwości miała łagodne lub umiarkowane nasilenie i ustępowały po zastosowaniu leczenia. Na podstawie modyfikacji leczenia w trakcie badania większość reakcji uznano za wtórne do wlewów docetakselu.

W badaniach z leczeniem neoadjuwantowym i adjuwantowym zdarzenia związane z nadwrażliwością/anafilaksją były zgodne z obserwowanymi w badaniu CLEOPATRA. W badaniu NEOSPHERE anafilaksja wystąpiła u dwóch pacjentów z grupy leczonej produktem Perjeta i docetakselem. Zarówno w badaniu TRYPHAENA, jak i APHINITY ogólna częstość występowania nadwrażliwości/anafilaksji była najwyższa w grupie leczonej produktem Perjeta i TCH (odpowiednio 13,2% i 7,6%), z czego odpowiednio u 2,6% i 1,3% wystąpił stopień 3.–4. wg NCI-CTCAE.

Gorączka neutropeniczna
W rejestracyjnym badaniu klinicznym CLEOPATRA u większości pacjentów w obu grupach terapeutycznych wystąpiło, co najmniej jedno zdarzenie dotyczące leukopenii (63,0% pacjentów leczonych produktem leczniczym Perjeta i 58,3% pacjentów w grupie otrzymującej placebo), z których większość była zdarzeniami dotyczącymi neutropenii (patrz punkt 4.4). Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 13,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Perjeta i u 7,6% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. W obu grupach terapeutycznych odsetek pacjentów, u których wystąpiła gorączka neutropeniczna, był najwyższy w pierwszym cyklu leczenia, a później stopniowo zmniejszał się. Zwiększoną częstość występowania gorączki neutropenicznej w obu grupach leczniczych zaobserwowano wśród pacjentów pochodzących z Azji, w stosunku do pacjentów innych ras i pochodzących z innych obszarów geograficznych. Wśród pacjentów pochodzących z Azji częstość występowania gorączki neutropenicznej była najwyższa u pacjentów leczonych produktem leczniczym Perjeta (25,8%) w porównaniu z pacjentami w grupie otrzymującej placebo (11,3%).

W badaniu NEOSPHERE gorączka neutropeniczna wystąpiła u 8,4% pacjentów leczonych neoadjuwantowo produktem Perjeta, trastuzumabem i docetakselem w porównaniu do 7,5% pacjentów leczonych trastuzumabem i docetakselem. W badaniu TRYPHAENA gorączka neutropeniczna wystąpiła u 17,1% pacjentów leczonych neoadjuwantowo produktem Perjeta + TCH oraz u 9,3% pacjentów leczonych neoadjuwantowo produktem Perjeta z trastuzumabem i docetakselem po FEC. W badaniu TRYPHAENA częstość występowania gorączki neutropenicznej była wyższa u pacjentów, którzy otrzymali 6 cykli produktu Perjeta w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymali 3 cykle produktu Perjeta, niezależnie od podawanej chemioterapii. Podobnie jak w badaniu CLEOPATRA wyższa częstość występowania neutropenii i gorączki neutropenicznej była stwierdzana wśród pacjentów z Azji niż u innych pacjentów w obu badaniach neoadjuwantowych. W badaniu NEOSPHERE gorączka neutropeniczna wystąpiła u 8,3% pacjentów z Azji leczonych neoadjuwantowo produktem Perjeta, trastuzumabem i docetakselem w porównaniu do 4,0% pacjentów z Azji leczonych neoadjuwantowo trastuzumabem i docetakselem.

W badaniu APHINITY gorączka neutropeniczna wystąpiła u 12,1% pacjentów leczonych produktem Perjeta i 11,1% pacjentów otrzymujących placebo. Podobnie jak w badaniach CLEOPATRA, TRYPHAENA i NEOSPHERE większą częstość występowania gorączki neutropenicznej obserwowano wśród pacjentów z Azji leczonych produktem Perjeta w porównaniu z pacjentami innych ras uczestniczących w badaniu APHINITY (15,9% pacjentów leczonych produktem Perjeta i 9,9% pacjentów otrzymujących placebo).

Biegunka
W rejestracyjnym badaniu CLEOPATRA w przerzutowym raku piersi, biegunka wystąpiła u 68,4% pacjentów, którym podawano produkt leczniczy Perjeta i u 48,7% pacjentów, którym podawano placebo (patrz punkt 4.4). Większość zdarzeń miała łagodne do umiarkowane nasilenie i występowała podczas pierwszych kilku cykli leczenia. Częstość biegunki stopnia 3.- 4. według NCI-CTCAE wynosiła 9,3% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Perjeta i u 5,1% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. Mediana trwania najdłuższego epizodu wynosiła 18 dni w grupie otrzymującej produkt leczniczy Perjeta i 8 dni u pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Zaobserwowano pozytywną reakcję na leki przeciwbiegunkowe.

W badaniu NEOSPHERE biegunka wystąpiła u 45,8% pacjentów leczonych neoadjuwantowo produktem Perjeta, trastuzumabem i docetakselem w porównaniu do 33,6% pacjentów leczonych trastuzumabem i docetakselem. W badaniu TRYPHAENA biegunka wystąpiła u 72,3% pacjentów leczonych neoadjuwantowo produktem Perjeta + TCH oraz u 61,4% pacjentów leczonych neoadjuwantowo produktem Perjeta z trastuzumabem i docetakselem po FEC. W obu badaniach większość działań miała nasilenie łagodne do umiarkowanego.

W badaniu APHINITY większą częstość występowania biegunki zgłaszano w grupie leczonej produktem Perjeta (71,2%) w porównaniu z grupą placebo (45,2%). Biegunkę stopnia ≥ 3 zgłaszano u 9,8% pacjentów z grupy otrzymującej produkt Perjeta w porównaniu z 3,7% pacjentów z grupy placebo. Większość zgłaszanych zdarzeń miała nasilenie stopnia 1. lub 2. Największą częstość występowania biegunki (wszystkich stopni nasilenia) zgłaszano w okresie terapii celowanej w

skojarzeniu z chemioterapią taksanem (61,4% pacjentów w grupie otrzymującej produkt Perjeta w porównaniu z 33,8% pacjentów w grupie placebo). Częstość występowania biegunki była dużo mniejsza po zakończeniu chemioterapii: biegunka występowała wówczas u 18,1% pacjentów w grupie otrzymującej produkt Perjeta w porównaniu z 9,2% pacjentów w grupie placebo w okresie po zakończeniu chemioterapii i podczas stosowania terapii celowanej.

Wysypka
W rejestracyjnym badaniu CLEOPATRA w przerzutowym raku piersi wysypka wystąpiła u 51,7% pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy Perjeta i u 38,9% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. Większość zdarzeń została sklasyfikowana, jako stopnia 1. lub 2. pod względem ciężkości, wystąpiły one podczas pierwszych dwóch cykli i zaobserwowano ich pozytywną reakcję na standardowe leczenie, takie jak miejscowe lub doustne leki na trądzik.

W badaniu NEOSPHERE wysypka wystąpiła u 40,2% pacjentów leczonych neoadjuwantowo produktem Perjeta, trastuzumabem i docetakselem w porównaniu od 29,0% pacjentów leczonych trastuzumabem i docetakselem. W badaniu TRYPHAENA wysypka wystąpiła u 36,8% pacjentów leczonych neoadjuwantowo produktem Perjeta + TCH oraz u 20,0% pacjentów leczonych neoadjuwantowo produktem Perjeta z trastuzumabem i docetakselem po FEC. Częstość występowania wysypki była wyższa u pacjentów, którzy otrzymali 6 cykli produktu leczniczego Perjeta w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymali 3 cykle produktu Perjeta, niezależnie od stosowanej chemioterapii.

W badaniu APHINITY wysypka jako zdarzenie niepożądane wystąpiła u 25,8% pacjentów z grupy leczonej produktem Perjeta w porównaniu z 20,3% pacjentów z grupy placebo. Większość zdarzeń wysypki miała nasilenie stopnia 1. lub 2.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych
W rejestracyjnym badaniu CLEOPATRA w przerzutowym raku piersi częstość występowania neutropenii stopnia 3.– 4. wg NCI-CTCAE wer. 3 była zrównoważona w obu grupach terapeutycznych (86,3% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Perjeta i 86,6% w grupie otrzymującej placebo, w tym odpowiednio 60,7% i 64,8% przypadków neutropenii stopnia 4.).

W badaniu NEOSPHERE częstość występowania neutropenii stopnia 3.– 4. wg NCI-CTCAE wer. 3 wynosiła 74,5% u pacjentów leczonych neoadjuwantowo produktem Perjeta, trastuzumabem i docetakselem w porównaniu do 84,5% u pacjentów leczonych trastuzumabem i docetakselem, w tym odpowiednio 50,9% i 60,2% przypadków neutropenii 4. stopnia. W badaniu TRYPHAENA częstość występowania neutropenii stopnia 3.– 4. wg NCI-CTCAE wer. 3 wynosiła 85,3% u pacjentów leczonych neoadjuwantowo produktem Perjeta +TCH oraz 77,0% u pacjentów leczonych neoadjuwantowo produktem Perjeta, trastuzumabem i docetakselem po FEC, w tym odpowiednio 66,7% i 59,5% przypadków neutropenii 4. stopnia.

W badaniu APHINITY częstość występowania neutropenii stopnia 3 - 4 wg NCI-CTCAE wer. 4 wyniosła 40,6% u pacjentów leczonych produktem Perjeta, trastuzumabem i chemioterapią w porównaniu z 39,1% pacjentów leczonych placebo, trastuzumabem i chemioterapią, w tym odpowiednio 28,3% i 26,5% przypadków neutropenii stopnia 4.

<u>Pacjenci w podeszłym wieku</u>

Częstość występowania następujących zdarzeń niepożądanych wszystkich stopni była co najmniej o 5% większa u pacjentów w wieku ≥ 65 lat w porównaniu do pacjentów w wieku < 65 lat: zmniejszenie apetytu, niedokrwistość, zmniejszenie masy ciała, osłabienie, zaburzenia smaku, neuropatia obwodowa, hipomagnezemia i biegunka. Dostępne są ograniczone dane u pacjentów w wieku > 75 lat.

<u>Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych</u>

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania

produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie ustalono maksymalnej tolerowanej dawki pertuzumabu. W badaniach klinicznych nie badano dawki pojedynczej większej niż 25 mg/kg (1727 mg).

W przypadku przedawkowania należy ściśle monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych lub objawów podmiotowych działań niepożądanych i wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01FD02

Mechanizm działania

Pertuzumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które jest dokładnie nacelowane na domenę zewnątrzkomórkową dimeryzacji (subdomena II) białka receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2), dzięki czemu blokuje zależną od ligandu heterodimeryzację HER2 z innymi członkami rodziny HER, w tym EGFR, HER3 i HER4. W rezultacie tego pertuzumab hamuje sygnalizację wewnątrzkomórkową inicjowaną przez ligand za pomocą dwóch głównych szlaków sygnałowych: kinazy aktywowanej mitogenami (MAP) i kinazy 3 fosfoinozytolowej (PI3K). Hamowanie tych szlaków sygnałowych może powodować odpowiednio zatrzymanie wzrostu komórek i apoptozę. Ponadto pertuzumab pośredniczy w cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC).

Chociaż pertuzumab sam powoduje hamowanie proliferacji ludzkich komórek nowotworowych, stosowanie pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem istotnie zwiększa aktywność przeciwnowotworową w modelach ksenoprzeszczepu z nadmierną ekspresją HER2.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu leczniczego Perjeta w raku piersi HER2-dodatnim została potwierdzona w randomizowanym badaniu fazy III i w jednoramiennym badaniu fazy II w przerzutowym raku piersi, w dwóch randomizowanych badaniach fazy II z leczeniem neoadjuwantowym we wczesnym raku piersi (jedno z nich z grupą kontrolną), w nierandomizowanym badaniu fazy II z leczeniem neoadjuwantowym oraz w randomizowanym badaniu III fazy w terapii adjuwantowej.

W wymienionych poniżej badaniach nadmierną ekspresję HER2 oznaczano w laboratorium centralnym i definiowano jako wynik 3+ otrzymany metodą IHC lub jako stosunek amplifikacji HER2 metodą ISH ≥ 2,0.

Rak piersi z przerzutami

Produkt leczniczy Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem
Badanie CLEOPATRA (WO20698) to wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie fazy III z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z udziałem 808 pacjentów z rakiem piersi HER2-dodatnim z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową. Do badania nie włączono pacjentów z klinicznie istotnymi kardiologicznymi czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4). Ze względu na wyłączenie z badania pacjentów z przerzutami do mózgu nie ma danych dotyczących działania

produktu leczniczego Perjeta na przerzuty do mózgu. Dane dotyczące pacjentów z nieoperacyjnym miejscowym nawrotem choroby są bardzo ograniczone. Pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1) do grupy otrzymującej placebo + trastuzumab + docetaksel lub produkt leczniczy Perjeta + trastuzumab + docetaksel.

Produkt leczniczy Perjeta i trastuzumab podawane były w dawkach standardowych w 3-tygodniowym schemacie leczenia. Pacjenci byli leczeni produktem Perjeta i trastuzumabem do wystąpienia progresji choroby, wycofania zgody lub niepoddającej się leczeniu toksyczności. Dawka początkowa docetakselu wynosiła 75 mg/m^2 pc. podawana we wlewie dożylnym, co trzy tygodnie, przez co najmniej 6 cykli. Jeśli dawka początkowa była dobrze tolerowana, badacz mógł zwiększać dawkę docetakselu do 100 mg/m^2 pc. według własnej oceny.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był czas przeżycia bez progresji choroby (PFS – ang. *progression-free survival*) oceniany przez niezależną jednostkę kontrolną (ang. *independent review facility* - IRF) i zdefiniowany, jako czas od dnia randomizacji do dnia wystąpienia progresji choroby lub zgonu (z dowolnej przyczyny), jeśli zgon wystąpił w ciągu 18 tygodni od ostatniej oceny nowotworu. Drugorzędowymi punktami końcowymi skuteczności były przeżycie całkowite (OS), PFS (oceniany przez badacza), odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR), czas trwania odpowiedzi i czas do objawu progresji według kwestionariusza jakości życia FACT B.

U około połowy pacjentów w każdej grupie leczonej stwierdzono obecność receptorów hormonalnych [definiowanych jako dodatni receptor estrogenowy (ER) i/lub dodatni receptor progesteronowy (PgR)] i u około połowy pacjentów w każdej grupie leczonej wcześniej stosowano terapię adjuwantową lub neoadjuwantową. Większość tych pacjentów otrzymała wcześniej antracykliny i 11% wszystkich pacjentów otrzymało wcześniej trastuzumab. Łącznie 43% pacjentów w obu grupach otrzymywało wcześniej radioterapię. Mediana LVEF u pacjentów w punkcie początkowym wynosiła 65,0% (zakres 50% - 88%) w obu grupach.

Wyniki skuteczności z badania CLEOPATRA podsumowano w tabeli 3. Wykazano statystycznie istotną poprawę PFS ocenianego przez IRF w grupie leczonej produktem leczniczym Perjeta w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Wyniki dotyczące PFS ocenianego przez badacza były podobne do wyników dotyczących PFS ocenianego przez IRF.

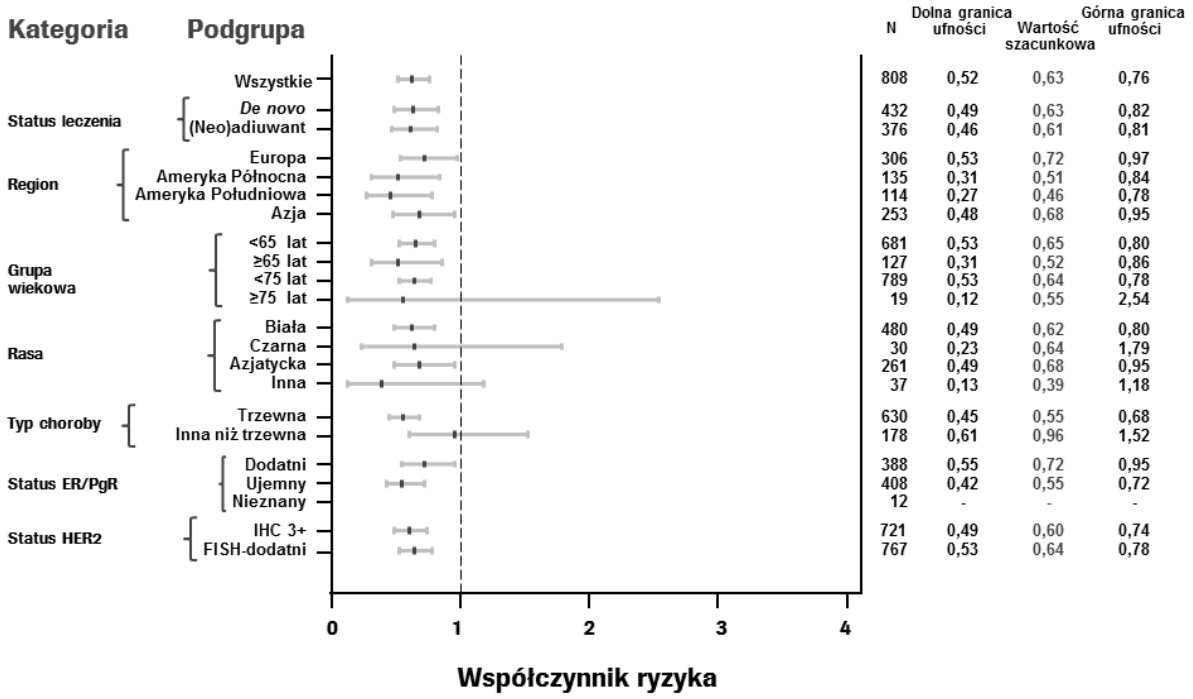
Tabela 3 Podsumowanie danych dotyczących skuteczności z badania CLEOPATRA

Parametr	**Placebo + trastuzumab + docetaksel n = 406**	**Perjeta + trastuzumab + docetaksel n = 402**	**HR (95% CI)**	**Wartość p**
Czas przeżycia bez progresji choroby (niezależna ocena) – pierwszorzędowy punkt końcowy*				
Liczba pacjentów ze zdarzeniem Mediana miesięcy	242 (59%) 12,4	191 (47,5%) 18,5	0,62 [0,51; 0,75]	< 0,0001
Całkowity czas przeżycia – drugorzędowy punkt końcowy **				
Liczba pacjentów ze zdarzeniem Mediana liczby miesięcy	221(54,4%) 40,8	168 (41,8%) 56,5	0,68 [0,56;0,84]	0,0002
Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)^- drugorzędowy punkt końcowy Liczba pacjentów z mierzalną chorobą Pacjenci z odpowiedzią*** 95% CI dla ORR Odpowiedź całkowita (CR) Odpowiedź częściowa (PR) Stabilizacja choroby (SD) Progresja choroby (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 %)	Różnice w ORR: 10,8% [4,2; 17,5]	0,0011
Czas trwania odpowiedzi†^ n = Mediana tygodni 95% CI dla mediany	233 54,1 [46; 64]	275 87,6 [71; 106]		

*Początkowa analiza czasu przeżycia bez progresji choroby, data odcięcia 13 maja 2011
**Zależna od zdarzeń ostateczna analiza czasu przeżycia całkowitego, data odcięcia 11 lutego 2014
***Pacjenci, u których uzyskano najlepszą odpowiedź całkowitą w postaci potwierdzonej CR lub PR według kryteriów RECIST.
† Ocena u pacjentów, u których uzyskano najlepszą odpowiedź całkowitą w postaci CR lub PR.
^ Odsetek odpowiedzi obiektywnych i czas trwania odpowiedzi opierały się na ocenie nowotworu przez IRF.

We wszystkich wcześniej określonych podgrupach pacjentów, w tym podgrupach wyodrębnionych na podstawie czynników stratyfikacji – regionu geograficznego i wcześniejszej terapii adjuwantowej /neoadjuwantowej lub leczenia *de novo* raka piersi z przerzutami – obserwowano podobne wyniki (patrz ryc.1). Analiza post hoc wykazała, że w przypadku pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni trastuzumabem (n = 88) HR dla pacjentów ocenianych przez IRF, PFS wynosi 0,62 (95% CI 0,35; 1,07), w porównaniu z 0,60 (95% CI 0,43; 0,83) dla pacjentów, którzy wcześniej otrzymali terapię bez trastuzumabu (n = 288).

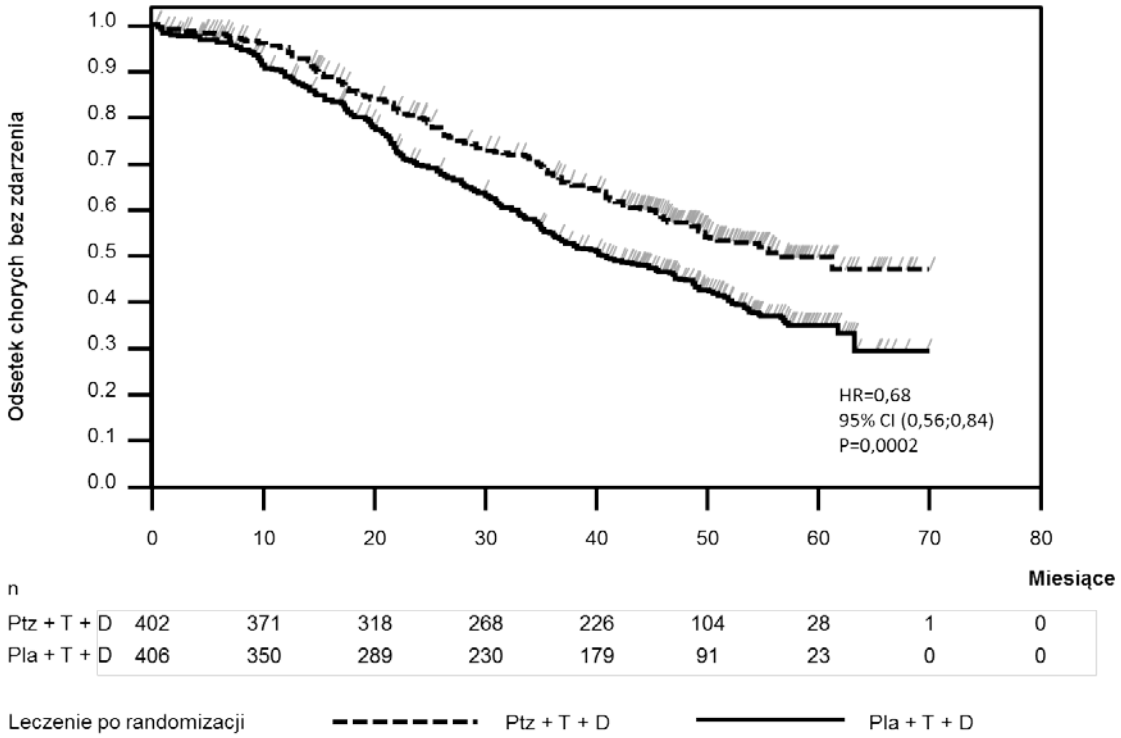
Ryc. 1 PFS według podgrup pacjentów oceniany przez IRF



Ostateczną analizę OS zależną od zdarzeń przeprowadzono kiedy 389 pacjentów zmarło (221 w grupie otrzymującej placebo i 168, w grupie otrzymującej produkt Perjeta). Utrzymano, uprzednio obserwowaną w analizie pośredniej OS (wykonanej rok po pierwszej analizie), istotną statystycznie poprawę OS na korzyść grupy leczonej Perjeta (HR 0,68, p = 0,0002; log-rank test). Mediana czasu do zgonu wyniosła 40,8 miesiąca w grupie otrzymującej placebo i 56,5 miesiąca w grupie leczonej Perjeta (patrz tabela 3, rysunek 2).

Analiza opisowa OS przeprowadzona na zakończenie badania, po odnotowaniu 515 zgonów (280 w grupie leczonej placebo i 235 w grupie leczonej produktem Perjeta) wykazała, że statystycznie znamienna korzyść w odniesieniu do OS faworyzująca grupę leczoną produktem Perjeta utrzymywała się w czasie po medianie obserwacji wynoszącej 99 miesięcy (HR 0,69, p < 0,0001 test log-rang; mediana czasu do zgonu 40,8 miesiąca [grupa leczona placebo] w porównaniu z 57,1 miesiąca [grupa leczona produktem Perjeta]). Szacunkowe wartości przeżycia w punkcie odniesienia po 8 latach wyniosły 37% w grupie leczonej produktem Perjeta i 23% w grupie otrzymującej placebo.

Ryc. 2 Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca całkowity czas przeżycia (OS) zależny od zdarzeń



HR= współczynnik ryzyka; CI= przedział ufności; Pla= placebo; Ptz= pertuzumab (Perjeta); T= trastuzumab (Herceptin); D= docetaksel

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między obydwoma grupami leczenia pod względem jakości życia związanej ze stanem zdrowia ocenianej według skali FACT-B TOI-PFB.

Dodatkowe potwierdzające dane z badań klinicznych

Badanie BO17929 – badanie dotyczące raka piersi z przerzutami bez grupy kontrolnej

Badanie BO17929 to nierandomizowane badanie fazy II, bez grupy kontrolnej, u pacjentów chorych na raka piersi z przerzutami, z progresją choroby w trakcie terapii trastuzumabem. Leczenie produktem Perjeta i trastuzumabem dało 24,2% odsetek odpowiedzi, i stabilizację choroby trwającą, co najmniej 6 miesięcy u kolejnych 25,8% pacjentów, co wskazuje, że produkt leczniczy Perjeta działa w przypadku progresji w trakcie leczenia trastuzumabem.

Rak piersi we wczesnym stadium

Leczenie neoadjuwantowe

W schematach leczenia neoadjuwantowego, lokalnie zaawansowany i zapalny rak piersi są uważane za nowotwory o wysokim ryzyku nawrotu, niezależnie od stanu receptorów hormonalnych. We wczesnym stadium raka piersi wielkość guza, stopień złośliwości, stan receptorów hormonalnych i przerzuty do węzłów chłonnych powinny być brane pod uwagę przy ocenie ryzyka.

Wskazanie do leczenia neoadjuwantowego raka piersi opiera się na wykazaniu poprawy odsetka całkowitej odpowiedzi patologicznej i tendencji do poprawy przeżycia wolnego od choroby, które jednak nie określają ani precyzyjnie nie mierzą korzyści w zakresie długoterminowych efektów leczenia, takich jako czas całkowitego przeżycia lub przeżycia wolnego od choroby.

NEOSPHERE (WO20697)

Badanie NEOSPHERE to międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane badanie fazy II z produktem leczniczym Perjeta, prowadzone z udziałem 417 dorosłych pacjentek z nowo rozpoznanym, wczesnym, zapalnym lub miejscowo zaawansowanym HER2-dodatnim rakiem piersi (T2-4d; guz pierwotny o średnicy > 2 cm), u których nie stosowano wcześniej terapii trastuzumabem, chemioterapii lub radioterapii. Pacjentki z przerzutami, obustronnym rakiem piersi, klinicznie istotnymi czynnikami ryzyka kardiologicznego (patrz punkt 4.4) lub LVEF < 55% nie były włączane do badania. Większość pacjentek miała mniej niż 65 lat.

Pacjentki randomizowano do jednego z następujących schematów leczenia przedoperacyjnego przez 4 cykle przed operacją:

- Trastuzumab plus docetaksel,
- Perjeta plus trastuzumab i docetaksel,
- Perjeta plus trastuzumab,
- Perjeta plus docetaksel.

Randomizację prowadzono ze stratyfikacją według typu raka piersi (operacyjny, miejscowo zaawansowany lub zapalny) oraz dodatniego statusu ER lub PgR.

Pertuzumab był podawany dożylnie w dawce początkowej 840 mg, a następnie 420 mg co 3 tygodnie. Trastuzumab podawano dożylnie w dawce początkowej 8 mg/kg mc., a następnie 6 mg/kg mc. co 3 tygodnie. Docetaksel podawano dożylnie w dawce początkowej 75 mg/m^2 pc., a następnie 75 mg/m^2 pc. lub 100 mg/m^2 pc. (jeśli był tolerowany) co 3 tygodnie. Po operacji pacjentki otrzymywały 3 cykle 5-fluorouracylu (600 mg/m^2 pc.), epirubicyny (90 mg/m^2 pc.), cyklofosfamidu (600 mg/m^2 pc.) (FEC) przy podawaniu dożylnym co trzy tygodnie, a trastuzumab podawano dożylnie co trzy tygodnie do końca pierwszego roku terapii. Pacjentki, które przed operacją przyjmowały jedynie produkt Perjeta i trastuzumab, po operacji otrzymywały zarówno FEC jak i docetaksel.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był odsetek histopatologicznej odpowiedzi całkowitej (pCR, ang. *pathological complete response*) w piersi (ypT0/is). Drugorzędowymi punktami końcowymi były: odsetek odpowiedzi klinicznych, częstość wykonywania operacji oszczędzającej (tylko guzy T2–3), przeżycie wolne od choroby (DFS) oraz czas przeżycia bez progresji choroby (PFS). Dodatkowe retrospektywne odsetki pCR obejmowały status zajęcia węzłów chłonnych (ypT0/isN0 i ypT0N0).

Dane demograficzne były dobrze zrównoważone (mediana wieku wyniosła 49–50 lat, większość była rasy białej [71%]), wszyscy pacjenci byli płci żeńskiej. Ogółem 7% pacjentek miało zapalny rak piersi, 32% miało miejscowo zaawansowanego raka piersi, a 61% miało raka piersi operacyjnego. Około połowa pacjentek w każdej grupie badania miało dodatni status receptorów hormonalnych (definiowany jako ER-dodatni i/lub PgR-dodatni).

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 4. Statystycznie istotna poprawa odsetka pCR (ypT0/is) była obserwowana w grupie pacjentek przyjmujących produkt leczniczy Perjeta z trastuzumabem i docetakselem w porównaniu z pacjentkami przyjmującymi trastuzumab z docetakselem (45,8% w porównaniu z 29,0%; p = 0,0141). Obserwowano zgodny obraz wyników bez względu na definicję pCR. Uważa się, że różnica odsetka pCR będzie się prawdopodobnie przekładać na klinicznie znaczącą różnicę długoterminowych skutków leczenia, co znajduje poparcie w wydłużeniu PFS (HR 0.69, 95% CI 0,34, 1,40) i DFS (HR 0.60, 95% CI 0,28, 1,27).
Odsetki pCR oraz wielkość korzyści terapeutycznych przy stosowaniu produktu leczniczego Perjeta (Perjeta plus trastuzumab i docetaksel w porównaniu z pacjentami otrzymującymi trastuzumab i docetaksel) były niższe w podgrupie pacjentek z guzami z obecnością receptorów hormonalnych (różnica 6% w odsetkach pCR w piersi) niż u pacjentek z guzami bez receptorów hormonalnych (różnica 26% w odsetkach pCR w piersi). Odsetki pCR były podobne u pacjentek z chorobą kwalifikującą się do operacji oraz u pacjentek z chorobą miejscowo zaawansowaną. Liczba pacjentek

z zapalnym rakiem piersi była zbyt mała, by wyciągnąć jakiekolwiek ostateczne wnioski, ale odsetek pCR był wyższy u pacjentek, które otrzymywały produkt Perjeta z trastuzumabem i docetakselem.

TRYPHAENA (BO22280)

Badanie TRYPHAENA to wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne fazy II prowadzone z udziałem 225 dorosłych pacjentek z HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym, operacyjnym lub zapalnym (T2-4d; guz pierwotny o średnicy > 2 cm) rakiem piersi, u których wcześniej nie stosowano trastuzumabu, chemioterapii ani radioterapii. Pacjentki z przerzutami, obustronnym rakiem piersi, klinicznie istotnymi czynnikami ryzyka kardiologicznego (patrz punkt 4.4) lub LVEF < 55% nie były włączane do badania. Większość pacjentek miała mniej niż 65 lat. Pacjentki randomizowano do jednego z trzech schematów leczenia neoadjuwantowego przed operacją:

- 3 cykle FEC, a następnie 3 cykle docetakselu, wszystkie podawane równocześnie z produktem Perjeta i trastuzumabem;
- 3 cykle FEC bez trasuzumabu i produktu Perjeta, a następnie 3 cykle docetakselu podawanego równocześnie z trastuzumabem i produktem Perjeta;
- 6 cykli TCH w skojarzeniu z produktem Perjeta.

Randomizację prowadzono ze stratyfikacją według typu raka piersi (operacyjny, miejscowo zaawansowany lub zapalny) oraz dodatniego statusu receptorów ER i/lub PgR.

Pertuzumab był podawany dożylnie w dawce początkowej 840 mg, a następnie 420 mg co 3 tygodnie. Trastuzumab podawano dożylnie w dawce początkowej 8 mg/kg mc., a następnie 6 mg/kg mc. co 3 tygodnie. FEC (5-fluorouracyl [500 mg/m^2 pc.], epirubicyna [100 mg/m^2 pc.], cyklofosfamid [600 mg/m^2 pc.]) podawano dożylnie co 3 tygodnie przez 3 cykle. Docetaksel podawano w dawce początkowej 75 mg/m^2 pc. we wlewie dożylnym co 3 tygodnie z możliwością zwiększenia dawki według decyzji badacza do 100 mg/m^2 pc. w razie dobrego tolerowania dawki początkowej. Z kolei w grupie leczonej produktem Perjeta w skojarzeniu z TCH docetaksel był podawany dożylnie w dawce 75 mg/m^2 pc. (bez możliwości zwiększenia dawki), a karboplatyna (AUC 6) była podawana dożylnie co 3 tygodnie. Po operacji wszystkie pacjentki otrzymywały trastuzumab do ukończenia 1 roku terapii.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było bezpieczeństwo kardiologiczne podczas okresu terapii neoadjuwantowej badania. Drugorzędowymi punktami końcowymi skuteczności były odsetek pCR w piersi (ypT0/is), DFS, PFS i OS.

Dane demograficzne były dobrze zrównoważone między ramionami badania (mediana wieku wyniosła 49–50 lat, większość była rasy kaukaskiej [77%], wszyscy pacjenci byli płci żeńskiej). Ogółem 6% pacjentek miało zapalnego rak piersi, 25% miało miejscowo zaawansowanego raka piersi, a 69% rak piersi operacyjnego. U około połowy pacjentek w każdej grupie leczonej stwierdzono chorobę ER-dodatnią i/lub PgR-dodatnią. Około połowa pacjentek w każdej grupie badania miało dodatni status receptorów hormonalnych (ER-dodatni i/lub PgR-dodatni).

W porównaniu do opublikowanych danych dla podobnych schematów bez pertuzumabu obserwowano wysokie odsetki pCR w każdej z trzech grup terapeutycznych (patrz tabela 4). Obserwowano zgodny obraz wyników bez względu na zastosowaną definicję pCR. Odsetki pCR były niższe w podgrupie pacjentek z guzami z obecnością receptorów hormonalnych (zakres od 46,2 do 50,0%) niż u pacjentek z guzami bez receptorów hormonalnych (zakres od 65,0 do 83,8%).

Odsetki pCR były podobne u pacjentek z chorobą operacyjną oraz u pacjentek z chorobą miejscowo zaawansowaną. Liczba pacjentek z zapalnym rakiem piersi była zbyt mała, by wyciągnąć jakiekolwiek ostateczne wnioski.

Tabela 4 Badania NEOSPHERE (WO20697) i TRYPHAENA (BO22280): przegląd danych o skuteczności (populacja według zamiaru leczenia)

	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
Parametr	**Trastuzumab + docetaksel n = 107**	**Perjeta + trastuzumab + docetaksel n = 107**	**Perjeta + trastuzumab n = 107**	**Perjeta + docetaksel n = 96**	**Perjeta + trastuzumab + FEC → Perjeta + trastuzumab + docetaksel n = 73**	**FEC → Perjeta + trastuzumab + docetaksel n = 75**	**Perjeta + TCH n = 77**
Odsetek pCR w obrębie piersi (ypT0/is) n (%) [CI 95%][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]
Różnica odsetków pCR[2] [CI 95%][3]		+16,8% [3,5; 30,1]	-12,2% [-23,8; -0,5]	-21,8% [-35,1; -8,5]	nd.	nd.	nd.
Wartość p (z korektą Simesa dla testu CMH)[4]		0,0141 (w por. ze schematem trastuzumab + docetaksel)	0,0198 (w por. ze schematem trastuzumab + docetaksel)	0,0030 (w por. ze schematem Perjeta + trastuzumab + docetaksel)	nd.	nd.	nd.
Odsetek pCR w obrębie piersi i węzłów chłonnych (ypT0/isN0) n (%) [CI 95%]	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 (%) [CI 95%]	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]
Odpowiedź kliniczna[5]	79 (79,8%)	89 (88,1%)	69 (67,6%)	65 (71,4%)	67 (91,8%)	71 (94,7%)	69 (89,6%)

FEC: 5-fluorouracyl, epirubicyna i cyklofosfamid; TCH: docetaksel, karboplatyna i trastuzumab, CMH: Cochran–Mantel–Haenszel

1. Przedział ufności CI 95% dla jednej próby z rozkładu dwumianowego wyznaczony metodą Pearsona-Cloppera.
2. Terapia w schemacie Perjeta + trastuzumab + docetaksel oraz Perjeta + trastuzumab była porównywana ze schematem trastuzumab + docetaksel, a terapia w schemacie Perjeta + docetaksel ze schematem Perjeta + trastuzumab + docetaksel.
3. Przybliżony przedział ufności CI 95% dla różnicy dwóch odsetków odpowiedzi wyznaczony metodą Haucka-Andersona.
4. Wartość p w teście Cochrana-Mantela-Haenszela z korektą Simesa uwzględniającą liczebność.
5. Odpowiedź kliniczna oznacza pacjentki z najlepszą całkowitą odpowiedzią CR lub PR w okresie neoadjuwantowym (w obrębie pierwotnej zmiany w piersi).

BERENICE (WO29217)

BERENICE to nierandomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie II fazy przeprowadzone z udziałem 401 pacjentów z HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym, zapalnym rakiem piersi lub rakiem piersi we wczesnym stadium (z guzami pierwotnymi o średnicy > 2 cm lub z zajęciem węzłów chłonnych).

Badanie BERENICE obejmowało dwie równoległe grupy pacjentów. Pacjenci kwalifikujący się do leczenia neoadjuwantowego trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na antracyklinach i taksanach zostali przydzieleni przed zabiegiem chirurgicznym do grupy otrzymującej jeden z dwóch następujących schematów:

- Grupa A - 4 cykle doksorubicyny i cyklofosfamidu podawane w schemacie „dose dense AC" raz na dwa tygodnie, po których następowały 4 cykle leczenia produktem Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem i paklitakselem
- Grupa B - 4 cykle FEC, po których następowały 4 cykle leczenia produktem Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem.

Po leczeniu chirurgicznym wszyscy pacjenci otrzymywali dożylnie produkt Perjeta i trastuzumab co 3 tygodnie do ukończenia 1 roku terapii.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu BERENICE jest bezpieczeństwo kardiologiczne w okresie leczenia neoadjuwantowego w badaniu. Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa kardiologicznego, tj. częstość występowania LVD klasy III/IV wg NYHA i spadków LVEF był zgodny z wcześniejszymi danymi dotyczącymi leczenia neoadjuwantowego (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Leczenie adjuwantowe

W schemacie leczenia adjuwantowego, na podstawie danych z badania APHINITY, pacjenci z HER2-dodatnim wczesnym rakiem piersi zagrożeni wysokim ryzykiem nawrotu są definiowani jako pacjenci z zajęciem węzłów lub brakiem receptorów hormonalnych.

APHINITY (BO25126)

APHINITY to wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy kontrolowane placebo, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 4804 pacjentów z HER2-dodatnim wczesnym rakiem piersi, u których dokonano chirurgicznego usunięcia guza pierwotnego przed randomizacją. Następnie pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących produkt leczniczy Perjeta lub placebo, w skojarzeniu z adjuwantowym leczeniem trastuzumabem i chemioterapią. Badacze dla każdego pacjenta wybrali jeden z następujących schematów chemioterapii opartej na antracyklinach lub bez antracyklin:

- 3 lub 4 cykle FEC lub 5-fluorouracylu, doksorubicyny i cyklofosfamidu (FAC), a następnie 3 lub 4 cykle docetakselu lub 12 cykli paklitakselu podawanego raz na tydzień.
- 4 cykle AC lub epirubicyny i cyklofosfamidu (EC), a następnie 3 lub 4 cykle docetakselu lub 12 cykli paklitakselu podawanego raz na tydzień.
- 6 cykli docetakselu w skojarzeniu z karboplatyną.

Pertuzumab i trastuzumab podawano dożylnie (patrz punkt 4.2) co 3 tygodnie począwszy od 1. dnia pierwszego cyklu zawierającego taksan, łącznie przez 52 tygodnie (do 18 cykli) lub do wznowy choroby, wycofania zgody lub wystąpienia niepoddających się leczeniu toksyczności. 5-fluorouracyl, epirubicynę, doksorubicynę, cyklofosfamid, docetaksel, paklitaksel i karboplatynę podawano w standardowych dawkach. Po zakończeniu chemioterapii pacjenci otrzymywali radioterapię i (lub) leczenie hormonalne zgodnie z lokalnie przyjętym standardowym postępowaniem klinicznym.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS), definiowane jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia miejscowej lub regionalnej wznowy inwazyjnego raka piersi w tej samej piersi co choroba pierwotna, wznowy odległej, inwazyjnego raka piersi w drugiej piersi lub zgonu z dowolnej przyczyny. Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: IDFS obejmujące drugiego pierwotnego raka niebędącego rakiem piersi, przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od choroby (DFS), odstęp między wznowami (RFI) i odstęp między wznowami odległymi (DRFI).

Dane demograficzne były dobrze zrównoważone między dwoma ramionami badania. Mediana wieku wyniosła 51 lat, a ponad 99% pacjentów stanowiły kobiety. U większości pacjentów stwierdzono zajęcie węzłów chłonnych (63%) i (lub) dodatni status receptorów hormonalnych (64%); większość pacjentów była rasy kaukaskiej (71%).

Po medianie obserwacji wynoszącej 45,4 miesiąca badanie APHINITY wykazało 19% (współczynnik ryzyka [HR] = 0,81; 95% CI 0,66, 1,00 wartość p 0,0446) redukcję ryzyka wznowy lub zgonu u pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej produkt leczniczy Perjeta w porównaniu z pacjentami losowo przydzielonymi do grupy otrzymującej placebo.

Po medianie obserwacji wynoszącej 101,2 miesiąca (8,4 lat), w trzeciej analizie okresowej OS liczba zgonów u pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej produkt leczniczy Perjeta wynoisła 168 zgonów (7,0%) w porównaniu z 202 zgonami (8,4%) w grupie otrzymującej placebo, HR=0,83; 95% CI [0,68; 1,02].

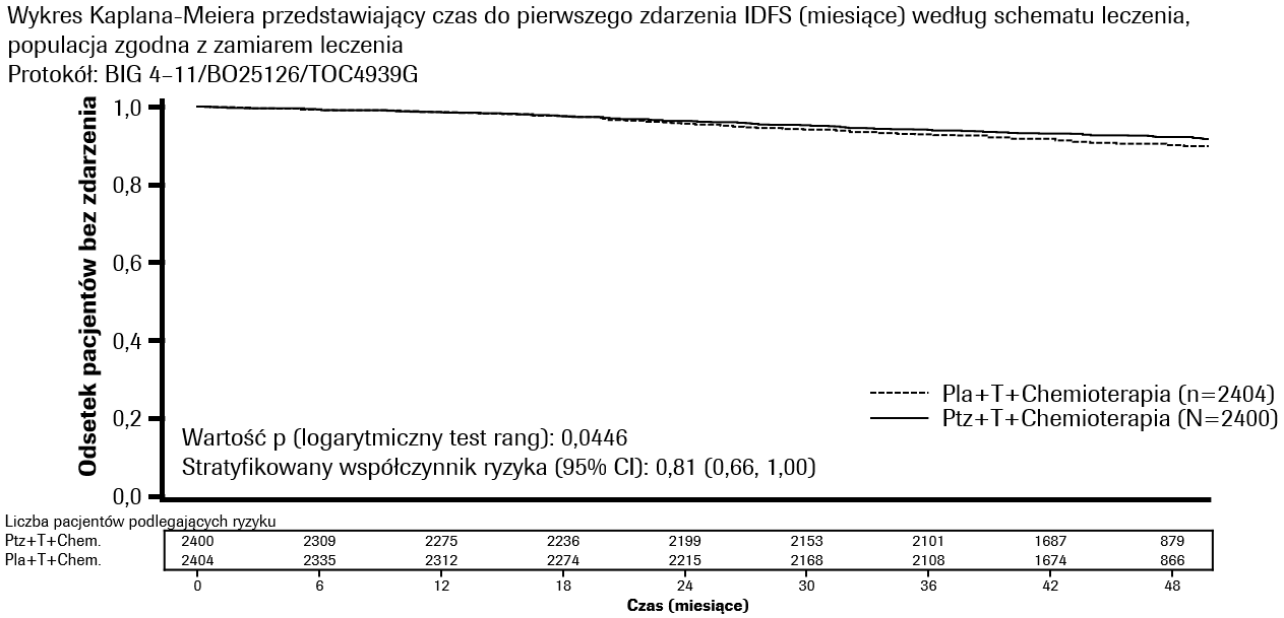
Wyniki skuteczności otrzymane w badaniu APHINITY podsumowano w tabeli 5 i na rysunku 3.

Tabela 5 Ogólna skuteczność: populacja według zamiaru leczenia

	Perjeta + trastuzumab + chemioterapia N=2400	**Placebo + trastuzumab + chemioterapia N=2404**
Pierwszorzędowy punkt końcowy		
Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS)*		
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniem	171 (7,1%)	210 (8,7%)
HR [95% CI]	0,81 [0,66; 1,00]	
Wartość p (test rang logarytmicznych, stratyfikowany[1])	0,0446	
Odsetek 3-letniego przeżycia bez zdarzenia[2] [95% CI]	94,1 [93,1; 95,0]	93,2 [92,2; 94,3]
Drugorzędowe punkty końcowe[1]		
IDFS w tym drugi pierwotny rak niebędący rakiem piersi*		
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniem	189 (7,9%)	230 (9,6%)
HR [95% CI]	0,82 [0,68; 0,99]	
Wartość p (test rang logarytmicznych, stratyfikowany[1])	0,0430	
Odsetek 3-letniego przeżycia bez zdarzenia[2] [95% CI]	93,5 [92,5, 94,5]	92,5 [91,4; 93,6]
Przeżycie wolne od choroby (DFS)*		
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniem	192 (8,0%)	236 (9,8%)
HR [95% CI]	0,81 [0,67; 0,98]	
Wartość p (test rang logarytmicznych, stratyfikowany[1])	0,0327	
Odsetek 3-letniego przeżycia bez zdarzenia[2] [95% CI]	93,4 [92,4; 94,4]	92,3 [91,2; 93,4]
Przeżycie całkowite (OS)**		
Liczba (%) pacjentów ze zdarzeniem	168 (7,0%)	202 (8,4%)
HR [95% CI]	0,83 [0,68; 1,02]	

Objaśnienia skrótów (Tabela 5): HR: współczynnik ryzyka; CI: przedział ufności
* Analiza pierwotna przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej, data odcięcia 19 grudnia 2016.
** Dane z trzeciej analizy etapowej dla przeżycia całkowitego, data odcięcia 10 stycznia 2022.
1. Wszystkie analizy były stratyfikowane z uwzględnieniem zajęcia węzłów, wersji protokołu, statusu receptorów hormonalnych badanego centralnie i schematu chemioterapii adjuwantowej.
2. Odsetek 3-letniego przeżycia bez zdarzeń podano na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera.

Ryc. 3 Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca przeżycie wolne od choroby inwazyjnej



IDFS= przeżycie wolne od choroby inwazyjnej; CI= przedział ufności; Pla= placebo; Ptz= pertuzumab (Perjeta); T= trastuzumab.

Szacunkowa wartość IDFS po 4 latach wyniosła 92,3% w grupie otrzymującej produkt Perjeta w porównaniu z 90,6% w grupie otrzymującej placebo. W chwili dokonywania szacunkowej oceny mediana obserwacji wyniosła 45,4 miesiąca.

Wyniki analizy podgrup

W chwili przeprowadzania analizy pierwotnej korzyści ze stosowania produktu Perjeta były bardziej widoczne u pacjentów z pewnych grup zwiększonego ryzyka, szczególnie u pacjentów z zajęciem węzłów chłonnych lub bez obecności receptorów hormonalnych (patrz tabela 6).

Tabela 6 Wyniki skuteczności w podgrupach według statusu wezłów chłonnych i statusu receptora hormonalnego[1]

Populacja	Liczba zdarzeń IDFS (czasu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej) / całkowita liczba N (%)		Niestratifikowany HR (95% CI)
	Perjeta + trastuzumab + chemioterapia	Placebo + trastuzumab + chemioterapia	
Status zajęcia wezłów chłonnych			
Pozytywny	139/1503 (9,2%)	181/1502 (12,1%)	0.77 (0,62, 0,96)
Negatywny	32/897 (3,6%)	29/902 (3,2%)	1.13 (0,68, 1,86)
Status receptorów hormonalnych			
Pozytywny	71/864 (8,2%)	91/858 (10,6%)	0.76 (0,56, 1,04)
Negatywny	100/1536 (6,5%)	119/1546 (7,7%)	0.86 (0,66, 1,13)

[1.] Wstępnie zdefiniowane analizy podgrup bez korekty dla wielokrotnych porównań, zatem wyniki są uważane za opisowe.

Szacunkowe odsetki IDFS w podgrupie pacjentów z zajęciem węzłów chłonnych wyniosły 92,0% w porównaniu z 90,2% po 3 latach oraz 89,9% w porównaniu z 86,7% po 4 latach odpowiednio w grupie leczonej produktem Perjeta w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W podgrupie pacjentów bez zajęcia węzłów chłonnych szacunkowe odsetki IDFS wyniosły 97,5% w porównaniu z 98,4% po 3 latach oraz 96,2% w porównaniu z 96,7% po 4 latach odpowiednio w grupie pacjentów leczonych produktem Perjeta w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. W podgrupie z negatywnym statusem receptorów hormonalnych oszacowanie wskaźników IDFS wyniosło 92,8% w porównaniu z 91,2% po 3 latach i 91,0% w porównaniu z 88,7% po 4 latach u pacjentów leczonych produktem Perjeta w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. W podgrupie pacjentów z receptorami hormonalnymi szacunkowe odsetki IDFS wyniosły 94,8% w porównaniu z 94,4% po 3 latach oraz 93,0% w porównaniu z 91,6% po 4 latach odpowiednio u pacjentów leczonych produktem Perjeta w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo.

Wyniki leczenia zgłaszane przez pacjentów (PRO)

Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały ocenę ogólnego stanu zdrowia zgłaszaną przez pacjentów, funkcjonowanie poznawcze i sprawnościowe oraz objawy leczenia oceniane za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-BR23. W analizach wyników leczenia zgłaszanych przez pacjentów różnicę wynoszącą 10 punktów uznawano za klinicznie znaczącą.

Funkcjonowanie sprawnościowe pacjentów, ogólny stan zdrowia i ocena biegunek wykazywały klinicznie znaczącą zmianę podczas chemioterapii w obu grupach terapeutycznych. W tym czasie średnie zmiejszenie sprawności od wartości początkowych wyniosło -10,7 (95% CI-11,4, -10,0) w grupie otrzymującej produkt Perjeta i -10,6 (95% -11,4, -9,9) w grupie placebo; ogólny stan zdrowia wyniósł -11,2 (95% CI -12,2, -10,2) w grupie otrzymującej produkt Perjeta i -10,2 (95% CI -11,1,-9,2)

w grupie placebo. Zmiana w objawach biegunki zwiększyła się do +22,3 (95% CI 21,0, 23,6) w grupie otrzymującej produkt Perjeta w porównaniu z +9,2 (95% CI 8,2, 10,2) w grupie placebo.

Następnie w obu grupach wyniki dotyczące funkcjonowania sprawnościowego i ogólnego stanu zdrowia powróciły do wartości początkowych podczas leczenia ukierunkowanego molekularnie. Objawy biegunki powróciły do stanu początkowego po zakończeniu terapii anty-HER2 w grupie otrzymującej produkt Perjeta. Dołączenie produktu Perjeta do trastuzumabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią nie miało wpływu na ogólne funkcjonowanie poznawcze pacjenta przez cały czas trwania badania.

Immunogenność

Pacjenci w rejestracyjnym badaniu CLEOPATRA byli badani w różnych punktach czasowych w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwlekowych (ang. *anti-drug antibodies*, ADA) przeciwko zastosowanemu produktowi leczniczemu Perjeta. U 3,3% (13/389 pacjentów) leczonych produktem leczniczym Perjeta i u 6,7% (25/372 pacjentów) przyjmujących placebo wynik badania w celu wykrycia obecności ADA był dodatni. W badaniu BERENICE u 4,1% (16/392) pacjentów leczonych produktem Perjeta wynik badania w kierunku przeciwciał ADA był dodatni. U żadnego z tych pacjentów nie wystąpiły reakcje anafilaktyczne/nadwrażliwości, które byłyby wyraźnie związane z ADA.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Perjeta we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka piersi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Populacyjna analiza farmakokinetyczna została przeprowadzona na danych uzyskanych od 481 pacjentów z różnych badań klinicznych (fazy I, II i III) z różnymi typami zaawansowanych guzów, leczonych produktem leczniczym Perjeta w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w dawkach pertuzumabu od 2 do 25 mg/kg, podawanych co 3 tygodnie w postaci wlewu dożylnego trwającego 30-60 minut

Wchłanianie
Produkt leczniczy Perjeta jest podawany w postaci wlewu dożylnego.

Dystrybucja
W licznych badaniach klinicznych objętość dystrybucji u typowego pacjenta wynosiła odpowiednio 3,11 l w kompartmencie centralnym (Vc) i 2,46 l w kompartmencie obwodowym (Vp).

Metabolizm
Metabolizm pertuzumabu nie był badany bezpośrednio. Przeciwciała są usuwane głównie w wyniku rozpadu.

Eliminacja
Mediana klirensu (Cl) pertuzumabu wynosiła 0,235 litrów/dzień, a mediana okresu półtrwania wynosiła 18 dni.

Liniowość/nieliniowość
Pertuzumab wykazuje liniową farmakokinetykę w zalecanym zakresie dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku
Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej nie zaobserwowano istotnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych pertuzumabu między pacjentami w wieku < 65 lat (n = 306) a pacjentami w wieku ≥ 65 lat (n = 175).

Zaburzenie czynności nerek
Nie prowadzono specyficznych badań zaburzeń czynności nerek pod wpływem produktu leczniczego Perjeta. Na podstawie wyników populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że ekspozycja na pertuzumab u pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny [Cl_{kr}] 60 do 90 ml/min, N = 200) i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (Cl_{kr} 30 do 60 ml/min, N = 71) była podobna jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (Cl_{kr} powyżej 90 ml/min, N = 200). Nie stwierdzono związku między Cl_{kr} a ekspozycją na pertuzumab w zakresie Cl_{kr} (od 27 do 244 ml/min).

Inne populacje specjalne
Populacyjna analiza farmakokinetyczna nie wykazała różnic w zależności od wieku, płci i przynależności etnicznej (Japończycy i nie-Japończycy). Najbardziej istotnymi zmiennymi towarzyszącymi mającymi wpływ na klirens były stężenie albumin i beztłuszczowa masa ciała w punkcie wyjścia. Klirens ulegał zmniejszeniu u pacjentów z większym stężeniem albumin w punkcie wyjścia i zwiększeniu u pacjentów z większą beztłuszczową masą ciała. Jednak analizy czułości przeprowadzone przy zalecanej dawce i schemacie stosowania produktu leczniczego Perjeta wykazały, że przy skrajnych wartościach tych dwóch zmiennych towarzyszących nie było istotnego wpływu na zdolność uzyskiwania docelowych stężeń w stanie stacjonarnym stwierdzonych w nieklinicznych modelach ksenoprzeszczepów guza. Dlatego nie ma potrzeby dostosowania pertuzumabu na podstawie tych zmiennych towarzyszących.

Wyniki PK pertuzumabu w badaniach NEOSPHERE i APHINITY były zgodne z przewidywaniami wcześniejszych populacyjnych modeli farmakokinetyki. Nie obserwowano różnic w PK pertuzumabu między pacjentami z rakiem piersi we wczesnym stadium, a pacjentami z rakiem piersi z przerzutami.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono specyficznych badań oceniających wpływ pertuzumabu na płodność zwierząt. Z badania toksyczności po podaniu wielokrotnym nie można wyciągnąć pewnych wniosków, co do negatywnego wpływu na męskie organy rozrodcze małp *Cynomolgus*.

Toksykologiczne badania wpływu na rozrodczość prowadzono na ciężarnych małpach *Cynomolgus* (ang. Gestational Day - GD; dzień ciąży od 19 do 50) przy początkowych dawkach 30 do 150 mg/kg, po których podawano dwa razy w tygodniu dawkę 10 do 100 mg/kg. Takie poziomy dawek skutkowały osiągnięciem klinicznie istotnych poziomów ekspozycji 2,5- do 20-krotnie wyższych od dawek zalecanych dla ludzi, w odniesieniu do C_{max}. Dożylne podawanie pertuzumabu od GD 19 do GD 50 (okres organogenezy) wywoływało efekt embriotoksyczny, ze wzrostem wskaźnika zgonów embrionalno-płodowych między GD 25 a GD 70. Częstość zgonów embrionalno-płodowych wynosiła 33, 50 i 85% u ciężarnych samic małp otrzymujących dwa razy w tygodniu dawki pertuzumabu, odpowiednio, 10, 30 i 100 mg/kg (2,5- do 20-krotnie wyższe od dawek zalecanych dla ludzi, w odniesieniu do C_{max}). Po wykonaniu cesarskiego cięcia w GD 100, we wszystkich grupach otrzymujących pertuzumab stwierdzono występowanie małowodzia, zmniejszonej względnej masy płuc i nerek oraz mikroskopowych oznak niedorozwoju nerek, co jest spójne z opóźnionym rozwojem nerek. Odnotowano poza tym – spójne z ograniczeniami rozwoju płodowego – wtórne w stosunku do małowodzia, niedorozwój płuc (1 z 6 w grupie 30 mg/kg i 1 z 2 w grupie 100 mg/kg), defekt przegrody międzykomorowej (1 z 6 w grupie 30 mg/kg), obecność cienkiej przegrody międzykomorowej (1 z 2 w grupie 100 mg/kg) i niewielkie wady szkieletu (zewnętrzne – 3 z 6 w grupie 30 mg/kg). W 100. dniu ciąży ekspozycja na pertuzumab była obserwowana u potomstwa we wszystkich grupach otrzymujących lek na poziomie 29% do 40% poziomu w surowicy matczynej.

U małp *Cynomolgus* cotygodniowe dożylne podawanie pertuzumabu w dawkach do 150 mg/kg było zasadniczo dobrze tolerowane. Po zastosowaniu dawek 15 mg/kg i większych odnotowano przemijające występowanie łagodnej biegunki związanej z leczeniem. W podgrupie małp długotrwałe stosowanie (dawki przez 7 do 26 tygodni) powodowało epizody ostrej biegunki wydzielniczej. Stosowano leczenie biegunki w tym, dożylne uzupełnianie płynów (z wyjątkiem eutanazji jednego ze zwierząt, dawka 50 mg/kg).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Lodowaty kwas octowy
L-histydyna
Sacharoza
Polisorbat 20
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie należy stosować roztworu glukozy (5%) do rozcieńczania produktu leczniczego Perjeta, ponieważ jest on niestabilny chemicznie i fizycznie w takich roztworach.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

2 lata

Rozcieńczony roztwór

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną roztworu przez 24 godziny w temperaturze 30°C i do 30 dni w temperaturze od 2°C do 8°C bez dostępu światła.
Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy wykorzystać niezwłocznie. Jeśli nie zostanie wykorzystany niezwłocznie, za okres i warunki przechowywania przed podaniem odpowiedzialna jest osoba podająca produkt, w normalnych warunkach czas przechowywania nie powinien przekraczać 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Nie zamrażać.

Fiolkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka (szkło typu I) z korkiem (z gumy butylowej) zawierająca 14 ml roztworu.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Perjeta nie zawiera żadnych konserwantów zwalczających drobnoustroje. Dlatego należy dbać o zapewnienie jałowości przygotowanego roztworu do wlewu, który powinien być przygotowany przez pracownika opieki zdrowotnej.

Produkt leczniczy Perjeta jest przeznaczony do jednorazowego użycia.

Nie wolno wstrząsać fiolki. Z fiolki należy pobrać 14 ml koncentratu produktu leczniczego Perjeta za pomocą sterylnej igły oraz strzykawki i rozcieńczyć w 250 ml worku infuzyjnym z PVC lub poliolefiny bez PVC, zawierającym 9 mg/ml (0,9%) lub alternatywnie 4,5 mg/ml (0,45%) roztwór chlorku sodu do infuzji. Po rozcieńczeniu 1 ml roztworu powinien zawierać około 3,02 mg pertuzumabu (840 mg/278 ml) dla dawki początkowej, kiedy wymagane jest użycie dwóch fiolek, i około 1,59 mg pertuzumabu (420 mg/264 ml) w przypadku dawki podtrzymującej, kiedy wymagane jest użycie jednej fiolki.
W celu wymieszania roztworu worek należy delikatnie obracać tak, aby uniknąć spienienia.

Produkty lecznicze podawane pozajelitowo przed podaniem należy obejrzeć czy nie zawierają drobin i kolor roztworu nie uległ zmianie. W przypadku zaobserwowania drobin lub zmiany koloru, nie należy używać roztworu. Po przygotowaniu wlewu należy go niezwłocznie podać (patrz punkt 6.3).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Produkt leczniczy Perjeta wykazuje zgodność z workami z polichlorku winylu (PVC) lub poliolefin bez PVC, w tym z workami z polietylenu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/813/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 marca 2013
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8 grudnia 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje na temat tego produktu leczniczego są dostępne na stronie Europejskiej Agencji Leków: http://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej
Lonza Manufacturing LLC
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA 95688
Stany Zjednoczone

Genentech, Inc.
1 Antibody Way
Oceanside, CA 92056
Stany Zjednoczone

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii
Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Whylen
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	**Termin**
Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. Post-authorisation efficacy study, PAES): W celu uzyskania długoterminowych danych dotyczących skuteczności w zakresie przeżycia wolnego od choroby (ang. Disease-free survival, DFS) oraz czasu przeżycia całkowitego (ang. Overal survival, OS) podmiot odpowiedzialny przedstawi wyniki badania BO25126 (APHINITY), randomizowanego, wieloośrodkowego, prowadzonego metodą podwójnie ślepiej próby, kontrolowanego placebo, dotyczące porównania chemioterapii z trastuzumabem i placebo względem chemioterapii z trastuzumabem i pertuzumabem jako leczenia adjuwantowego pacjentów z operacyjnym HER2-dodatnim pierwotnym rakiem piersi.	Listopad 2025

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO KARTONOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Perjeta 420 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
pertuzumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka 14 ml zawiera 420 mg pertuzumabu o stężeniu 30 mg/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lodowaty kwas octowy, L-histydyna, sacharoza i polisorbat 20.
Woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
420 mg/14 ml
1 x 14 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podania dożylnego po rozcieńczeniu
Nie wstrząsać
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Nie zamrażać
Fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/813/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA FIOLCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Perjeta 420 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Pertuzumab
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do podania dożylnego po rozcieńczeniu

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

420 mg/14 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Perjeta 420 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
pertuzumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Perjeta i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Perjeta
3. Jak przyjmować lek Perjeta.
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Perjeta
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Perjeta i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Perjeta jest pertuzumab i jest stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem piersi, gdy:
- Stwierdzono, że rak piersi jest „HER2-dodatni” – na podstawie badania zleconego przez lekarza.
- Rak rozprzestrzenił się na inne narządy takie jak płuca lub wątroba (doszło do przerzutów) oraz nie stosowano wcześniej leków przeciwnowotworowych (chemioterapia) ani innych leków wiążących się z receptorem HER2 lub nastąpił nawrót raka w piersi po wcześniejszym leczeniu.
- Rak nie rozprzestrzenił się na inne narządy, a leczenie ma być stosowane przed operacją (leczenie przed operacją jest nazywane leczeniem neoadjuwantowym).
- Rak nie rozprzestrzenił się na inne narządy, a leczenie jest planowane po operacji (leczenie po operacji jest nazywane leczeniem adjuwantowym).

Oprócz leku Perjeta pacjent będzie otrzymywał również lek trastuzumab i leki zwane chemioterapią. Informacje o tych lekach znajdują się w odpowiednich ulotkach dla pacjenta tych leków. Aby uzyskać informacje na temat tych leków, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

Jak działa lek Perjeta

Lek Perjeta należy do leków nazywanych „przeciwciałami monoklonalnymi”, które przyłączają się do ściśle określonych cząsteczek występujących w organizmie i na komórkach nowotworowych.

Lek Perjeta rozpoznaje swoją cząsteczkę docelową o nazwie „receptor dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2” (HER2) i przyłącza się do niej. Na powierzchni komórek niektórych nowotworów znajdują się liczne cząsteczki HER2, co stymuluje ich rozrost. Przyłączenie się leku Perjeta do komórek nowotworowych, na których powierzchni występują receptory HER2, może spowolnić lub zatrzymać wzrost albo może spowodować śmierć takich komórek.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Perjeta

Kiedy nie przyjmować leku Perjeta

- Jeśli pacjent ma uczulenie na pertuzumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki przed przyjęciem leku Perjeta.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Leczenie produktem Perjeta może wpływać na serce. Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Perjeta należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki:

- Jeśli pacjent miał wcześniej problemy kardiologiczne (takie jak niewydolność serca, leczenie ciężkich zaburzeń rytmu serca, niewyrównane nadciśnienie tętnicze, przebyty niedawno zawał serca), czynność serca pacjenta będzie kontrolowana przed i w trakcie leczenia lekiem Perjeta, a lekarz przeprowadzi badania, aby sprawdzić, czy serce pacjenta działa prawidłowo.
- Jeśli pacjent miał problemy kardiologiczne w trakcie wcześniejszej terapii trastuzumabem.
- Jeśli pacjent otrzymywał wcześniej chemioterapię z zastosowaniem leku z grupy zwanej antracyklinami, np. doksorubicynę lub epirubicynę – leki te mogą powodować uszkodzenie mięśnia sercowego i zwiększenie ryzyka wystąpienia problemów kardiologicznych po zastosowaniu leku Perjeta.

Jeśli któraś z wymienionych powyżej sytuacji dotyczy pacjenta (lub w razie braku pewności), należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki przed przyjęciem leku Perjeta. Więcej informacji o objawach problemów z sercem, na które trzeba zwracać uwagę, patrz punkt 4 „Ciężkie działania niepożądane”.

<u>Reakcje na wlew</u>
Istnieje możliwość wystąpienia reakcji na wlew, reakcji alergicznych lub anafilaktycznych (bardziej poważnych reakcji alergicznych). W trakcie podawania wlewu oraz przez 30 do 60 minut po podaniu wlewu lekarz lub pielęgniarka będą sprawdzać, czy nie pojawiają się działania niepożądane. Jeśli pojawią się ciężkie reakcje, lekarz może przerwać leczenie lekiem Perjeta. Bardzo rzadko pacjenci zmarli z powodu reakcji anafilaktycznych podczas wlewu leku Perjeta. Więcej informacji o reakcjach na wlew, na które trzeba zwracać uwagę w trakcie i po zakończeniu wlewu, patrz punkt 4. „Ciężkie działania niepożądane”.

<u>Gorączka neutropeniczna (zmniejszona liczba białych krwinek z gorączką)</u>
Kiedy lek Perjeta stosuje się z innymi lekami przeciwnowotworowymi (trastuzumab i chemioterapia), liczba białych krwinek może zmniejszyć się i może wystąpić gorączka (podwyższona temperatura). Jeśli u pacjenta występuje stan zapalny przewodu pokarmowego (np. zapalenie jamy ustnej lub biegunka) może on być bardziej narażony na wystąpienie tego działania niepożądanego.

<u>Biegunka</u>
Leczenie lekiem Perjeta może powodować ciężką biegunkę. U pacjentów powyżej 65. roku życia ryzyko wystąpienia biegunki jest większe w porównaniu do pacjentów poniżej 65. roku życia. Biegunka jest stanem, w którym organizm produkuje więcej luźnych stolców niż normalnie. W przypadku wystąpienia ciężkiej biegunki podczas leczenia przeciwnowotworowego, lekarz może rozpocząć leczenie przeciwbiegunkowe i może przerwać leczenie lekiem Perjeta dopóki biegunka nie będzie pod kontrolą.

Stosowanie u dzieci i młodzieży
Leku Perjeta nie należy stosować u pacjentów poniżej 18. roku życia, ponieważ nie wiadomo, jak działa w tej grupie wiekowej.

Stosowanie w pacjentów w podeszłym wieku
U pacjentów w wieku powyżej 65 lat leczonych lekiem Perjeta istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, takich jak zmniejszenie apetytu, zmniejszenie liczby czerwonych

krwinek, utrata masy ciała, uczucie zmęczenia, utrata lub zmiana smaku, uczucie osłabienia, drętwienia, mrowienia lub kłucia dotyczące głównie stóp i nóg oraz biegunki w porównaniu do pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Perjeta a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią
W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub pielęgniarki. Poinformują oni pacjenta o korzyściach i zagrożeniach dla pacjentki i jej dziecka w przypadku przyjmowania leku Perjeta w trakcie ciąży.

- Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli pacjentka zaszła w ciążę w trakcie terapii lekiem Perjeta lub w okresie 6 miesięcy od zakończeniu leczenia.
- Należy zapytać lekarza, czy można karmić piersią w trakcie lub po zakończeniu terapii lekiem Perjeta.

Lek Perjeta może powodować uszkodzenie nienarodzonego dziecka. W trakcie terapii lekiem Perjeta oraz przez 6 miesięcy od zakończenia leczenia należy stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży. Należy porozmawiać z lekarzem o najlepszej dla siebie metodzie zapobiegania ciąży.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Lek Perjeta może w niewielkim stopniu wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli jednak wystąpią zawroty głowy, reakcje na wlew, reakcje alergiczne lub anafilaktyczne należy zaczekać do ich ustąpienia przed rozpoczęciem prowadzenia pojazdu lub obsługiwania maszyn.

Lek Perjeta zawiera sód
Lek Perjeta zawiera mniej niż 1 mmol sodu na dawkę, tzn. jest zasadniczo wolny od sodu.

Lek Perjeta zawiera polisorbat
Lek Perjeta zawiera polisorbat 20. Każda fiolka 14 ml zawiera 2,8 mg polisorbatu 20. Polisorbat 20 może powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak przyjmować lek Perjeta

Przyjmowanie leku

Lek Perjeta będzie podawany przez lekarza lub pielęgniarkę w szpitalu lub przychodni.
- Lek podaje się przez kroplówkę do żyły (wlew dożylny) raz na trzy tygodnie.
- Ilość podawanego leku i czas trwania wlewu są różne dla dawki pierwszej i kolejnych dawek.
- Liczba wlewów zależy od tego, jak pacjent będzie reagować na leczenie oraz czy stosuje leczenie przed czy po operacji (leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe), lub w przypadku rozsiewu choroby.
- Lek Perjeta podaje się z innymi lekami przeciwnowotworowymi (trastuzumabem i chemioterapią).

Pierwszy wlew:
- Pacjent otrzyma 840 mg leku Perjeta we wlewie trwającym 60 minut. Lekarz lub pielęgniarka będą obserwować czy nie występują działania niepożądane podczas wlewu i przez 60 minut po jego zakończeniu.
- Pacjent otrzyma również trastuzumab i chemioterapię.

Wszystkie kolejne wlewy, jeśli pierwszy wlew był dobrze tolerowany:
- Pacjent będzie otrzymywać 420 mg leku Perjeta we wlewach trwających od 30 do 60 minut. Lekarz lub pielęgniarka będą obserwować czy nie występują działania niepożądane podczas każdego wlewu i przez 30 do 60 minut po jego zakończeniu.
- Pacjent otrzyma również trastuzumab i chemioterapię.

Więcej informacji na temat dawkowania trastuzumabu i chemioterapii (które również mogą powodować działania niepożądane) można znaleźć w odpowiednich ulotkach dla pacjenta tych leków. W razie pytań dotyczących tych leków należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

Pominięcie przyjęcia leku Perjeta
Jeśli pacjent zapomni o wizycie, w trakcie której miała być podana dawka leku Perjeta, lub taką wizytę opuści, należy jak najszybciej umówić się na dodatkową wizytę. Jeśli od ostatniej wizyty minęło co najmniej 6 tygodni zostanie podana wyższa dawka leku Perjeta, tj. 840 mg.

Przerwanie przyjmowania leku Perjeta
Nie należy przerywać przyjmowania tego leku bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem. Ważne jest, aby otrzymać wszystkie zalecane wlewy.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane
W razie zauważenia którychkolwiek z wymienionych niżej działań niepożądanych należy od razu powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce:
- Bardzo ciężka lub utrzymująca się biegunka (7 lub więcej stolców na dobę).
- Zmniejszenie liczby lub mała liczba białych krwinek (widoczna w badaniach krwi) z gorączką lub bez, co może zwiększać ryzyko zakażenia.
- Reakcje na wlew z łagodnymi lub ciężkimi objawami i mogącymi obejmować uczucie mdłości (nudności), gorączkę, dreszcze, uczucie zmęczenia, bóle głowy, utratę apetytu, bóle stawów i mięśni oraz uderzenia gorąca.
- Reakcje alergiczne i anafilaktyczne (ciężkie reakcje alergiczne) z objawami mogącymi obejmować obrzęk twarzy i gardła z trudnościami w oddychaniu. Bardzo rzadko pacjenci zmarli z powodu reakcji anafilaktycznych podczas wlewu leku Perjeta.
- Problemy z sercem (niewydolność serca) z objawami mogącymi obejmować kaszel, skrócenie oddechu i obrzęki (zatrzymanie płynów) nóg lub rąk.
- Zespół rozpadu guza (stan, który może wystąpić, gdy komórki nowotworowe giną zbyt szybko), który może spowodować zmiany stężenia substancji mineralnych i metabolitów (widoczne w badaniu krwi). Objawy mogą obejmować problemy z nerkami (osłabienie, duszność, uczucie zmęczenia i splątanie), problemy z sercem (kołatanie serca przy szybszym lub wolniejszym biciu serca), napady drgawkowe, wymioty lub biegunkę oraz mrowienie w jamie ustnej, dłoniach lub stopach.

W razie zauważenia którychkolwiek z wymienionych powyżej objawów niepożądanych należy od razu skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką.

Inne działania niepożądane:

Bardzo częste (występują częściej niż u 1 na 10 osób):
- Biegunka
- Utrata włosów

- Nudności lub wymioty
- Uczucie zmęczenia
- Wysypka
- Stan zapalny przewodu pokarmowego (np. zapalenie jamy ustnej)
- Zmniejszenie liczby krwinek czerwonych – widoczne w badaniu krwi
- Ból stawów lub mięśni, osłabienie mięśni
- Zaparcie
- Zmniejszone łaknienie
- Utrata lub zmiana smaku
- Gorączka
- Obrzęk kostek lub innych części ciała z powodu zatrzymania w organizmie nadmiernej ilości wody
- Bezsenność
- Uderzenia gorąca
- Uczucie osłabienia, drętwienia, mrowienia lub kłucia dotyczące głównie stóp i nóg
- Krwawienie z nosa
- Kaszel
- Zgaga
- Suchość skóry, świąd lub trądzikopodobne zmiany skórne
- Problemy z paznokciami
- Ból gardła, zaczerwienienie, bolesność nosa lub katar, objawy grypopodobne i gorączka
- Łzawienie
- Gorączka związana z niebezpiecznie małą liczbą białych krwinek (granulocytów obojętnochłonnych)
- Ból ciała, rąk, nóg i żołądka
- Skrócenie oddechu
- Zawroty głowy

Częste (występują rzadziej niż u 1 na 10 osób):
- Uczucie drętwienia, kłucia lub mrowienia stóp lub dłoni; ból odczuwany jako ostre kłucie, pulsowanie, mrożący lub piekący ból; odczuwanie bólu podczas bodźców, które nie powinny być bolesne, takich jak lekki dotyk; mniejsza zdolność odczuwania zmian wysokiej lub niskiej temperatury; utrata równowagi lub koordynacji
- Stan zapalny macierzy paznokcia – miejsca, w którym stykają się paznokieć i skóra
- Infekcje ucha, nosa lub gardła
- Zaburzenia czynności lewej komory serca powodujące dolegliwości lub bezobjawowe

Niezbyt częste (występują rzadziej niż u 1 na 100 osób):
- Objawy ze strony klatki piersiowej jak suchy kaszel lub duszność (możliwe oznaki śródmiąższowej choroby płuc, stan uszkodzenia tkanek wokół pęcherzyków w płucach)
- Płyn wokół płuc powodujący trudności w oddychaniu.

W razie wystąpienia którychkolwiek z wymienionych wyżej objawów po zakończeniu terapii lekiem Perjeta, należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza i poinformować go o wcześniejszym stosowaniu leku Perjeta.

Niektóre objawy niepożądane mogą być spowodowane rakiem piersi. Jeśli lek Perjeta stosuje się jednocześnie z trastuzumabem i chemioterapią, niektóre działania niepożądane mogą być spowodowane również przez te inne leki.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu

działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Perjeta

Lek Perjeta będzie przechowywany przez pracowników służby zdrowia w szpitalu lub przychodni. Informacje dotyczące przechowywania są następujące:

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Leku nie należy stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po literach EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).
- Nie zamrażać.
- Fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.
- Nie stosować leku, jeśli zauważy się w płynie jakiekolwiek cząstki lub stwierdzi niewłaściwy kolor (patrz punkt 6).
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Perjeta

- Substancją czynną leku jest pertuzumab. Każda fiolka zawiera łącznie 420 mg pertuzumabu o stężeniu 30 mg/ml
- Pozostałe składniki to: lodowaty kwas octowy, L-histydyna, sacharoza, polisorbat 20 i woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 „Lek Perjeta zawiera polisorbat”).

Jak wygląda lek Perjeta i co zawiera opakowanie

Lek Perjeta jest koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji. Jest to przezroczysty do lekko perłowego (opalizujący) płyn o barwie od bezbarwnej do bladożółtej. Jest dostępny w szklanej fiolce zawierającej 14 ml koncentratu.
Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny
Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

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

Ireland, Malta
Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.