

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Perjeta 420 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Čirá až slabě opalizující, bezbarvá až světle žlutá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Časný karcinom prsu

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

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

Metastazující karcinom prsu

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Perjeta musí být zahájena pouze pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s podáváním cytostatik. Přípravek Perjeta má být podáván zdravotnickým pracovníkem připraveným řešit anafylaxi a v zařízení, kde je okamžitě k dispozici kompletní vybavení pro resuscitaci.

Dávkování

Pacienti léčení přípravkem Perjeta musí mít HER2-pozitivní nádor s HER2 pozitivitou definovanou jako skóre 3+ při imunohistochemickém (IHC) stanovení a/nebo poměr $\geq 2,0$ při stanovení in situ hybridizací (ISH) validovaným testem.

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

Doporučená úvodní dávka pertuzumabu je 840 mg podaná v intravenózní infuzi trvající 60 minut následovaná každé 3 týdny udržovací dávkou 420 mg podávanou po dobu 30 až 60 minut. Po

dokončení každé infuze je doporučeno období sledování 30 – 60 minut. Období sledování má být dokončeno před jakoukoliv následnou infuzí trastuzumabu nebo chemoterapie (viz bod 4.4).

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

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

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

Při podávání s přípravkem Perjeta lze začít s dávkou docetaxelu 75 mg/m², kterou lze následně zvýšit na 100 mg/m² podle zvoleného režimu a snášenlivosti počáteční dávky. Druhou možností je podávání docetaxelu v dávce 100 mg/m² v třítydenním schématu od zahájení léčby, opět v závislosti na zvoleném režimu. Při použití režimu s karboplatinou je doporučovaná dávka docetaxelu 75 mg/m² po celou dobu léčby (bez zvyšování dávky). Při podávání s přípravkem Perjeta při adjuvantní léčbě je doporučovaná dávka paklitaxelu 80 mg/m² jednou týdně po dobu 12 týdenních cyklů. Při podávání pacientům léčeným režimy s antracykliny mají být přípravek Perjeta a trastuzumab podány po dokončení celého režimu s antracyklinem (viz bod 4.4).

Metastazující karcinom prsu

Přípravek Perjeta má být podáván v kombinaci s trastuzumabem a docetaxelem. Léčba přípravkem Perjeta a trastuzumabem může pokračovat do progresu nemoci nebo do nepřijatelné toxicity i po ukončení léčby docetaxelem.

Časný karcinom prsu

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

Při adjuvantní léčbě má být přípravek Perjeta podáván v kombinaci s trastuzumabem po dobu celkem jednoho roku (až 18 cyklů nebo do rekurence onemocnění nebo nepřijatelné toxicity podle toho, co nastane dříve) jako součást kompletního režimu léčby časného karcinomu prsu bez ohledu na termín operace. Součástí léčby má být standardní chemoterapie obsahující antracykliny a/nebo taxany. Léčba přípravkem Perjeta a trastuzumabem má být zahájena v den 1 prvního cyklu s taxanem a v podávání se má pokračovat i v případě ukončení chemoterapie.

Opoždění nebo vynechání dávek

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

Tabulka 1 Doporučení v případě opožděných nebo vynechaných dávek

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

Úprava dávky

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

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

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

Dysfunkce levé srdeční komory

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

Pacienti s metastazujícím karcinomem prsu

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

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

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

Pacienti s časným karcinomem prsu

Pacienti mají mít před léčbou LVEF $\geq 55\%$ ($\geq 50\%$ po absolvování případné chemoterapie obsahující antracykliny). Přípravek Perjeta a trastuzumab mají být vysazeny na dobu nejméně 3 týdnů v případě:

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

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

Starší pacienti

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

Porucha renálních funkcí

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

Porucha jaterních funkcí

Bezpečnost a účinnost přípravku Perjeta nebyla u pacientů s poruchou jaterních funkcí hodnocena. Nelze stanovit žádná specifická doporučení týkající se dávkování.

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Přípravek Perjeta se podává v intravenózní infuzi. Nesmí se podávat jako intravenózní bolus. Návod k naředění přípravku Perjeta před jeho podáním je uveden v bodech 6.2 a 6.6.

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

Reakce na infuzi

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

Hypersenzitivní reakce/anafylaxe

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

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

Dysfunkce levé srdeční komory (včetně městnavého srdečního selhání)

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

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

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

Před použitím přípravku Perjeta s antracykliny má být pečlivě zváženo a vyhodnoceno kardiální riziko v závislosti na potřebě léčby individuálního pacienta. Na základě farmakologických účinků anti-HER2 přípravků a antracyklinů lze očekávat zvýšené riziko kardiotoxicity při souběžném užívání přípravku Perjeta a antracyklinů než při následném užívání.

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

Reakce na infuzi

Podání přípravku Perjeta bylo spojeno s reakcemi na infuzi včetně příhod končící úmrtím (viz bod 4.8). Doporučuje se pečlivé sledování pacienta během podávání a po dobu 60 minut po první infuzi a během podávání a po dobu 30 – 60 minut po dalších infuzích přípravku Perjeta. Při významných projevech reakce na infuzi má být infuze zpomalena nebo přerušena a podána vhodná léčba. Pacienty je nutno vyšetřit a pečlivě sledovat až do úplného odeznění známek a příznaků. U pacientů se závažnými infuzními reakcemi má být zváženo trvalé přerušení. Klinické vyhodnocení má být provedeno na základě závažnosti probíhající reakce a odpovědi na podanou léčbu nežádoucího účinku (viz 4.2).

Hypersenzitivní reakce/anafylaxe

Pacienti mají být pečlivě sledováni pro případ výskytu hypersenzitivních reakcí. U přípravku Perjeta byla pozorována závažná hypersenzitivita, včetně anafylaxe a příhod končící úmrtím (viz bod 4.8). K dispozici pro okamžité použití mají být léčivé přípravky k léčbě těchto reakcí, stejně tak vybavení pro první pomoc. V případě hypersenzitivní reakce stupně 4 dle NCI-CTCAE (anafylaxe), bronchospasmu nebo syndromu akutní respirační tísně musí být léčba přípravkem Perjeta trvale ukončena (viz bod 4.2).

Febrilní neutropenie

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

Průjem

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V sub-studii randomizované pivotní studie CLEOPATRA u metastazujícího karcinomu prsu nebyly u 37 pacientů pozorovány farmakokinetické interakce mezi pertuzumabem a trastuzumabem nebo mezi pertuzumabem a docetaxelem. Dále nebyly v populační farmakokinetické analýze pozorovány známky mezilékových interakcí mezi pertuzumabem a trastuzumabem nebo mezi pertuzumabem a docetaxelem. Tato nepřítomnost mezilékových interakcí byla potvrzena farmakokinetickými údaji z klinických studií NEOSPHERE a APHINITY.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce

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

Těhotenství

Údaje o podávání pertuzumabu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Perjeta se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku Perjeta byla hodnocena u více než 6 000 pacientů v klinických hodnoceních fáze I, II a III u pacientů s různými zhoubnými nádory a léčenými převážně přípravkem Perjeta v kombinaci s dalšími cytostatiky. K těmto studiím patřily pivotní studie CLEOPATRA (n = 808), NEOSPHERE (n = 417), TRYPHAENA (n = 225) a APHINITY (n = 4 804) (viz shrnutí v tabulce 2). Bezpečnost přípravku Perjeta byla obecně konzistentní v rámci studií, ačkoliv incidence a nejčastější nežádoucí účinky se lišily v závislosti na tom, zda byl přípravek Perjeta podáván jako monoterapie nebo v kombinaci s jinými cytostatiky.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

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

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

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

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

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)

Velmi vzácné ($< 1/10000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

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

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

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

| Třídy orgánových systémů | <i>Velmi časté</i> | <i>Časté</i> | <i>Méně časté</i> | <i>Vzácné</i> |
|--|---|---|---|---|
| Infekce a infestace | Nazofaryngitida | Paronychium Infekce horních dýchacích cest | | |
| Poruchy krve a lymfatického systému | Febrilní neutropenie* Neutropenie Leukopenie Anémie | | | |
| Poruchy imunitního systému | Reakce na infuzi ^{°°} , * | Hypersenzitivita [°] , * Léková hypersenzitivita [°] , * | Anafylaktická reakce [°] , * | Syndrom uvolňování cytokinů ^{°°} |
| Poruchy metabolismu a výživy | Snížená chuť k jídlu | | | Syndrom nádorového rozpadu [†] |
| Psychiatrické poruchy | Insomnie | | | |
| Poruchy nervového systému | Periferní neuropatie Bolest hlavy Dysgeuzie Periferní senzorká neuropatie Závratě Parestezie | | | |
| Poruchy oka | Zvýšená tvorba slz | | | |
| Srdeční poruchy | | Dysfunkce levé srdeční komory** | Městnavé srdeční selhání** | |
| Cévní poruchy | Návaly horka | | | |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Kašel Epistaxe Dušnost | | Intersticiální plicní onemocnění Pleurální výpotek | |
| Gastrointestinální poruchy | Průjem Zvracení Stomatitida Nauzea Zácpa Dyspepsie Bolest břicha | | | |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | Alopecie Vyrážka Onemocnění nehtů Pruritus Suchá kůže | | | |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | Myalgie Artralgie Bolest v končetinách | | | |

| Třídy orgánových systémů | <i>Velmi časté</i> | <i>Časté</i> | <i>Méně časté</i> | <i>Vzácné</i> |
|---|---|----------------------------|-------------------|---------------|
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Zánět sliznice Periferní edém Pyrexie Únava Astenie | Třesavka Bolest Edém | | |

[^]Tabulka 2 ukazuje souhrnné údaje z celé doby léčby ve studii CLEOPATRA (data k 11. únoru 2014; medián počtu cyklů přípravku Perjeta byl 24); a z období neoadjuvantní léčby ve studiích NEOSPHERE (medián počtu cyklů přípravku Perjeta byl 4, ve všech léčebných ramenech) a TRYPHAENA (medián počtu cyklů přípravku Perjeta byl 3-6 v jednotlivých léčebných ramenech) a z léčebného období studie APHINITY (medián počtu cyklů přípravku Perjeta byl 18).

* Byly hlášeny nežádoucí účinky končící úmrtím.

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

° Hypersenzitivní/anafylaktická reakce dle skupiny termínů.

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

† Nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Dysfunkce levé srdeční komory (LVD)

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

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

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

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

AC v dose-dense režimu následovaným přípravkem Perjeta plus trastuzumab a paklitaxel a 3,5 % ve skupině s režimem FEC následovaným přípravkem Perjeta plus trastuzumab a docetaxel.

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

Reakce na infuzi

V pivotních studiích byla reakce na infuzi definována jako jakákoli příhoda hlášená jako hypersenzitivita, anafylaktická reakce, akutní reakce na infuzi nebo syndrom uvolňování cytokinů, která se projevila během infuze nebo téhož dne. V pivotní studii CLEOPATRA byla úvodní dávka přípravku Perjeta podána den před trastuzumabem a docetaxelem, aby bylo možno vyhodnotit reakce související s přípravkem Perjeta. První den, kdy byl podáván pouze přípravek Perjeta, byla celková frekvence reakcí na infuzi 9,8 % ve skupině s placebem a 13,2 % ve skupině léčené přípravkem Perjeta. Většina reakcí na infuzi byla mírného nebo středně závažného stupně. Nejčastějšími reakcemi na infuzi ($\geq 1,0$ %) ve skupině léčené přípravkem Perjeta byly pyrexie, třesavka, únava, bolest hlavy, astenie, hypersenzitivita a zvracení.

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

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

Hypersenzitivní reakce/anafylaxe

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

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

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

Febrilní neutropenie

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

Ve studii NEOSPHERE se u 8,4 % pacientů léčených neoadjuvantně přípravkem Perjeta, trastuzumabem a docetaxelem vyskytla febrilní neutropenie, v porovnání se 7,5 % pacientů léčených trastuzumabem a docetaxelem. Ve studii TRYPHAENA se febrilní neutropenie vyskytla u 17,1 % pacientů léčených neoadjuvantně přípravkem Perjeta + TCH a u 9,3 % pacientů léčených neoadjuvantně přípravkem Perjeta, trastuzumabem a docetaxelem následně po režimu FEC. Ve studii TRYPHAENA byl výskyt febrilní neutropenie vyšší u pacientů, kterým byl podán přípravek Perjeta v šesti cyklech v porovnání s pacienty, kterým byl přípravek Perjeta podán ve třech cyklech, nezávisle na podané chemoterapii. Stejně jako ve studii CLEOPATRA, byl v obou neoadjuvantních studiích pozorován vyšší výskyt neutropenie a febrilní neutropenie u asijských pacientů v porovnání s dalšími pacienty. Ve studii NEOSPHERE se febrilní neutropenie vyskytla u 8,3 % asijských pacientů léčených neoadjuvantně přípravkem Perjeta, trastuzumabem a docetaxelem, v porovnání se 4,0 % asijských pacientů léčených neoadjuvantně trastuzumabem a docetaxelem.

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

Průjem

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

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

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

Vyrážka

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

Ve studii NEOSPHERE se vyrážka vyskytla u 40,2 % pacientů léčených neoadjuvantně přípravkem Perjeta, trastuzumabem a docetaxelem, v porovnání s 29,0 % pacientů léčených trastuzumabem a docetaxelem. Ve studii TRYPHAENA se vyrážka vyskytla u 36,8 % pacientů léčených neoadjuvantně přípravkem Perjeta + TCH a u 20,0 % pacientů léčených neoadjuvantně přípravkem Perjeta, trastuzumabem a docetaxelem následně po režimu FEC. Výskyt vyrážky byl vyšší u pacientů, kterým byl přípravek Perjeta podáván v šesti cyklech, v porovnání s pacienty, kterým byl přípravek Perjeta podáván ve třech cyklech, nezávisle na podané chemoterapii.

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

Laboratorní abnormality

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

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

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

Starší pacienti

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Pertuzumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka specificky cílená na extracelulární dimerizační doménu (subdoménu II) bílkoviny receptoru 2 lidského epidermálního růstového faktoru (HER2), která blokuje na ligandech závislou heterodimerizaci HER2 s ostatními členy skupiny HER včetně EGFR, HER3 a HER4. V důsledku toho pertuzumab inhibuje na ligandech závislou intracelulární signalizaci dvěma hlavními signalizačními drahami: mitogenem aktivovanou proteinovou kinázou (MAP) a fosfoinositid 3-kinázou (PI3K). Inhibice těchto signálních drah může vést k zastavení buněčného růstu a apoptóze. Pertuzumab kromě toho aktivuje na protilátkách závislou buněčnou cytotoxicitu.

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

Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

Metastazující karcinom prsu

Přípravek Perjeta v kombinaci s trastuzumabem a docetaxelem

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

Přípravek Perjeta a trastuzumab byly podávány ve standardních dávkách v třítýdenním režimu. Pacienti byli léčeni přípravkem Perjeta a trastuzumabem do progresu nemoci, odvolání souhlasu nebo nepřijatelné toxicity. Docetaxel byl podáván v úvodní dávce 75 mg/m^2 v intravenózní infuzi každé tři týdny v nejméně 6 cyklech. Pokud byla úvodní dávka dobře snášena, mohla být podle rozhodnutí řešitele dávka docetaxelu zvýšena na 100 mg/m^2 .

Primárním cílovým parametrem účinnosti této studie bylo přežití bez progresu (progression-free survival - PFS) podle nezávislého hodnocení, které bylo definováno jako doba od data randomizace do data progresu nemoci nebo úmrtí (z jakékoli příčiny), pokud k úmrtí došlo do 18 týdnů od posledního hodnocení nádoru. Sekundárními cílovými parametry účinnosti byly celkové přežití (overall survival - OS), přežití bez progresu (progression-free survival - PFS) (hodnocené řešitelem), výskyt

objektivních odpovědí (objective response rate - ORR), trvání odpovědi a čas progresu příznaků podle dotazníků kvality života FACT-B.

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

Výsledky účinnosti ve studii CLEOPATRA jsou shrnuty v tabulce 3. Bylo dosaženo statisticky významného zlepšení nezávisle hodnoceného přežití bez progresu ve skupině léčené přípravkem Perjeta ve srovnání se skupinou s placebem. Výsledky řešiteli hodnoceného přežití bez progresu byly podobné jako nezávisle hodnocené přežití bez progresu.

Tabulka 3 Souhrn údajů o účinnosti ve studii CLEOPATRA

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

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

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

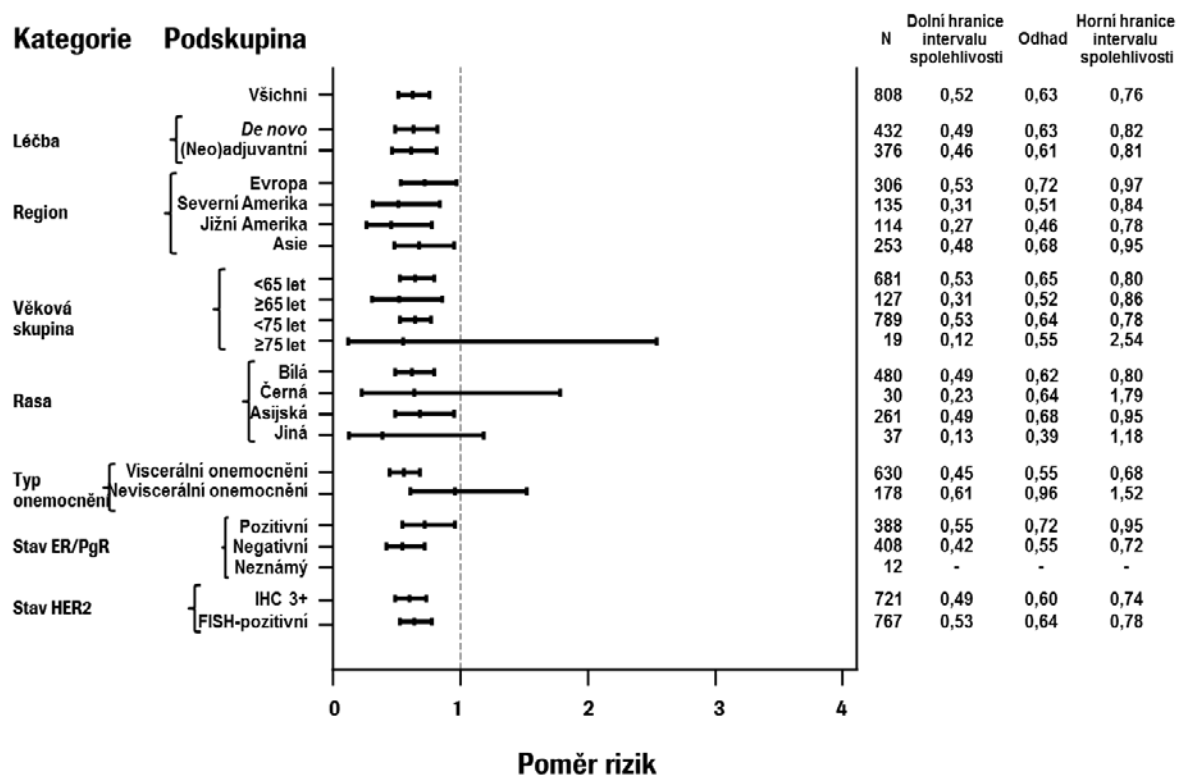
*** Pacienti s nejlepší celkovou odpovědí hodnocenou jako potvrzená úplná nebo částečná odpověď podle RECIST.

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

^ Výskyt objektivních odpovědí a trvání odpovědi je na základě údajů nezávislého hodnocení nádoru.

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

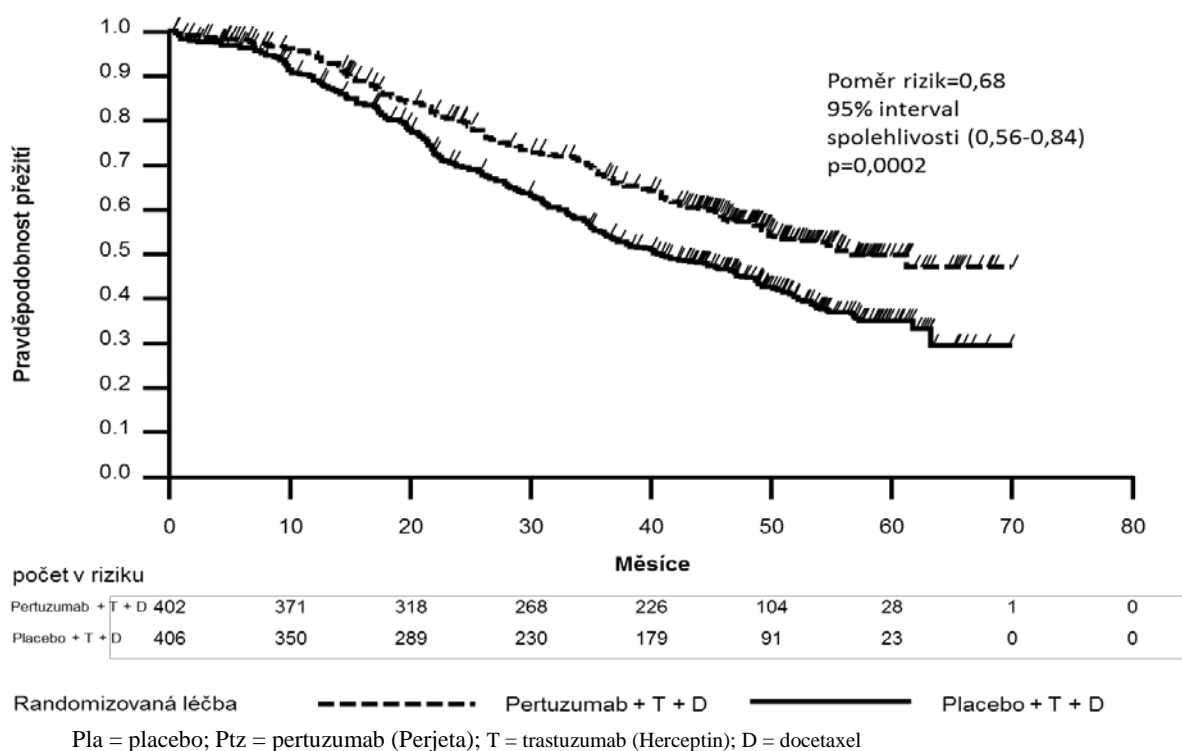
Obrázek 1 Nezávisle hodnocené přežití bez progresu v podskupinách pacientů



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

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

Obrázek 2 Kaplan-Meierova křivka celkového přežití podmíněného počtem dosažených příhod



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

Další informace z podpůrných klinických studií

BO17929 – jednoramenná studie u metastazujícího karcinomu prsu

BO17929 byla nerandomizovaná studie fáze II u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu, jejichž nádory progredovaly v průběhu léčby trastuzumabem. Léčba přípravkem Perjeta a trastuzumabem vyústila v četnost odpovědi 24,2 % s dalšími 25,8 % pacientů, kteří zaznamenali stabilizaci nemoci trvající alespoň 6 měsíců, což ukazuje, že přípravek Perjeta je aktivní po progresi na trastuzumabu.

Časný karcinom prsu

Neoadjuvantní léčba

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

Indikace neoadjuvantní léčby karcinomu prsu je podložena důkazy o zvýšení výskytu patologické úplné odpovědi a trendem k delšímu přežití bez nemoci, na což však nenavazují benefity ve smyslu dlouhodobých výsledků, například celkové přežití nebo přežití bez nemoci.

NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE (WO20697) je multicentrická mezinárodní randomizovaná kontrolovaná studie fáze II s přípravkem Perjeta, která byla provedena u 417 dospělých pacientek s nově zjištěným časným, inflamatorním nebo lokálně pokročilým HER2-positivním karcinomem prsu (T2-4d; primární nádor > 2 cm v průměru), které dosud nebyly léčeny trastuzumabem, chemoterapií nebo radioterapií. Pacientky s metastázami, bilaterálním karcinomem prsu, klinicky významnými kardiálními rizikovými

faktory (viz bod 4.4) nebo ejekční frakcí levé komory < 55 % nebyly zařazeny. Většina pacientek byla mladší 65 let.

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

- Trastuzumab plus docetaxel
- Přípravek Perjeta plus trastuzumab a docetaxel
- Přípravek Perjeta plus trastuzumab
- Přípravek Perjeta plus docetaxel.

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

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

Primárním cílovým parametrem účinnosti ve studii bylo hodnocení četnosti úplné patologické odpovědi (pCR) v prsu (ypT0/is). Sekundárními cílovými parametry účinnosti byly výskyt klinických odpovědí, výskyt konzervativních operací prsu (jen při nádoru T2-3), přežití bez nemoci (DFS) a přežití bez progresu (PFS). Další explorativní hodnocení četnosti pCR zahrnovalo stav lymfatických uzlin (ypT0/isN0 a ypT0N0).

Demografické hodnoty byly dobře vyváženy (střední věk byl 49-50 let, většina byla bílé rasy (71 %)) a vše byly pacientky - ženy. Celkem 7 % pacientek mělo inflamatorní karcinom prsu, 32 % lokálně pokročilý karcinom prsu a 61 % operabilní karcinom prsu. Přibližně polovina pacientek v každé léčebné skupině měla hormonálně pozitivní onemocnění (definované jako ER pozitivní a/nebo PgR pozitivní)

Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 4. U pacientek léčených přípravkem Perjeta plus trastuzumabem + docetaxelem bylo pozorováno statisticky významné zlepšení výskytu pCR (ypT0/is) ve srovnání s pacientkami, které dostávaly trastuzumab a docetaxel (45,8 % versus 29,0 %, $p = 0,0141$). Byly pozorovány podobné výsledky nezávisle na definici pCR. Předpokládá se, že se tento rozdíl v četnosti pCR promítne do klinicky významných rozdílů při hodnocení dlouhodobé účinnosti, což je podporováno pozitivním vývojem přežití bez progresu (HR 0,69, 95% interval spolehlivosti 0,34; 1,40) a přežití bez nemoci (HR 0,60, 95% interval spolehlivosti 0,28; 1,27).

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

TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA je multicentrická randomizovaná klinická studie fáze II provedená u 225 dospělých pacientek (žen) s HER2-pozitivním lokálně pokročilým, operabilním nebo inflamatorním karcinomem prsu (T2-4d; primární nádor >2 cm v průměru), které dosud nebyly léčeny trastuzumabem, chemoterapií nebo radioterapií. Nebyly zařazeny pacientky s metastázami, bilaterálním karcinomem prsu, klinicky významnými kardiálními rizikovými faktory (viz bod 4.4) nebo ejekční frakcí levé komory (LVEF) <55 %. Většina pacientek byla mladší než 65 let. Pacientky byly randomizovány k předoperační léčbě jedním ze tří neoadjuvantních režimů:

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

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

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

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

Demografické hodnoty byly mezi rameny dobře vyváženy (střední věk 49-50 let, většina byla bílé rasy [77 %]) a vše byly pacientky – ženy. Celkem 6 % pacientek mělo inflamatorní karcinom prsu, 25 % lokálně pokročilý karcinom prsu a 69 % operabilní karcinom prsu. Přibližně polovina pacientek v každé léčebné skupině měla hormonálně pozitivní onemocnění.

Ve srovnání s publikovanými daty pro podobné režimy bez přípravku Perjeta byl ve všech třech ramenech pozorován vysoký výskyt pCR (viz tabulka 4). Byly pozorovány podobné výsledky nezávisle na použité definici pCR. Výskyt pCR byl nižší u pacientek s nádorem hormonálně pozitivním (rozptyl 46,2 až 50,0 %) než u pacientek s nádorem hormonálně negativním (rozptyl 65,0 až 83,8 %).

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

Tabulka 4 NEOSPHERE (WO20697) a TRYPHAENA (BO22280): Přehled účinnosti (všechny zařazené pacientky)

| Parametr | NEOSPHERE (WO20697) | | | | TRYPHAENA (BO22280) | | |
|---|----------------------------------|--|---|--|---|---|-----------------------------|
| | trastuzumab + docetaxel n=107 | Perjeta + trastuzumab + docetaxel n=107 | Perjeta + trastuzumab n=107 | Perjeta + docetaxel n=96 | Perjeta + trastuzumab + FEC→ Perjeta + trastuzumab + docetaxel n=73 | FEC→ Perjeta + trastuzumab + docetaxel n=75 | Perjeta + TCH n=77 |
| Výskyt pCR v prsu (ypT0/is) n (%) [95% interval spolehlivosti] ¹ | 31 (29,0 %) [20,6; 38,5] | 49 (45,8 %) [36,1; 55,7] | 18 (16,8 %) [10,3; 25,3] | 23 (24,0 %) [15,8; 33,7] | 45 (61,6 %) [49,5; 72,8] | 43 (57,3 %) [45,4; 68,7] | 51 (66,2 %) [54,6; 76,6] |
| Rozdíl ve výskytu pCR ² [95% interval spolehlivosti] ³ | | +16,8 % [3,5; 30,1] | -12,2 % [-23,8; -0,5] | -21,8 % [-35,1; -8,5] | NA | NA | NA |
| p-hodnota (se Simesovou korekcí pro CMH test) ⁴ | | 0,0141 (vs. trastuzumab + docetaxel) | 0,0198 (vs. trastuzumab + docetaxel) | 0,0030 (vs Perjeta + trastuzumab + docetaxel) | NA | NA | NA |
| Výskyt pCR v prsu a lymfatické uzlině (ypT0/is N0) n (%) [95% interval spolehlivosti] | 23 (21,5 %) [14,1; 30,5] | 42 (39,3 %) [30,3; 49,2] | 12 (11,2 %) [5,9; 18,8] | 17 (17,7 %) [10,7; 26,8] | 41 (56,2 %) [44,1; 67,8] | 41 (54,7 %) [42,7; 66,2] | 49 (63,6 %) [51,9; 74,3] |
| ypT0 N0 n (%) [95% interval spolehlivosti] | 13 (12,1 %) [6,6; 19,9] | 35 (32,7 %) [24,0; 42,5] | 6 (5,6 %) [2,1; 11,8] | 13 (13,2 %) [7,4; 22,0] | 37 (50,7 %) [38,7; 62,6] | 34 (45,3 %) [33,8; 57,3] | 40 (51,9 %) [40,3; 63,5] |

| | NEOSPHERE (WO20697) | | | | TRYPHAENA (BO22280) | | |
|-------------------------------|----------------------------------|--|--------------------------------|-----------------------------|--|--|-----------------------|
| Parametr | trastuzumab + docetaxel n=107 | Perjeta + trastuzumab + docetaxel n=107 | Perjeta + trastuzumab n=107 | Perjeta + docetaxel n=96 | Perjeta + trastuzumab + FEC→ Perjeta + trastuzumab + docetaxel n=73 | FEC→ Perjeta + trastuzumab + docetaxel n=75 | Perjeta + TCH n=77 |
| Klinická odpověď ⁵ | 79 (79,8 %) | 89 (88,1 %) | 69 (67,6 %) | 65 (71,4 %) | 67 (91,8 %) | 71 (94,7 %) | 69 (89,6 %) |

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

- 95% interval spolehlivosti pro jeden binomiální vzorek za použití metody Pearson-Cloppera.
- Léčba přípravkem Perjeta + trastuzumab + docetaxel a přípravek Perjeta + trastuzumab je porovnávána s režimem trastuzumab + docetaxel, zatímco režim Perjeta + docetaxel je porovnáván s režimem Perjeta + trastuzumab + docetaxel.
- Přibližný 95% interval spolehlivosti pro rozdíl dvou četností odpovědí za použití metody dle Hauck-Andersona.
- Hodnota p dle Cochran-Mantel-Haenszel testu se Simesovou úpravou na multiplicitu.
- Klinická odpověď reprezentuje pacienty s nejlepší celkovou odpovědí CR nebo PR v průběhu neoadjuvantního období (primární prsní léze).

BERENICE (WO29217)

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

Studie BERENICE zahrnovala dvě paralelní skupiny pacientů. Pacienti vhodní k neoadjuvantní léčbě trastuzumabem plus chemoterapií na bázi antracyklinu a taxanu byli před operací rozděleni do dvou kohort s následujícími režimy:

- Kohorta A - 4 cykly doxorubicinu a cyklofosfamidu jednou za dva týdny v dose-dense režimu a pak 4 cykly přípravku Perjeta v kombinaci s trastuzumabem a paklitaxelem
- Kohorta B - 4 cykly FEC, a pak 4 cykly přípravku Perjeta v kombinaci s trastuzumabem a docetaxelem.

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

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

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

Adjuvantní léčba

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

APHINITY (BO25126)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabulka 5 Celková účinnost: ITT populace

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

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

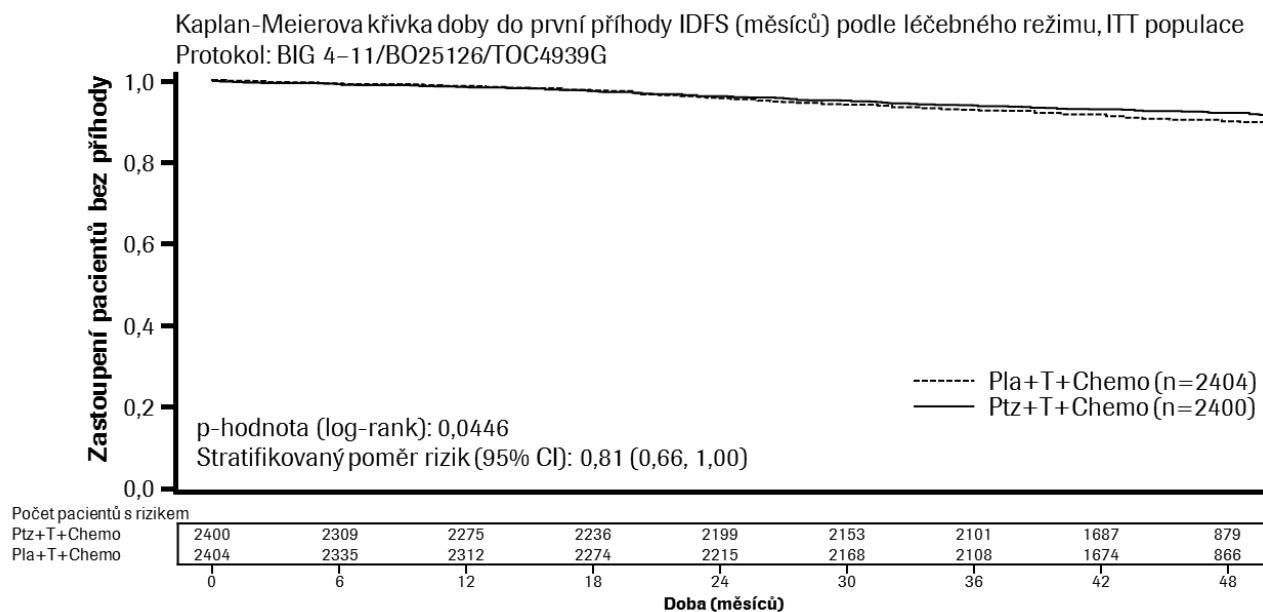
* Primární analýza přežití bez známek invazivního onemocnění ke dni 19. prosince 2016.

** Údaje ze třetí interim analýzy celkového přežití ke dni 10. ledna 2022.

1. Všechny analýzy byly stratifikovány podle statusu uzlin, verze protokolu, centrálního statusu hormonálních receptorů a režimu adjuvantní chemoterapie.

2. Zastoupení pacientů bez příhod během 3 let odvozené z Kaplan-Meierových odhadů.

Obrázek 3 Kaplan-Meierova křivka doby do invazivního onemocnění



IDFS - přežití bez známek invazivního onemocnění; CI - interval spolehlivosti; Pla - placebo; Ptz - pertuzumab (Perjeta); T - trastuzumab.

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

Výsledky podskupinové analýzy

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

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

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

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

Odhady IDFS v podskupině s pozitivními uzlinami byly 92,0 % vs. 90,2 % po 3 letech a 89,9 % vs. 86,7 % po 4 letech u pacientů s přípravkem Perjeta, resp. u pacientů s placebem. Odhady IDFS v podskupině s negativními uzlinami byly 97,5 % vs. 98,4 % po 3 letech a 96,2 % vs. 96,7 % po

4 letech u pacientů s přípravkem Perjeta, resp. u pacientů s placebem. Odhady IDFS v podskupině s negativními hormonálními receptory byly 92,8 % vs. 91,2 % po 3 letech a 91,0 % vs. 88,7 % po 4 letech u pacientů s přípravkem Perjeta, resp. u pacientů s placebem. Odhady IDFS v podskupině pozitivní na hormonální receptory byly 94,8 % vs. 94,4 % po 3 letech a 93,0 % vs. 91,6 % po 4 letech u pacientů s přípravkem Perjeta, resp. u pacientů s placebem.

Parametry hlášené pacientem (PRO)

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

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

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

Imunogenita

U pacientů v pivotalní studii CLEOPATRA byly v několika časových intervalech provedeny testy na přítomnost protilátek proti přípravku (ADA, anti-drug antibodies) Perjeta. Test na přítomnost ADA byl pozitivní přibližně u 3,3 % (13/389 pacientů) pacientů léčených přípravkem Perjeta a u 6,7 % (25/372 pacientů) pacientů léčených placebem. Ve studii BERENICE mělo 4,1 % (16/392) pacientů léčených přípravkem Perjeta pozitivní test na ADA. U žádného z těchto pacientů se nevyskytly anafylaktické / hypersenzitivní reakce jednoznačně související s ADA.

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpce

Přípravek Perjeta se podává v intravenózní infuzi.

Distribuce

V různých klinických studiích byly u typického pacienta distribuční objemy centrálního kompartmentu (V_c) 3,11 litru a periferního kompartmentu (V_p) 2,46 litru.

Biotransformace

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

Eliminace

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

Linearita/nelinearita

Pertuzumab vykázal v rozsahu doporučených dávek lineární farmakokinetiku.

Starší pacienti

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

Porucha renálních funkcí

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

Jiné zvláštní populace

Na základě analýzy populační farmakokinetiky se nepředpokládají žádné rozdíly ve farmakokinetice v závislosti na věku, pohlaví a etniku (Japonci versus ne-Japonci). Nejvýznamnějšími proměnnými ovlivňujícími clearance byly hladina albuminu před léčbou a tělesná hmotnost bez tuku. Clearance klesala u pacientů s vyšší koncentrací albuminu před léčbou a stoupala u pacientů s vyšší tělesnou hmotností bez tuku. Analýza senzitivity provedená při doporučeném dávkování a režimu pro přípravek Perjeta a při extrémních hodnotách těchto dvou proměnných však neprokázala jejich významný vliv na možnost dosažení cílové koncentrace v ustáleném stavu, jak byla definována v preklinických modelech s xenoinplantáty. Není tedy nutné upravovat dávkování přípravku Perjeta s ohledem na tyto proměnné.

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Studie reprodukční toxikologie byly provedeny u březích samic makaků jávských (v 19. až 50. dnu březosti) při úvodní dávce 30 až 150 mg/kg následované dávkou 10 až 100 mg/kg dvakrát týdně. Toto dávkování vedlo ke klinicky relevantní expozici dle C_{max} 2,5- až 20krát vyšší než při doporučeném dávkování u člověka. Intravenózní podávání pertuzumabu od 19. do 50. dne březosti (období organogeneze) bylo embryotoxické, incidence úmrtí embrya/plodu mezi 25. a 70. dnem březosti se zvyšovala v závislosti na dávce. Incidence ztráty embrya/plodu byla 33, 50 a 85 % u březích opičích samic, kterým byl podáván dvakrát týdně pertuzumab v dávce 10, 30 a 100 mg/kg (dle C_{max} dávky 2,5 až 20krát vyšší než je doporučené dávkování u člověka). Při císařském řezu 100. den březosti byly

nalezeny ve všech skupinách dle dávky pertuzumabu oligohydrátní, nižší relativní hmotnost plic a ledvin a mikroskopické známky hypoplazie ledvin odpovídající opožděnému vývoji ledvin. Kromě toho byly rovněž zaznamenány v souvislosti s restrikcí růstu plodu při oligohydrátní hypoplazie plic (1 ze 6 při dávce 30 mg/kg a 1 ze 2 při dávce 100 mg/kg), defekty přepážky srdečních komor (1 ze 6 při dávce 30 mg/kg), zeslabení stěny srdečních komor (1 ze 2 při dávce 100 mg/kg) a menší defekty skeletu (externí - 3 ze 6 při dávce 30 mg/kg). Ve všech léčených skupinách byla 100. den březosti hlášena expozice pertuzumabu u potomků na úrovni 29 až 40 % hladiny v séru matky.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Ledová kyselina octová
Histidin
Sacharóza
Polysorbát 20
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

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

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

2 roky.

Naředěný roztok

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při 30 °C a po dobu až 30 dnů při 2 °C až 8 °C v případě, že byl přípravek chráněn před světlem.

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

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

Chraňte před mrazem.

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička (sklo třídy I) s uzávěrem (butylová pryž) obsahující 14 ml roztoku. Balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Perjeta neobsahuje žádné antimikrobiální látky. Při přípravě infuzního roztoku proto musí být zajištěna sterilita a přípravu musí provádět zdravotnický pracovník.

Přípravek Perjeta je určen pouze pro jednorázové použití.

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

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

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

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

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/13/813/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. března 2013
Datum posledního prodloužení registrace: 8. prosince 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

26. 4. 2023

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

PŘÍLOHA II

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

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

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

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

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

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

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

• Plán řízení rizik (RMP)

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Perjeta 420 mg koncentrát pro infuzní roztok
pertuzumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Ledová kyselina octová, histidin, sacharóza a polysorbát 20.
Voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

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

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění
Neprotřepávejte
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

Chraňte před mrazem

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/813/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

NÁLEPKA NA INJEKČNÍ LAHVIČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perjeta 420 mg koncentrát pro infuzní roztok
pertuzumab
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

420 mg/14 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Perjeta 420 mg koncentrát pro infuzní roztok pertuzumab

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

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

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Perjeta a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Perjeta používat
3. Jak se přípravek Perjeta používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Perjeta uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Perjeta a k čemu se používá

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

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

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

Jak přípravek Perjeta působí

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

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

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Perjeta používat

Přípravkem Perjeta nesmíte být léčen(a)

- jestliže jste alergický(á) na pertuzumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

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

Upozornění a opatření

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

- jestliže jste někdy měl(a) problémy se srdcem (jako jsou srdeční selhání, léčba pro závažné nepravidelnosti srdeční akce, nekontrolovaný vysoký krevní tlak, nedávno prodělaná srdeční příhoda). Činnost srdce bude kontrolována před i během léčby přípravkem Perjeta a Váš lékař provede testy, aby zkontroloval, zda srdce pracuje správně.
- jestliže jste měl(a) problémy se srdcem kdykoli v průběhu předchozí léčby trastuzumabem.
- jestliže jste byl(a) někdy dříve léčen(a) protinádorovým lékem ze skupiny nazývané antracykliny, např. doxorubicin nebo epirubicin – tyto léky mohou poškodit srdeční sval a zvýšit tak riziko problémů se srdcem při léčbě přípravkem Perjeta.

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

Reakce na infuzi

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

Febrilní neutropenie (nízký počet bílých krvinek a horečka)

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

Průjem

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

Použití u dětí a dospívajících

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

Použití u starších pacientů

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

Další léčivé přípravky a přípravek Perjeta

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

Těhotenství a kojení

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

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

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Perjeta může mít malý vliv na Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Jestliže se však u Vás projeví jakákoli závrať, reakce na infuzi, alergická nebo anafylaktická reakce, vyčkejte až do jejího odeznění, než budete řídit nebo obsluhovat stroje.

Sodík

Přípravek Perjeta obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Perjeta používá

Způsob podání

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

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

Při první infuzi:

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

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

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

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

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Perjeta

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

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Perjeta

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

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

Závažné nežádoucí účinky

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

- Velmi těžký nebo trvalý průjem (7 nebo více stolic denně).
- Snížení počtu nebo nízký počet bílých krvinek (prokázané krevním testem) s horečkou nebo bez horečky, který může zvyšovat riziko infekce.
- Reakce na infuzi s příznaky, které mohou být mírné nebo závažnější a mohou zahrnovat nevolnost (pocit na zvracení), horečku, třesavku, pocit únavy, bolest hlavy, ztrátu chuti k jídlu, bolest kloubů a svalů a návaly horka.
- Alergické a anafylaktické (závažnější alergické) reakce s příznaky, které mohou zahrnovat otok obličeje a krku s dýchacími obtížemi. Ve velmi vzácných případech došlo k úmrtí pacientů z důvodu anafylaktických reakcí v průběhu infuze přípravku Perjeta.
- Příznaky problémů se srdcem (srdeční selhání) s příznaky, které mohou zahrnovat kašel, dušnost a otoky (zadržování tekutin) nohou nebo rukou.
- Syndrom nádorového rozpadu (stav, ke kterému může dojít při rychlém zániku nádorových buněk, způsobující změny krevní hladiny minerálů a metabolitů, které lze prokázat krevním testem). Příznaky mohou zahrnovat ledvinové problémy (slabost, dušnost, únava a zmatenost), srdeční problémy (kmitání srdečního svalu při zrychlení nebo zpomalení srdečního tepu), epileptické záchvaty, zvracení nebo průjem a brnění v ústech, rukou nebo chodidlech.

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

Další nežádoucí účinky zahrnují:

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

- Průjem
- Ztráta vlasů
- Pocit na zvracení nebo zvracení
- Pocit únavy
- Vyrážka
- Zánět zažívacího ústrojí (např. zánět sliznice dutiny ústní)
- Pokles počtu červených krvinek – zjišťuje se vyšetřením krve
- Bolest kloubů nebo svalů, svalová slabost

- Zácpa
- Menší chuť k jídlu
- Ztráta nebo změna vnímání chuti
- Horečka
- Otoky kotníků nebo jiných částí těla v důsledku zadržování nadměrného množství vody v těle
- Nespavost
- Návaly horka
- Pocity slabosti, necitlivosti, brnění nebo svědění postihující především chodidla a nohy
- Krvácení z nosu
- Kašel
- Pálení žáhy
- Suchá, svědivá kůže nebo vyrážka podobná akné
- Problémy s nehty
- Bolest v krku, zarudnutí, bolavý nos nebo příznaky rýmy, příznaky podobné chřipce a horečka
- Zvýšené slzení
- Horečka spojená s nebezpečně nízkými hladinami jednoho typu bílých krvinek (neutrofilů)
- Bolest v těle, rukou, nohách a břiše
- Dušnost
- Pocity závratě

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- Pocit necitlivosti, píchání nebo brnění v nohách nebo rukou; ostrá bodavá, pulzující, mrazivá nebo pálivá bolest; pocit bolesti z něčeho, co by nemělo být bolestivé, jako je lehký dotek; snížená schopnost cítit změny tepla nebo chladu; ztráta rovnováhy nebo koordinace
- Zánět nehtového lůžka v místě spojení nehtu a kůže
- Infekce ucha, nosu nebo hrdla
- Stav, při kterých správně nepracuje levá srdeční komora, s příznaky nebo bez příznaků

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

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

Pokud zaznamenáte jakýkoli z výše uvedených příznaků po ukončení léčby přípravkem Perjeta, promluvte si ihned se svým lékařem a informujte jej, že jste byl(a) dříve léčen(a) přípravkem Perjeta. Některé nežádoucí účinky, které budete pozorovat, mohou souviset s rakovinou prsu. Pokud jste léčen(a) přípravkem Perjeta v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií, mohou některé nežádoucí účinky rovněž souviset s těmito přípravky.

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak přípravek Perjeta uchovávat

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

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „Použitelné do:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

- Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).
- Chraňte před mrazem.
- Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete pevných částic v tekutině nebo má tekutina nesprávnou barvu (podívejte se, prosím, do bodu 6).
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Perjeta obsahuje

- Léčivou látkou je pertuzumab. Jedna injekční lahvička obsahuje celkem 420 mg pertuzumabu o koncentraci 30 mg/ml.
- Dalšími složkami jsou ledová kyselina octová, histidin, sacharóza, polysorbát 20 a voda pro injekci.

Jak přípravek Perjeta vypadá a co obsahuje toto balení

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

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v dubnu 2023.

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