

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Perjeta 420 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka koncentratu o pojemności 14 ml zawiera 420 mg pertuzumabu o stężeniu 30 mg/ml. Po rozcieńczeniu 1 ml roztworu zawiera około 3,36 mg pertuzumabu w przypadku dawki początkowej oraz około 1,68 mg pertuzumabu w przypadku dawki podtrzymującej (patrz punkt 6.6).

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Perjeta stosuje się wyłącznie z przepisu lekarza a leczenie tym produktem powinno być rozpoczynane tylko pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Produkt leczniczy Perjeta powinien być podawany przez personel medyczny przygotowany do wdrożenia odpowiedniego postępowania na wypadek reakcji anafilaktycznej oraz w warunkach umożliwiających natychmiastowy dostęp do urządzeń do resuscytacji.

Produkt leczniczy Perjeta może być stosowany tylko u pacjentów z HER2-dodatnim statusem guza, określonym jako wynik 3+ w przypadku metody immunohistochemicznej (IHC) i (lub) wskaźnik $\geq 2,0$ w przypadku hybrydyzacji *in situ* (ISH), oznaczonym za pomocą zwlidowanego testu. Aby zapewnić otrzymanie dokładnych i odtwarzalnych wyników testu należy go przeprowadzić w specjalistycznym laboratorium, które zapewnia walidację stosowanych metod analitycznych. Pełna instrukcja wykonania testów i interpretacji wyników znajduje się w ulotkach informacyjnych zwalidowanych testów, stosowanych do oznaczania HER2.

Dawkowanie

Zalecana początkowa dawka nasycająca produktu leczniczego Perjeta wynosi 840 mg podawanych w 60-minutowym wlewie dożylnym, po którym co 3 tygodnie podaje się dawkę podtrzymującą 420 mg przez 30 do 60 minut.

Zalecana początkowa dawka nasycająca trastuzumbu podawanego razem z produktem leczniczym Perjeta wynosi 8 mg/kg mc., podawana w formie wlewu dożylnego, po którym co 3 tygodnie podawana jest dawka podtrzymująca 6 mg/kg mc.

Zalecana początkowa dawka docetakselu podawanego razem z produktem Perjeta wynosi 75 mg/m² pc., podawana następnie co 3 tygodnie. Dawkę docetakselu można zwiększyć do 100 mg/m² pc. w kolejnych cyklach, jeśli dawka początkowa była dobrze tolerowana.

Te produkty lecznicze należy podawać sekwencyjnie. Produkt leczniczy Perjeta i trastuzumab można podawać w dowolnej kolejności. Gdy pacjent otrzymuje docetaksel, powinien on być podawany po produkcie leczniczym Perjeta i trastuzumabie. Każdorazowo po wykonaniu wlewu produktu leczniczego Perjeta i przed rozpoczęciem wlewu trastuzumabu lub docetakselu zalecane jest obserwowanie pacjentów przez 30 do 60 minut (patrz punkt 4.4).

Pacjenci powinni być leczeni produktem leczniczym Perjeta do wystąpienia progresji choroby lub niepoddającej się leczeniu toksyczności.

Opóźnienie podania lub pominięcie dawki

Jeśli przerwa między dwoma kolejnymi wlewami jest krótsza niż 6 tygodni, należy jak najszybciej podać dawkę 420 mg produktu leczniczego Perjeta niezależnie od następnej planowej dawki.

Jeśli przerwa między dwoma kolejnymi wlewami wynosi 6 tygodni lub więcej, należy podać ponownie początkową dawkę nasycającą 840 mg produktu Perjeta w 60-minutowym wlewie dożylnym, a następnie co 3 tygodnie podawać dawkę podtrzymującą 420 mg przez 30 do 60 minut.

Zmiana dawki

Nie zaleca się zmniejszania dawek produktu leczniczego Perjeta.

Pacjenci mogą kontynuować terapię w okresie odwracalnego zahamowania czynności szpiku, wywołanego przez chemioterapię, jednak w tym czasie należy ich uważnie obserwować w celu wykrycia ewentualnych powikłań związanych z występowaniem neutropenii. Informacje o modyfikacjach dawek docetakselu znajdują się w charakterystyce produktu leczniczego docetaksel (ChPL).

Nie zaleca się zmniejszania dawek trastuzumabu, patrz charakterystyka produktu leczniczego trastuzumabu (ChPL).

W przypadku przerwania terapii trastuzumabem należy przerwać stosowanie produktu Perjeta.

W przypadku przerwania terapii docetakselem leczenie produktem Perjeta i trastuzumabem może być kontynuowane do wystąpienia progresji choroby lub niepoddającej się leczeniu toksyczności.

Zaburzenie czynności lewej komory

Należy odstawić produkt leczniczy Perjeta i trastuzumab na co najmniej 3 tygodnie w przypadku którejkolwiek z poniższych sytuacji:

- objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na występowanie zastoinowej niewydolności serca (w przypadku potwierdzenia objawowej niewydolności serca podawanie produktu Perjeta należy przerwać)
- spadek frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction* - LVEF) do poziomu poniżej 40%
- gdy wartość LVEF na poziomie 40-45% związana jest ze spadkiem o $\geq 10\%$ poniżej wartości sprzed leczenia.

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

Jeśli po ponownej ocenie w ciągu około 3 tygodni wartość LVEF nie uległa poprawie lub uległa dalszemu pogorszeniu, należy poważnie zastanowić się nad przerwaniem terapii produktem Perjeta i trastuzumabem, chyba, że uzna się, iż korzyści dla danego pacjenta przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.4).

Reakcje na wlew

Jeśli u pacjenta wystąpi reakcja na wlew (patrz punkt 4.8), można spowolnić tempo wlewu lub przerwać wlew. Wlew można wznowić po ustąpieniu objawów. Ustąpienie objawów może przyspieszyć leczenie polegające na podaniu tlenu, agonistów receptorów beta, leków antyhistaminowych, szybkim podaniu płynów oraz leków przeciwgorączkowych. Wlew należy natychmiast przerwać, jeśli u pacjenta wystąpi reakcja stopnia 4. wg. NCI-CTCAE (anafilaksja), skurcz oskrzeli lub zespół ostrej niewydolności oddechowej (patrz punkt 4.4).

Osoby w podeszłym wieku

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności pertuzumabu u pacjentów w wieku ≥ 65 lat. Nie zaobserwowano istotnych różnic w bezpieczeństwie i skuteczności pertuzumabu stosowanego u pacjentów w wieku od 65 do 75 lat i u dorosłych pacjentów w wieku poniżej 65 lat. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w wieku ≥ 65 lat. Liczba danych dotyczących stosowania leku u pacjentów w wieku powyżej 75 lat jest bardzo ograniczona.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

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

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, nazwa handlowa produktu leczniczego stosowanego u pacjenta powinna zostać wyraźnie odnotowana (lub określona) w dokumentacji pacjenta.

Zaburzenie czynności lewej komory (w tym zastoinowa niewydolność serca)

Zgłaszano przypadki zmniejszenia LVEF po zastosowaniu leków blokujących aktywność HER2, w tym produktu leczniczego Perjeta. U pacjentów, u których wcześniej stosowano antracykliny lub radioterapię klatki piersiowej ryzyko zmniejszenia LVEF może być większe. W rejestracyjnym badaniu CLEOPATRA stosowanie produktu leczniczego Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem i docetaksemem nie wiązało się z częstszym występowaniem objawowego zaburzenia czynności skurczowej lewej komory (ang. *left ventricular systolic dysfunction* - LVSD) lub zmniejszeniem LVEF w porównaniu ze stosowaniem placebo, trastuzumabu i docetakselu (patrz punkt 4.8).

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

Należy oceniać LVEF przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Perjeta i co trzy cykle w trakcie leczenia, aby się upewnić, czy wartość LVEF mieści się w zakresie wartości prawidłowych danej instytucji. Jeśli wartość LVEF wynosi $< 40\%$ lub mieści się w zakresie 40-45% i wiąże się ze spadkiem o $\geq 10\%$ poniżej wartości sprzed leczenia, produkt leczniczy Perjeta i trastuzumab należy odstawić i powtórzyć ocenę LVEF w ciągu około 3 tygodni. Jeśli wartość LVEF nie ulegnie poprawie lub ulegnie dalszemu pogorszeniu, należy poważnie rozważyć zakończenie terapii produktem leczniczym Perjeta i trastuzumabem, chyba że korzyści dla danego pacjenta przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.2).

Reakcje na wlew, reakcje nadwrażliwości/ anafilaksja

Stosowanie produktu leczniczego Perjeta wiązało się z występowaniem reakcji podczas wlewu i reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.8). Zaleca się ścisłą obserwację pacjenta w trakcie pierwszego wlewu i przez 60 minut po pierwszym wlewie oraz w trakcie kolejnych wlewów i przez 30-60 minut po kolejnych wlewach z produktem leczniczym Perjeta. Jeśli wystąpi reakcja na wlew, należy zmniejszyć szybkość podawania wlewu lub przerwać wlew i zastosować odpowiednie terapie. Należy oceniać stan pacjentów i uważnie kontrolować do całkowitego ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych. Należy przerwać leczenie na stałe w przypadku reakcji nadwrażliwości stopnia 4. wg.

NCI-CTCAE (anafilaksja), skurczu oskrzeli lub zespołu ostrej niewydolności oddechowej (patrz punkt 4.2).

Gorączka neutropeniczna

U pacjentów leczonych produktem Perjeta, trastuzumabem i docetakselem istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo, trastuzumab i docetaksel, zwłaszcza podczas pierwszych 3 cykli leczenia (patrz punkt 4.8). Biorąc pod uwagę zbliżoną najmniejszą liczbę neutrofilów u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Perjeta i pacjentów przyjmujących placebo, większa częstość występowania gorączki neutropenicznej u pacjentów leczonych produktem Perjeta może być związana z większą częstością występowania zmian zapalnych błony śluzowej i biegunki u tych pacjentów. Należy rozważyć objawowe leczenie zapalenia błony śluzowej i biegunki. W rejestracyjnym badaniu CLEOPATRA nie zgłaszano przypadków gorączki neutropenicznej po przerwaniu terapii docetakselem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniu dodatkowym z udziałem 37 pacjentów, prowadzonym w ramach randomizowanego, rejestracyjnego badania CLEOPATRA, nie obserwowano interakcji farmakokinetycznych między produktem leczniczym Perjeta i trastuzumabem ani między produktem Perjeta i docetakselem. Dodatkowo populacyjna analiza farmakokinetyczna nie wykazała istnienia interakcji lekowych między produktem leczniczym Perjeta i trastuzumabem ani między produktem Perjeta i docetakselem.

W czterech badaniach oceniono wpływ produktu leczniczego Perjeta na farmakokinetykę podawanych jednocześnie leków cytotoksycznych, docetakselu, gemcytabiny, erlotynibu i kapecytabiny. Nie wykazano istnienia interakcji farmakokinetycznej między produktem leczniczym Perjeta a którymkolwiek z tych leków. Farmakokinetyka produktu leczniczego Perjeta w tych badaniach była porównywalna do farmakokinetyki obserwowanej w badaniach z zastosowaniem jednego leku.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja

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

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

Nie przeprowadzono specyficznych badań oceniających wpływ pertuzumabu na płodność zwierząt. Dostępne są bardzo ograniczone dane z badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, dotyczące ryzyka wystąpienia negatywnego wpływu na męski układ rozrodczy. Nie zaobserwowano negatywnego wpływu po ekspozycji na pertuzumab u dojrzałych płciowo samic małp *Cynomolgus*.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na podstawie zgłoszonych działań niepożądanych można przewidywać, że produkt leczniczy Perjeta nie powinien wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentom, u których występują reakcje na wlew, należy odradzać prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn do czasu ustąpienia objawów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Perjeta zostało ocenione w grupie ponad 1400 pacjentów uczestniczących w rejestracyjnym badaniu CLEOPATRA, albo w badaniach I i II fazy prowadzonych z udziałem pacjentów chorych na różnego rodzaju nowotwory złośliwe i leczonych głównie produktem leczniczym Perjeta w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi.

W rejestracyjnym badaniu klinicznym CLEOPATRA 407 pacjentów otrzymało, co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (> 50%) były biegunka, łysienie i neutropenia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3.-4. wg. NCI-CTCAE (wersja 3.) (> 10%) były neutropenia, gorączka neutropeniczna i leukopenia a najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były gorączka neutropeniczna, neutropenia i biegunka. Zgon związany z leczeniem wystąpił u 1,2% pacjentów z grupy przyjmującej produkt leczniczy Perjeta oraz u 1,5% pacjentów z grupy przyjmującej placebo. Zgony były spowodowane głównie gorączką neutropeniczną i (lub) zakażeniem. Po dodatkowym roku obserwacji zaburzenie czynności lewej komory występowało z częstością <10% w rejestracyjnym badaniu klinicznym CELOPATRA (5,4% w grupie leczonej produktem Perjeta i 8,6% w grupie, której podawano placebo, w tym objawowe zaburzenia czynności skurczowej lewej komory u 1,2% pacjentów w grupie leczonej produktem Perjeta i u 3,3% pacjentów, którym podawano placebo).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 1 podsumowano działania niepożądane obserwowane w rejestracyjnym badaniu klinicznym CLEOPATRA, w którym produkt leczniczy Perjeta był podawany w skojarzeniu z docetakselem i trastuzumabem. Ponieważ produkt Perjeta jest stosowany z trastuzumabem i docetakselem, trudno jest ustalić związek przyczynowo-skutkowy między wystąpieniem zdarzenia niepożądanego a określonym lekiem. Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Perjeta w badaniach fazy I i II było zasadniczo zgodne z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w badaniu CLEOPATRA, chociaż częstość występowania i najczęstsze działania niepożądane różniły się w zależności od tego, czy produkt leczniczy Perjeta był podawany w monoterapii, czy jednocześnie z innymi lekami przeciwnowotworowymi.

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały wyszczególnione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i następujących kategorii częstości występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Częstość nieznaną (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych)

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

Tabela 1 Podsumowanie działań niepożądanych z rejestracyjnego badania klinicznego CLEOPATRA

Klasyfikacja układów i narządów	<u>Bardzo często</u>	<u>Często</u>	<u>Niezbyt często</u>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Infekcja górnych dróg oddechowych Zapalenie nosogardła	Zapalenie wałów paznokciowych	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Gorączka neutropeniczna* Neutropenia Leukopenia Anemia		
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość /reakcja anafilaktyczna° Reakcja związana z wlewem/zespół uwalniania cytokin°°		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu†		
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna		
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia obwodowa Neuropatia czuciowa obwodowa Bóle głowy† Zawroty głowy Zaburzenia smaku		
Zaburzenia oka	Zwiększone łzawienie		
Zaburzenia serca		Zaburzenie czynności lewej komory† (w tym zastoinowa niewydolność serca)	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność† Kaszel†	Wysięk opłucnowy	Śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka† Wymioty† Zapalenie jamy ustnej Nudności† Zaparcia† Niestrawność		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie Wysypka† Choroby paznokci Świąd Suchość skóry		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni Ból stawów		

Klasyfikacja układów i narządów	<i>Bardzo często</i>	<i>Często</i>	<i>Niezbyt często</i>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zapalenie śluzówki/Zapalenie błon śluzowych Ból† Obrzęk† Gorączka Zmęczenie† Astenia†	Dreszcze	

*W tym działania niepożądane zakończone zgonem.

† Za wyjątkiem gorączki neutropenicznej, neutropenii, leukopenii, zwiększonego łzawienia, śródmiąższowej choroby płuc, zapalenia wałów paznokciowych i łysienia, wszystkie zdarzenia w tej tabeli zgłaszano również u przynajmniej 1% pacjentów uczestniczących w badaniach produktu leczniczego Perjeta w monoterapii, choć nie były one uznane przez badacza za przyczynowo związane z produktem Perjeta. Bardzo częste działania niepożądane (zgłaszane u $\geq 10\%$ pacjentów przyjmujących produkt Perjeta w monoterapii) oznaczono w tabeli symbolem †.

° Nadwrażliwość/reakcja anafilaktyczna obejmuje grupę zjawisk.

°° Reakcja związana z wlewem/zespół uwalniania cytokin obejmuje szereg różnych zjawisk w określonym przedziale czasowym, patrz „Opis wybranych działań niepożądanych” poniżej.

Działania niepożądane zgłoszone u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Perjeta i trastuzumab po zakończeniu terapii docetakselem

W rejestracyjnym badaniu CLEOPATRA po zakończeniu terapii docetakselem działania niepożądane były zgłaszane rzadziej. Po odstawieniu docetakselu wszystkie działania niepożądane w grupie leczonej produktem leczniczym Perjeta i trastuzumabem występowały u $< 10\%$ pacjentów, z wyjątkiem biegunki (19,1%), infekcji górnych dróg oddechowych (12,8%), wysypki (11,7%), bólu głowy (11,4%) i zmęczenia (11,1%).

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje na wlew, reakcje nadwrażliwości /anafilaksja

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

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

W rejestracyjnym badaniu CLEOPATRA ogólna częstość występowania zdarzeń związanych z nadwrażliwością/anafilaksją (bez ostrych reakcji na wlew/zespołu uwalniania cytokin) w całym okresie leczenia wyniosła 9,1% w grupie pacjentów otrzymujących placebo i 10,8% w grupie leczonej produktem leczniczym Perjeta; z których odpowiednio 2,5% i 2% było 3.-4. stopnia według NCI-CTCAE. Ogółem u 2 pacjentów w grupie otrzymującej placebo i u 4 pacjentów w grupie leczonej produktem Perjeta wystąpiły zdarzenia opisywane przez badacza, jako wstrząs anafilaktyczny (patrz punkt 4.4).

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

Gorączka neutropeniczna

W rejestracyjnym badaniu klinicznym CLEOPATRA u większości pacjentów w obu grupach terapeutycznych wystąpiło, co najmniej jedno zdarzenie dotyczące leukopenii (62,4% pacjentów leczonych produktem leczniczym Perjeta i 58,2% pacjentów w grupie otrzymującej placebo), z których większość była zdarzeniami dotyczącymi neutropenii. Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 13,8% pacjentów leczonych produktem leczniczym Perjeta i u 7,6% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. W obu grupach terapeutycznych odsetek pacjentów, u których wystąpiła gorączka neutropeniczna, był najwyższy w pierwszym cyklu leczenia, a później stopniowo zmniejszał się. Zwiększoną częstość występowania gorączki neutropenicznej w obu grupach leczniczych zaobserwowano u pacjentów pochodzących z Azji, w stosunku do pacjentów innych ras i pochodzących z innych obszarów geograficznych. Wśród pacjentów pochodzących z Azji częstość występowania gorączki neutropenicznej była najwyższa u pacjentów leczonych produktem leczniczym Perjeta (26%) w porównaniu z pacjentami w grupie otrzymującej placebo (12%).

Biegunka

W rejestracyjnym badaniu klinicznym CLEOPATRA biegunka wystąpiła u 66,8% pacjentów, którym podawano produkt leczniczy Perjeta i u 46,3% pacjentów, którym podawano placebo. Większość zdarzeń miała łagodne-umiarkowane nasilenie i występowała podczas pierwszych kilku cykli leczenia. Częstość biegunki stopnia 3.-4. według NCI-CTCAE wynosiła 7,9% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Perjeta i u 5,0% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. Mediana trwania najdłuższego epizodu wynosiła 17 dni w grupie otrzymującej produkt leczniczy Perjeta i 8 dni u pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Zaobserwowano pozytywną reakcję na leki przeciwbiegunkowe.

Wysypka

Wysypka wystąpiła u 45,2% pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy Perjeta i u 36,0% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. Większość zdarzeń została sklasyfikowana, jako stopnia 1. lub 2. pod względem ciężkości, wystąpiły one podczas pierwszych dwóch cykli i zaobserwowano ich pozytywną reakcję na standardowe leczenie, takie jak miejscowe lub doustne leki na trądzik.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

Częstość występowania neutropenii stopnia 3.-4. według NCI-CTCAE (wersja 3.) była zrównoważona w obu grupach terapeutycznych (85,9% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Perjeta i 86,6% w grupie otrzymującej placebo, w tym odpowiednio 61,0% i 64,3% przypadków neutropenii stopnia 4.).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#)*.

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC:L01XC13

Mechanizm działania

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu leczniczego Perjeta w raku piersi HER2-dodatnim została potwierdzona w randomizowanym, porównawczym badaniu fazy III w raku piersi z przerzutami oraz w dwóch badaniach fazy II (jedno było prowadzone jako badanie jednoramienne i dotyczyło raka piersi z przerzutami; drugie było randomizowanym badaniem porównawczym prowadzonym w warunkach terapii neoadiuwantowej).

Rak piersi z przerzutami

Produkt leczniczy Perjeta w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem

Badanie CLEOPATRA to wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie fazy III z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z udziałem 808 pacjentów z rakiem piersi HER2-dodatnim z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową. Do badania nie włączono pacjentów z klinicznie istotnymi kardiologicznymi czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4). Ze względu na wyłączenie z badania pacjentów z przerzutami do mózgu nie ma danych dotyczących działania produktu leczniczego Perjeta na przerzuty do mózgu. Dane dotyczące pacjentów z nieoperacyjnym miejscowym nawrotem choroby są bardzo ograniczone. Pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1) do grupy otrzymującej placebo + trastuzumab + docetaksel lub produkt leczniczy Perjeta + trastuzumab + docetaksel.

Produkt leczniczy Perjeta i trastuzumab podawane były w dawkach standardowych w 3-tygodniowym schemacie leczenia. Pacjenci byli leczeni produktem Perjeta i trastuzumabem do wystąpienia progresji choroby, wycofania zgody lub niepoddającej się leczeniu toksyczności. Dawka początkowa docetakselu wynosiła 75 mg/m² pc. podawana we wlewie dożylnym, co trzy tygodnie, przez co najmniej 6 cykli. Jeśli dawka początkowa była dobrze tolerowana, badacz mógł zwiększać dawkę docetakselu do 100 mg/m² pc. według własnej oceny.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas przeżycia bez progresji choroby (PFS – ang. *progression-free survival*) oceniany przez niezależną jednostkę kontrolną (ang. *independent review facility* - IRF) i zdefiniowany, jako czas od dnia randomizacji do dnia wystąpienia progresji choroby lub zgonu (z dowolnej przyczyny), jeśli zgon wystąpił w ciągu 18 tygodni od ostatniej oceny nowotworu.

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

Wyniki skuteczności z badania CLEOPATRA podsumowano w tabeli 2. Wykazano statystycznie istotną poprawę PFS ocenianego przez IRF w grupie leczonej produktem leczniczym Perjeta w porównaniu z grupą otrzymującą placebo Wyniki dotyczące PFS ocenianego przez badacza były podobne do wyników dotyczących PFS ocenianego przez IRF.

Tabela 2 Podsumowanie danych dotyczących skuteczności z badania CLEOPATRA

Parametr	Placebo + trastuzumab + docetaksel n = 406	Perjeta + trastuzumab + docetaksel n = 402	HR (95% CI)	Wartość p
Czas przeżycia bez progresji choroby (niezależna ocena) – pierwszorzędowy punkt końcowy				
Liczba pacjentów ze zdarzeniem Mediana miesięcy	242 (59%) 12,4	191 (47,5%) 18,5	0,62 [0,51; 0,75]	< 0,0001
Całkowity czas przeżycia				
Liczba pacjentów ze zdarzeniem* Mediana liczby miesięcy	154 (37,9%) 37,6	113 (28,1%) Nie osiągnięto	0,66 [0,52; 0,84]	0,0008*
Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)^				
Liczba pacjentów z mierzalną chorobą Pacjenci z odpowiedzią** 95% CI dla ORR Odpowiedź całkowita (CR) Odpowiedź częściowa (PR) Stabilizacja choroby (SD) Progresja choroby (PD)	336 233 (69,3 %) [64,1; 74,2] 14 (4,2 %) 219 (65,2 %) 70 (20,8 %) 28 (8,3 %)	343 275 (80,2 %) [75,6; 84,3] 19 (5,5 %) 256 (74,6 %) 50 (14,6 %) 13 (3,8 %)	Różnice w ORR: 10,8% [4,2; 17,5]%	0,0011
Czas trwania odpowiedzi†^ n = Mediana tygodni 95% CI dla mediany	233 54,1 [46; 54]	275 87,6 [71; 106]		

*wartość p powyżej wartości granicznej O'Brien Fleming funkcji rozkładu wartości alfa Lan DeMets w analizie międzyokresowej całkowitego czasu przeżycia ($p \leq 0,0138$). Dlatego wynik był statystycznie istotny.

** Pacjenci, u których uzyskano najlepszą odpowiedź całkowitą w postaci potwierdzonej CR lub PR według kryteriów RECIST.

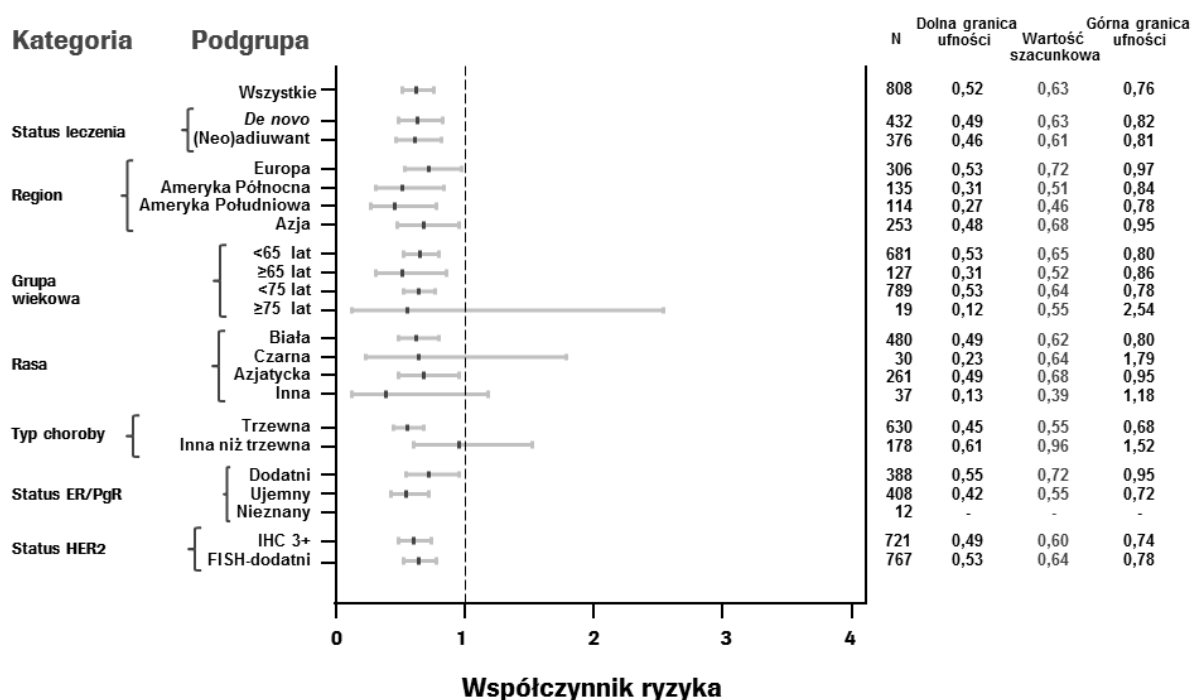
† Ocena u pacjentów, u których uzyskano najlepszą odpowiedź całkowitą w postaci CR lub PR.

^ Odsetek odpowiedzi obiektywnych i czas trwania odpowiedzi opierały się na ocenie nowotworu przez IRF.

We wszystkich wcześniej określonych podgrupach pacjentów, w tym podgrupach wyodrębnionych na podstawie czynników stratyfikacji – regionu geograficznego i wcześniejszej terapii adiuwantowej /neoadiuwantowej lub leczenia *de novo* raka piersi z przerzutami – obserwowano podobne wyniki (patrz ryc.1). Analiza post hoc wykazała, że w przypadku pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni

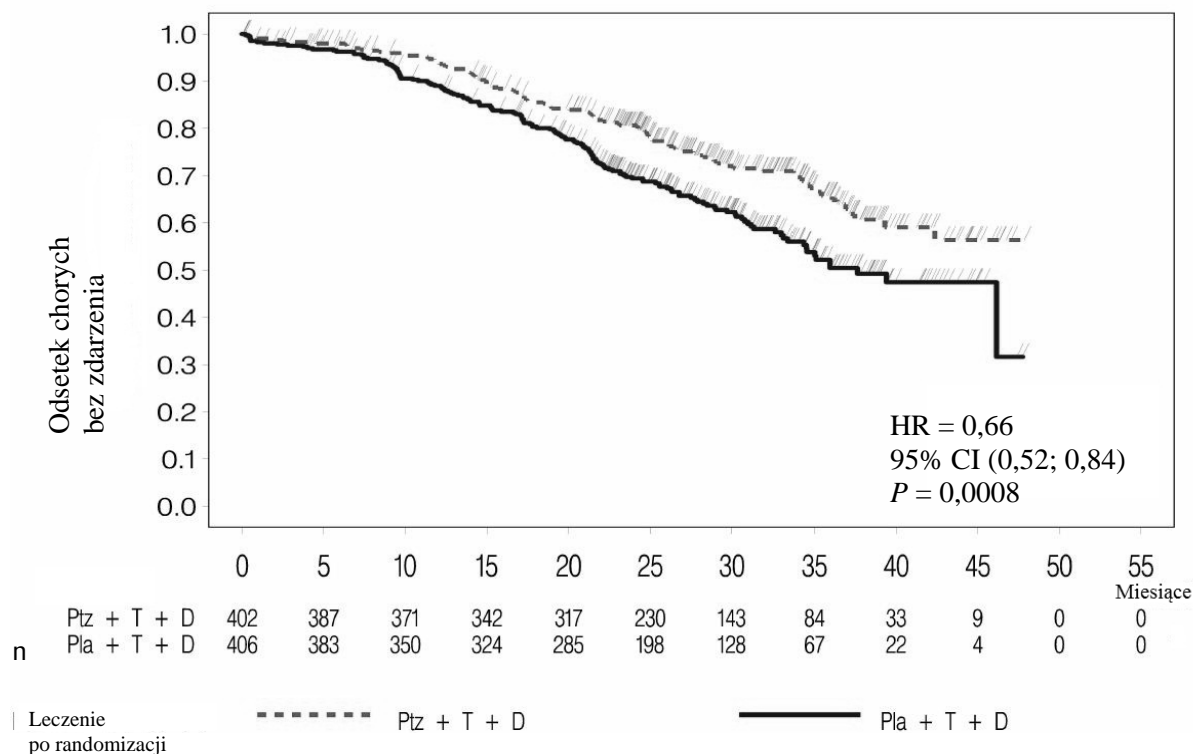
trastuzumabem (n = 88) HR dla pacjentów ocenianych przez IRF, PFS wynosi 0,62 (95% CI 0,35, 1,07), w porównaniu z 0,60 (0,43, 0,83) dla pacjentów, którzy wcześniej otrzymali terapię bez trastuzumabu (n = 288).

Ryc. 1 PFS według podgrup pacjentów oceniany przez IRF



W wyniku analizy całkowitego czasu przeżycia, wykonanej rok po pierwszej analizie skuteczności stwierdzono, że 267 pacjentów zmarło, przy czym więcej zgonów nastąpiło w grupie otrzymującej placebo w porównaniu z grupą otrzymującą produkt leczniczy Perjeta. Wykazano statystycznie istotną różnicę na korzyść grupy leczonej produktem leczniczym Perjeta (patrz ryc. 2).

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



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

Dodatkowe potwierdzające dane z badań klinicznych

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

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

Badanie WO20697 – randomizowane badanie porównawcze w warunkach leczenia neoadiuwantowego

Badanie Neosphere (WO20697) to międzynarodowe, wielośrodkowe badanie fazy II z produktem leczniczym Perjeta, prowadzone z udziałem 417 pacjentek z nowo rozpoznanym, wczesnym, zapalnym, miejscowo zaawansowanym rakiem piersi HER2-dodatnim, u których nie stosowano wcześniej terapii trastuzumabem. Przed operacją pacjentki przydzielono losowo do jednej z czterech grup leczenia, zgodnie z opisem w tabeli 3. pierwszorzędnym punktem końcowym badania był wskaźnik histopatologicznej odpowiedzi całkowitej (pCR, ang. *pathologic complete response*) po terapii neoadiuwantowej. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Badanie WO20697: podsumowanie dotyczące pierwszorzędnymi punktów końcowych oceny skuteczności – wskaźnik pCR (populacja według zamiaru leczenia)

	Grupa A trastuzumab +docetaksel¹ (N = 107)	Grupa B Perjeta + trastuzumab + docetaksel¹ (N = 107)	Grupa C Perjeta + trastuzumab¹ (N = 107)	Grupa D Perjeta + docetaksel¹ (N = 96)
Wskaźnik pCR ² 95% CI dla wskaźnika pCR ³	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]
Różnica w odsetkach wskaźnika pCR ⁴ 95% CI dla różnicy wskaźnika pCR ⁵		+16,8 % [3,5; 30,1]	-12,2 % [-23,8; -0,5]	-21,8 % [-35,1; -8,5]
Wartość p (korekta Simesa dla testu CMH) ⁷		0,0141	0,0198	0,0030

1 Perjeta i (lub) trastuzumab były podawane w dawkach standardowych w schemacie 3-tygodniowym w 4 cyklach. Dawka docetakselu 75 mg/m² pc. była zwiększana w przypadku dobrej tolerancji do 100 mg/m² pc. podawana dożylnie, co 3 tygodnie w 4 cyklach.

2 pCR określony jako usunięcie każdej choroby inwazyjnej z piersi.

3 95% CI dla jednej próby z rozkładu dwumianowego wyznaczony metodą Pearsona-Cloppera.

4 Grupy leczenia B i C zostały porównane z grupą A, natomiast grupa D została porównana z grupą B.

5 Około 95% CI dla różnicy dwóch odsetków odpowiedzi za pomocą metody Haucka-Andersona.

6 Wartość p w teście Cochran-Mantel-Haenszela z korektą Simesa uwzględniającą liczebność.

Immunogenność

Pacjenci w rejestracyjnym badaniu CLEOPATRA byli badani w różnych punktach czasowych w celu wykrycia obecności przeciwciał przeciwko zastosowanemu produktowi leczniczemu Perjeta (ang. *anti-therapy antibodies*, ATA). U około 2,8% (11/386 pacjentów) leczonych produktem leczniczym Perjeta i u 6,2% (23/372 pacjentów) przyjmujących placebo wynik badania w celu wykrycia obecności ATA był dodatni. Spośród tych 34 pacjentów u żadnego nie doszło do ciężkiej (stopnia 4. wg. NCI-CTCAE) reakcji na wlew lub reakcji nadwrażliwości (anafilaksji), które byłyby wyraźnie związane z ATA. Jednak u 2 spośród 366 pacjentów leczonych produktem leczniczym Perjeta (0,5%) w badaniach fazy I i II wystąpiły reakcje nadwrażliwości stopnia 3, związane z obecnością wykrywalnych ATA. Obecnie nie ma wystarczających danych do oceny wpływu ATA na skuteczność produktu leczniczego Perjeta, podawanego w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem.

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

Produkt leczniczy Perjeta jest podawany w postaci wlewu dożylnego. Inne drogi podawania leku nie były badane.

Dystrybucja

W licznych badaniach klinicznych objętość dystrybucji u typowego pacjenta wynosiła odpowiednio 3,11 l w kompartmentcie centralnym (V_c) i 2,46 l w kompartmentcie obwodowym (V_p).

Metabolizm

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

Eliminacja

Mediana klirensu (Cl) produktu leczniczego Perjeta wynosiła 0,235 litrów/dzień, a mediana okresu półtrwania wynosiła 18 dni.

Liniowość/nieliniowość

Perjeta wykazuje liniową farmakokinetykę w zalecanym zakresie dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej nie zaobserwowano istotnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych produktu leczniczego Perjeta między pacjentami w wieku < 65 lat (n = 306) a pacjentami w wieku \geq 65 lat (n = 175).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Inne populacje specjalne

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas octowy, lodowaty
L-histydyna
Sacharoza
Polisorbat 20
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie obserwowano niezgodności między produktem leczniczym Perjeta a workami z polichloroku winylu (PVC) lub poliolefin bez PVC, w tym z workami z polietylenu. Nie należy stosować roztworu glukozy (5%) do rozcieńczania produktu leczniczego Perjeta, ponieważ jest on niestabilny chemicznie i fizycznie w takich roztworach.

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

2 lata

Rozcieńczony roztwór

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Nie zamrażać.

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

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

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

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

Produkt leczniczy Perjeta jest przeznaczony do jednorazowego użytku i jest podawany we wlewie dożylnym.

Nie wolno wstrząsać fiolki. Z fiolki należy pobrać 14 ml koncentratu produktu leczniczego Perjeta i rozcieńczyć w 250 ml worku infuzyjnym z PVC lub poliolefiny bez PVC, zawierającym 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu do infuzji. Po rozcieńczeniu 1 ml roztworu powinien zawierać około 3,36 mg pertuzumabu (840 mg/250 ml) dla dawki początkowej, kiedy wymagane jest użycie dwóch fiolek, i około 1,68 mg pertuzumabu (420 mg/250 ml) w przypadku dawki podtrzymującej, kiedy wymagane jest użycie jednej fiolki.

W celu wymieszania roztworu worków należy delikatnie obracać tak, aby uniknąć spienienia.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

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

EU/1/13/813/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 marca 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ(YCH) SUBSTANCJI
CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA(Y)
ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ(YCH) SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) biologicznej(ych) substancji czynnej(ych)

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

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

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

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• **Okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

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

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

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

Zaktualizowany RMP należy przedkładać corocznie do momentu odnowienia.

W razie pokrywania się dat przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

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

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

Opis	Termin
MO22324 (PHEREXA) Wieloośrodkowe, randomizowane badanie fazy III porównujące połączenie trastuzumabu i kapecytabiny, stosowanych wraz z pertuzumabem lub bez, u pacjentek z HER-2 dodatnim rakiem piersi z przerzutami, u których po zastosowaniu w stadium przerzutowym jednej linii leczenia zawierającego trastuzumab doszło do progresji	Grudzień 2015
MO28047 (PERUSE) Wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i taksanem w pierwszej linii leczenia pacjentów z HER2 dodatnim zaawansowanym (z przerzutami lub ze wznową miejscową) rakiem piersi	Grudzień 2016

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO KARTONOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Perjeta 420 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
pertuzumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C)

Nie zamrażać

Fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/813/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOŁCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(-I) PODANIA

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

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do podania dożylnego po rozcieńczeniu

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

420 mg/14 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Perjeta 420 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Pertuzumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

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

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

Lek Perjeta zawiera substancję czynną pertuzumab i jest stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem piersi, gdy:

- Rak piersi został zidentyfikowany jako „HER2-dodatni” – na podstawie badania zleconego przez lekarza.
- Rak rozprzestrzenił się na inne narządy (doszło do przerzutów) i nie był wcześniej leczony lekami przeciwnowotworowymi (chemioterapia) lub innymi lekami wiążącymi się z HER2 lub nastąpił nawrót raka w piersi po wcześniejszym leczeniu

Oprócz leku Perjeta pacjent będzie otrzymywał również lek trastuzumab i lek stosowany w chemioterapii o nazwie docetaksel. Informacje o tych lekach znajdują się w oddzielnych ulotkach dla pacjenta, dla tych leków. Aby uzyskać informacje na temat tych leków, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

Jak działa lek Perjeta

Lek Perjeta należy do leków nazywanych „przeciwciałami monoklonalnymi”, które przyłączają się do określonych miejsc docelowych w organizmie i do komórek rakowych.

Lek Perjeta rozpoznaje swój cel nazywany „receptorem dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2” (HER2) i przyłącza się do niego. HER2 znajduje się w dużych ilościach na powierzchni niektórych komórek rakowych i stymuluje ich wzrost. Gdy lek Perjeta przyłączy się do komórek rakowych zawierających receptor HER2, może spowolnić lub zatrzymać ich wzrost lub może spowodować śmierć takich komórek.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Perjeta

Nie wolno przyjmować leku Perjeta

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

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Perjeta należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki, jeśli:

- Pacjent miał wcześniej problemy z sercem (takie jak niewydolność serca, leczenie ciężkich zaburzeń rytmu serca, niekontrolowane wysokie ciśnienie krwi, niedawny zawał serca) – lekarz przeprowadzi badania, aby sprawdzić, czy serce pacjenta działa prawidłowo.
- Pacjent miał problemy z sercem w trakcie wcześniejszej terapii trastuzumabem.
- Pacjent otrzymywał wcześniej chemioterapię z zastosowaniem leku z grupy zwanej antracyklinami, np. dokсорubicynę lub epirubicynę – leki te mogą powodować uszkodzenie mięśnia sercowego i zwiększenie ryzyka wystąpienia problemów z sercem po zastosowaniu leku Perjeta.

Jeśli powyższe dotyczą pacjenta (lub w razie braku pewności), należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki przed przyjęciem leku Perjeta.

Reakcje na wlew

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

Problemy z sercem

Stosowanie leku Perjeta może wpływać na serce. Dlatego przed rozpoczęciem i w trakcie terapii lekiem Perjeta będzie sprawdzana czynność serca. Więcej informacji o objawach problemów z sercem, na które trzeba zwracać uwagę, patrz punkt 4. „Ciężkie działania niepożądane”.

Gorączka neutropeniczna (mało białych krwinek z gorączką)

Kiedy lek Perjeta jest podawany z innymi lekami przeciwnowotworowymi (trastuzumab i docetaksel), liczba białych krwinek może zmniejszyć się i może wystąpić gorączka (podwyższona temperatura). Jeśli u pacjenta występuje stan zapalny przewodu pokarmowego (np. opryszczkowe zapalenie jamy ustnej lub biegunka) może on być bardziej narażony na rozwój tego działania niepożądanego.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Leku Perjeta nie należy stosować u pacjentów poniżej 18. lat, ponieważ nie wiadomo, jak działa w tej grupie wiekowej.

Inne leki i Perjeta

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również leków kupowanych bez recepty oraz leków ziołowych.

Ciąża i karmienie piersią

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

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

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Perjeta nie powinien wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli jednak wystąpią reakcje na wlew, reakcje alergiczne lub anafilaktyczne należy poczekać do ich ustąpienia przed rozpoczęciem prowadzenia pojazdu lub obsługiwanie maszyn.

3. Jak przyjmować lek Perjeta

Przyjmowanie leku

Lek Perjeta będzie podawany przez lekarza lub pielęgniarkę w szpitalu lub przychodni.

- Lek podaje się przez kroplówkę do żyły (wlew dożylny) raz na trzy tygodnie.
- Ilość podawanego leku i czas trwania wlewu są różne dla dawki pierwszej i kolejnych dawek.
- Liczba wlewów zależy od tego, jak pacjent będzie reagować na leczenie.
- Lek Perjeta podaje się z innymi lekami na raka (trastuzumabem i docetaksel).

Dla pierwszego wlewu:

- Pacjent otrzyma 840 mg leku Perjeta podawanego przez 60 minut. Lekarz lub pielęgniarka będą obserwować czy nie występują działania niepożądane podczas wlewu i przez 60 minut po jego zakończeniu.
- Pacjent otrzyma również leki trastuzumab i docetaksel.

Dla wszystkich następnych wlewów, jeśli pierwszy wlew był dobrze tolerowany:

- Pacjent otrzyma 420 mg leku Perjeta podawanego przez 30 do 60 minut. Lekarz lub pielęgniarka będą obserwować czy nie występują działania niepożądane podczas wlewu i przez 30 do 60 minut po jego zakończeniu.
- Pacjent otrzyma również leki trastuzumab i docetaksel.

Więcej informacji na temat dawkowania leków trastuzumab i docetaksel (oba te leki również mogą powodować działania niepożądane) można znaleźć w ulotkach dla pacjenta tych leków; dzięki ulotkom można zrozumieć zastosowanie tych leków. W razie pytań dotyczących tych leków należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

Pominięcie przyjęcia leku Perjeta

W przypadku zapomnienia lub przeoczenia wizyty, w trakcie, której miała być podana dawka leku Perjeta, należy jak najszybciej umówić się na dodatkową wizytę. Jeśli od ostatniej wizyty minęło 6 tygodni lub więcej:

- Zostanie podana większa dawka leku Perjeta: 840 mg
- Pacjent otrzyma również leki trastuzumab i docetaksel.

Przerwanie przyjmowania leku Perjeta

Nie należy przerywać przyjmowania tego leku bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem. Ważne jest, aby podane zostały wszystkie zalecane wlewy.

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

Ciężkie działania niepożądane

W razie zauważenia którychkolwiek z wymienionych niżej działań niepożądanych należy od razu powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce:

- Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, które mogą wystąpić u około 2 na 3 pacjentów są biegunka, utrata włosów i zmniejszenie liczby krwinek białych (widoczne w badaniu krwi) z gorączką lub bez.
- U około 13 na 100 pacjentów mogą wystąpić reakcje związane z infuzją, które mogą obejmować uczucie mdłości (nudności), gorączkę, dreszcze, uczucie zmęczenia, bóle głowy, utratę apetytu. Reakcje alergiczne i anafilaktyczne (bardziej poważne reakcje alergiczne) mogą wystąpić u około 1 na 10 pacjentów. Mogą one obejmować obrzęk twarzy i gardła z trudnościami z oddychaniem.
- Objawami problemów z sercem (niewydolności serca), zaobserwowanymi u około 5 na 100 pacjentów mogą być kaszel, duszność w trakcie spania na płaskim podłożu oraz obrzęk (zatrzymanie płynów) w nogach lub rękach.

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

Inne działania niepożądane:

Bardzo często (występują częściej niż u 1 na 10 osób):

- Zawroty głowy
- Gorączka
- Skrócenie oddechu
- Łzawienie
- Bezsenna
- Zmniejszenie liczby krwinek czerwonych – widoczne w badaniu krwi
- Ból gardła, zaczerwienienie, bolesność nosa lub katar, objawy grypopodobne i gorączka
- Osłabienie, drętwienie, mrowienie lub klucie odczuwane głównie w stopach i nogach
- Problemy z paznokciami
- Utrata lub zmiana smaku
- Nudności lub wymioty
- Zmniejszenie apetytu
- Wysypka, suchość, świąd lub trądzikowy wygląd skóry
- Ból stawów lub mięśni, osłabienie mięśni
- Ból (kości, szyi, klatki piersiowej, ból brzucha)
- Stan zapalny przewodu pokarmowego (np. opryszczkowe zapalenie jamy ustnej)
- Obrzęk kostek lub innych części ciała z powodu zatrzymania nadmiernej ilości wody przez organizm

Często (występują rzadziej niż u 1 na 10 osób):

- Płyn w płucach powodujący trudności w oddychaniu
- Stan zapalny macierzy paznokcia – miejsca, w którym stykają się paznokieć i skóra
- Stan zaburzenia czynności lewej komory serca z towarzyszeniem innych objawów lub bez.

Niezbyt często (występują rzadziej niż u 1 na 100 osób)

- Objawy ze strony klatki piersiowej jak suchy kaszel lub duszność (możliwe oznaki śródmiąższowej choroby płuc, stan uszkodzenia tkanek wokół pęcherzyków w płucach)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V*](#). Dzięki zgłoszeniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

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

Niektóre objawy niepożądane mogą być spowodowane przez raka piersi. Jeśli lek Perjeta jest przyjmowany jednocześnie z trastuzumabem i docetakselem, niektóre działania niepożądane mogą być spowodowane również przez te leki.

5. Jak przechowywać lek Perjeta

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

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Perjeta

- Substancją czynną leku jest pertuzumab. Każda fiolka zawiera łącznie 420 mg pertuzumabu o stężeniu 30 mg/ml
- Pozostałe składniki to: lodowaty kwas octowy, L-histydyna, sacharoza, polisorbit 20 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Perjeta i co zawiera opakowanie

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

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny
Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

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

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

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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

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

Danmark
Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

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

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

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

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

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

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

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta
(See United Kingdom)

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

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

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

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

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

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

Ireland

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

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

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