

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Perjeta 420 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon de 14 ml de concentrat conține pertuzumab 420 mg, la o concentrație de 30 mg/ml. După diluare, un ml de soluție conține aproximativ 3,02 mg pertuzumab pentru doza inițială și aproximativ 1,59 mg pertuzumab pentru doza de întreținere (vezi pct. 6.6).

Pertuzumab este un anticorp monoclonal umanizat IgG1 produs în celule de mamifer (ovar de hamster chinezesc) prin tehnologia ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Lichid limpede până la ușor opalescent, incolor până la galben pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cancer mamar incipient

Perjeta este indicat în asociere cu trastuzumab și chimioterapie pentru:

- tratament neoadjuvant la pacienții adulți cu cancer mamar HER2 pozitiv, avansat local, inflamator sau în stadiu incipient cu risc înalt de recurență (vezi pct. 5.1)
- tratament adjuvant la pacienții adulți cu cancer mamar HER 2 pozitiv, în stadiu incipient, cu risc înalt de recurență (vezi pct. 5.1).

Cancer mamar metastazat

Perjeta este indicat pentru utilizare în asociere cu trastuzumab și docetaxel la pacienții adulți cu cancer mamar metastatic HER2-pozitiv sau recurent local inoperabil, care nu au urmat anterior tratament anti-HER2 sau chimioterapie pentru boala lor metastatică.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Perjeta trebuie inițiat numai sub supravegherea unui medic cu experiență în administrarea medicamentelor antineoplazice. Perjeta trebuie administrat de către personal medical specializat în controlul anafilaxiei și într-un spațiu în care sunt disponibile imediat facilități complete de resuscitare.

Doze

Pacienții tratați cu Perjeta trebuie să aibă un status al tumorii HER2-pozitiv, definit printr-un scor 3+ determinat prin imunohistochimie (IHC) și/sau un raport $\geq 2,0$ evaluat printr-o metodă validată de hibridizare in situ (ISH).

Pentru asigurarea acurateții și reproductibilității rezultatelor, testele trebuie efectuate într-un laborator specializat, care poate asigura validarea procedurilor de testare. Pentru instrucțiuni complete referitoare la performanța metodei și interpretare, vă rugăm să consultați prospectele testelor validate pentru HER2.

Doza inițială de încărcare recomandată de pertuzumab este de 840 mg, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă pe durata a 60 minute, urmată apoi la fiecare 3 săptămâni de o doză de întreținere de 420 mg, administrată pe o durată de 30 până la 60 minute. Se recomandă o perioadă de supraveghere de 30 - 60 de minute după terminarea fiecărei perfuzii. Perioada de supraveghere trebuie să se încheie înainte de începerea oricărei perfuzii ulterioare de trastuzumab sau de chimioterapie (vezi pct. 4.4).

Perjeta și trastuzumab trebuie administrate consecutiv și nu trebuie amestecate în aceeași pungă de perfuzie. Perjeta și trastuzumab se pot administra în orice ordine. Atunci când se administrează cu Perjeta, recomandarea este de a urma o schemă de tratament la 3 săptămâni pentru trastuzumab, administrată fie ca:

- o perfuzie IV cu o doză inițială de încărcare de trastuzumab de 8 mg/kg greutate corporală, urmată apoi la fiecare 3 săptămâni de o doză de întreținere de 6 mg/kg greutate corporală
fie ca
- o doză fixă de trastuzumab sub formă de injecție subcutanată (600 mg) la fiecare 3 săptămâni, indiferent de greutatea corporală a pacientului.

În cazul pacienților care urmează un tratament cu taxani, Perjeta și trastuzumab trebuie administrate înainte de taxani.

Atunci când se administrează cu Perjeta, doza inițială recomandată de docetaxel este de 75 mg/m² și doza următoare crescută la 100 mg/m², în funcție de schema terapeutică aleasă și de tolerabilitatea dozei inițiale. Alternativ, doza de docetaxel poate fi de 100 mg/m² o după o schemă de tratament la 3 săptămâni la început, din nou în funcție de schema terapeutică aleasă. Dacă este utilizată o schemă de tratament pe bază de carboplatină, doza recomandată de docetaxel pe toata durata este de 75 mg/m² (fără creșterea dozei). Atunci când se administrează Perjeta în tratamentul adjuvant, doza recomandată de paclitaxel este de 80 mg/m², o dată pe săptămână, timp de 12 cicluri.

În cazul pacienților care urmează o schemă de tratament pe bază de antracicline, Perjeta și trastuzumab trebuie administrate după finalizarea întregii scheme de tratament cu antracicline (vezi pct. 4.4).

Cancer mamar metastazat

Perjeta trebuie administrat în asociere cu trastuzumab și docetaxel. Tratamentul cu Perjeta și trastuzumab poate continua până la apariția progresiei bolii sau până la toxicitate inacceptabilă, chiar dacă tratamentul cu docetaxel este întrerupt.

Cancerul mamar incipient

În cazul tratamentului neoadjuvant, Perjeta trebuie administrat pentru 3 până la 6 cicluri terapeutice, în asociere cu trastuzumab și chimioterapie, în cadrul schemei de tratament complet pentru cancerul mamar incipient (vezi pct. 5.1).

În cazul tratamentului adjuvant, Perjeta trebuie administrat în asociere cu trastuzumab pentru o perioadă totală de un an (până la 18 cicluri sau până la recurența bolii sau toxicitate inacceptabilă, indiferent care apare prima), ca parte a unei scheme complete de tratament pentru cancerul mamar incipient și indiferent de momentul intervenției chirurgicale.

Tratamentul trebuie să includă chimioterapie standard cu antracicline și/sau pe bază de taxani.

Tratamentul cu Perjeta și trastuzumab trebuie să înceapă în prima zi din primul ciclu de administrare de taxani și trebuie să continue chiar dacă se întrerupe chimioterapia.

Doze omise sau întârziate

Pentru recomandări privind dozele omise sau întârziate, consultați Tabelul 1 de mai jos.

Tabelul 1 Recomandări privind dozele omise sau întârziate

Intervalul de timp dintre două perfuzii consecutive	Perjeta	trastuzumab	
		IV	SC
< 6 săptămâni	Doza de 420 mg de pertuzumab trebuie administrată cât mai repede posibil. Nu așteptați până la următoarea doză planificată. Apoi, reveniți la schema de tratament planificată inițială.	Doza de 6 mg/kg de trastuzumab IV trebuie administrată cât mai repede posibil. Nu așteptați până la următoarea doză planificată. Apoi, reveniți la schema de tratament planificată inițială.	Doza fixă de 600 mg de trastuzumab SC trebuie administrată cât mai curând posibil. Nu așteptați până la următoarea doză planificată.
≥ 6 săptămâni	Doza de încărcare de 840 mg de pertuzumab trebuie readministrată sub formă de perfuzie, pe durata a 60 de minute, urmată apoi de o doză de întreținere de 420 mg IV, administrată ulterior, la fiecare 3 săptămâni.	Doza de încărcare de 8 mg/kg de trastuzumab IV trebuie readministrată pe durata a aproximativ 90 de minute, urmată de o doză de întreținere de 6 mg/kg IV, administrată ulterior, la fiecare 3 săptămâni.	

Modificarea dozei

Nu este recomandată reducerea dozei de Perjeta sau de trastuzumab. Pentru detalii privind trastuzumab, faceți referire la Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP).

Pacienții pot continua tratamentul în timpul perioadelor de mielosupresie reversibilă indusă de chimioterapie, dar în tot acest timp trebuie monitorizați cu atenție pentru decelarea complicațiilor neutropeniei. Pentru informații privind modificările dozei de docetaxel și a altui tip de chimioterapie, a se vedea Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) relevant.

Dacă se întrerupe tratamentul cu trastuzumab, trebuie întrerupt și tratamentul cu Perjeta.

Disfuncție ventriculară stângă

Tratamentul cu Perjeta și trastuzumab trebuie întrerupt pentru cel puțin 3 săptămâni în cazul apariției oricăror semne și simptome sugestive de insuficiență cardiacă congestivă. Administrarea de Perjeta trebuie întreruptă dacă este confirmată insuficiență cardiacă (vezi pct. 4.4 pentru mai multe detalii).

Pacienții cu cancer mamar metastatic

Anterior începerii tratamentului, pacienții trebuie să aibă fracția de ejecție ventriculară stângă (FEVS) de ≥ 50%. Perjeta și trastuzumab trebuie întrerupte cel puțin 3 săptămâni pentru:

- o scădere a FEVS sub 40 %
- FEVS cuprinsă între 40% - 45% asociată cu o scădere de ≥ 10% puncte sub valorile anterioare tratamentului.

Administrarea de Perjeta și trastuzumab poate fi reluată dacă FEVS a revenit la o valoare > 45% sau cuprinsă în intervalul 40-45% asociată cu o diferență de < 10% puncte sub valorile anterioare ale tratamentului.

Pacienții cu cancer mamar incipient

Anterior începerii tratamentului, pacienții trebuie să aibă FEVS de $\geq 55\%$ ($\geq 50\%$ după încheierea administrării componentei de antraciclină în cadrul chimioterapiei, dacă se administrează).

Administrarea de Perjeta și trastuzumab trebuie întreruptă timp de cel puțin 3 săptămâni pentru:

- o scădere a FEVS sub 50% asociată cu o scădere de $\geq 10\%$ puncte sub valorile anterioare ale tratamentului.

Administrarea de Perjeta și trastuzumab poate fi reluată dacă FEVS a revenit la o valoare $\geq 50\%$ sau dacă există la o diferență de < 10% puncte sub valorile anterioare ale tratamentului.

Pacienți vârstnici

Nu au fost observate diferențe generale privind eficiența Perjeta la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani și cei cu vârsta < 65 de ani. Nu este necesară ajustarea dozei la populația vârstnică ≥ 65 de ani. Sunt disponibile date limitate referitoare la pacienții cu vârsta > 75 de ani. Vă rugăm să consultați pct. 4.8 pentru evaluarea siguranței Perjeta la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor de pertuzumab la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu se pot face recomandări în ceea ce privește dozele pentru pacienții cu insuficiență renală severă, din cauza datelor limitate de farmacocinetică disponibile (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea Perjeta la pacienții cu insuficiență hepatică nu a fost studiată. Nu se pot face recomandări specifice în ceea ce privește dozele.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării Perjeta la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date relevante privind utilizarea Perjeta la copii și adolescenți în indicația de cancer mamar.

Mod de administrare

Perjeta se administrează prin perfuzie intravenoasă. Medicamentul nu trebuie administrat prin injecție intravenoasă rapidă sau în bolus. Pentru instrucțiuni privind diluarea Perjeta înainte de administrare, vezi pct. 6.2 și 6.6.

Pentru doza inițială, se recomandă o durată a perfuziei de 60 de minute. Dacă prima perfuzie este bine tolerată, următoarele perfuzii se pot administra pe o durată de 30 minute până la 60 minute (vezi pct. 4.4).

Reacții la administrarea perfuziei

Viteza de perfuzare poate fi încetinită sau perfuzia poate fi întreruptă dacă pacientul manifestă o reacție la administrarea perfuziei (vezi pct. 4.8). Perfuzia poate fi reluată atunci când simptomele dispar. De asemenea, tratamentul incluzând oxigen, beta-agoniști, antihistaminice, soluții cu administrare rapidă i.v. și antipiretice poate contribui la ameliorarea simptomelor.

Reacții de hipersensibilitate/anafilaxie

Perfuzia trebuie întreruptă imediat și administrarea nu mai trebuie reluată dacă pacientul prezintă o reacție adversă de grad 4 conform NCI-CTCAE (anafilaxie), bronhospasm sau sindrom de detresă respiratorie acută (vezi pct. 4.4).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Disfuncție ventriculară stângă (inclusiv insuficiență cardiacă congestivă)

S-au raportat scăderi ale FEVS cu medicamente care blochează activitatea HER2, incluzând Perjeta. Incidența disfuncției sistolice ventriculare stângă (DVS) simptomatice [insuficiență cardiacă congestivă] a fost mai ridicată la pacienții tratați cu Perjeta în asociere cu trastuzumab și chimioterapie, comparativ cu trastuzumab și chimioterapie. Pacienții care au fost tratați anterior cu antraciclina sau au făcut radioterapie în zona toracelui pot prezenta un risc mai mare de scăderi ale FEVS. Majoritatea cazurilor de insuficiență cardiacă simptomatică raportate în cazul tratamentului adjuvant s-au înregistrat la pacienții care au urmat chimioterapie pe bază de antraciclina (vezi pct. 4.8).

Perjeta nu a fost studiat la pacienții cu: o valoare FEVS anterioară tratamentului de < 50%; antecedente de insuficiență cardiacă congestivă (ICC); scăderi ale FEVS de < 50% în timpul tratamentului anterior adjuvant cu trastuzumab; sau condiții care pot deteriora funcția ventriculului stâng, cum sunt hipertensiunea arterială necontrolată, infarctul miocardic recent, aritmiile cardiace grave care necesită tratament sau o expunere anterioară cumulativă la antraciclina de > 360 mg/m² de doxorubicină sau echivalentul acesteia.

Este necesară evaluarea FEVS înainte de a începe tratamentul cu Perjeta și la intervale regulate în timpul acestuia (de exemplu, o dată în timpul tratamentului neoadjuvant și la fiecare 12 săptămâni în schema de tratament adjuvant sau metastatic) pentru a se asigura că FEVS este în limitele normale. Dacă valoarea FEVS scade așa cum este indicat la pct. 4.2 și nu s-a îmbunătățit sau continuă să scadă la o evaluare ulterioară, trebuie luată serios în considerare întreruperea definitivă a tratamentului cu Perjeta și trastuzumab, cu excepția cazului în care beneficiile pentru fiecare pacient în parte sunt considerate mai importante decât riscurile.

Înainte de administrarea Perjeta în asociere cu o antraciclină, trebuie analizat cu atenție riscul de a dezvolta o afecțiune cardiacă și trebuie evaluat în funcție de necesitatea administrării tratamentului pentru fiecare pacient. Pe baza acțiunii farmacologice a medicamentelor direcționate HER2 și a antraciclinelor, este de așteptat să existe un risc crescut de toxicitate cardiacă în urma administrării concomitente de Perjeta și antraciclina, comparativ cu administrarea secvențială.

Administrarea secvențială a Perjeta (în asociere cu trastuzumab și un taxan) a fost evaluată după componenta de epirubicină sau doxorubicină a multor scheme de tratament pe bază de antraciclina în cadrul studiilor clinice APHINITY și BERENICE. Cu toate acestea, există doar date limitate privind siguranța referitoare la administrarea concomitentă a Perjeta împreună cu o antraciclină. În cadrul studiului clinic TRYPHAENA, Perjeta a fost administrat concomitent cu epirubicină, ca parte a unei scheme de tratament FEC (5-fluorouracil, epirubicină, ciclofosfamidă) (vezi pct. 4.8 și 5.1). Doar pacienții care nu au mai primit chimioterapie au fost tratați și li s-au administrat doze cumulative scăzute de epirubicină (până la 300 mg/m²). În acest studiu, siguranța cardiacă a fost similară cu cea

observată la pacienții care au urmat aceeași schemă de tratament, dar cu Perjeta administrat consecutiv (ca urmare a chimioterapiei FEC).

Reacții la administrarea perfuziei

Tratamentul cu Perjeta a fost asociat cu reacții cauzate de perfuzie, inclusiv evenimente cu o evoluție letală (vezi pct.4.8). Se recomandă o supraveghere atentă a pacientului pe durata și timp de 60 minute după prima perfuzie și pe durata și timp de 30-60 minute după perfuziile următoare cu Perjeta. Dacă apare o reacție adversă importantă cauzată de perfuzie, viteza de perfuzare trebuie încetinită sau perfuzia întreruptă și trebuie administrat tratamentul medical adecvat. Pacienții trebuie evaluați și monitorizați cu atenție până la dispariția completă a semnelor și simptomelor. La pacienții cu reacții severe cauzate de perfuzie trebuie să se aibă în vedere întreruperea definitivă a tratamentului. Această decizie clinică trebuie să fie bazată pe severitatea reacțiilor adverse anterioare și pe răspunsul la tratamentul administrat pentru reacția adversă (vezi pct. 4.2).

Reacții de hipersensibilitate/anafilaxie

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a identifica orice reacție de hipersensibilitate. În timpul tratamentului cu Perjeta au fost raportate cazuri de hipersensibilitate severă, inclusiv anafilaxie și evenimente cu o evoluție letală (vezi pct. 4.8). Pentru tratarea unor astfel de reacții, trebuie să fie disponibile, pentru a fi utilizate imediat, atât medicamente, cât și echipamente de urgență. Tratamentul cu Perjeta trebuie întrerupt definitiv în cazul apariției reacțiilor de hipersensibilitate de grad 4 conform NCI-CTCAE (anafilaxie), bronhospasmului sau sindromului de detresă respiratorie acută (vezi pct. 4.2).

Neutropenie febrilă

Pacienții tratați cu Perjeta, trastuzumab și docetaxel prezintă risc crescut de neutropenie febrilă, comparativ cu pacienții tratați cu placebo în asociere cu trastuzumab și docetaxel, în special în timpul primelor 3 cicluri de tratament (vezi pct. 4.8). În studiul clinic CLEOPATRA, desfășurat la pacienți cu cancer mamar metastazat, numărul minim de neutrofile a fost similar la pacienții tratați cu Perjeta și la pacienții la care s-a administrat placebo. La pacienții tratați cu Perjeta, incidența mai mare de neutropenie febrilă a fost asociată cu incidența mai mare de mucozită și diaree. Trebuie luat în considerare un tratament simptomatic pentru mucozită și diaree. Nu au fost raportate evenimente de neutropenie febrilă după încetarea administrării de docetaxel.

Diaree

Perjeta poate determina apariția diareei severe. Diareea este mai frecventă în timpul administrării concomitente a terapiei cu taxani. Pacienții vârstnici (≥ 65 ani) au un risc mai crescut de diaree comparativ cu pacienții tineri (< 65 ani). Diareea se tratează în conformitate cu ghidurile și practicile standard. Trebuie luată în considerare intervenția timpurie cu loperamidă, înlocuirea de lichide și electroliți, în special la pacienții vârstnici și în cazul diareei severe și prelungite. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu pertuzumab, dacă starea pacientului nu se ameliorează. Tratamentul cu pertuzumab poate fi reluat atunci când diareea este sub control.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice (PK) între pertuzumab și trastuzumab, sau între pertuzumab și docetaxel într-un substudiu care a inclus 37 pacienți cu cancer mamar metastazat, din studiul clinic pivot, randomizat, CLEOPATRA. În plus, din analiza parametrilor PK ai populației, nu s-a evidențiat nicio interacțiune medicament-medicament între pertuzumab și trastuzumab sau între pertuzumab și docetaxel. Această absență a interacțiunii medicament-medicament a fost confirmată de datele farmacocinetice din studiile clinice NEOSPHERE și APHINITY.

În cadrul a cinci studii s-au evaluat efectele pertuzumab asupra PK medicamentelor citotoxice, docetaxelului, paclitaxelului, gemcitabinei, capecitabinei, carboplatinului și erlotinibului, administrate concomitent. Nu s-a evidențiat nicio interacțiune PK între pertuzumab și oricare dintre aceste medicamente. PK pertuzumab în aceste studii a fost comparabilă cu cea observată în studiile efectuate cu un singur medicament.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contraceptia

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Perjeta și o perioadă de 6 luni după ultima doză de pertuzumab.

Sarcina

Există un număr limitat de date privind administrarea de pertuzumab la gravide. Studiile efectuate la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Perjeta nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive.

Alăptarea

Deoarece anticorpii umani IgG se elimină în laptele matern, iar potențialul de absorbție și nocivitatea asupra copilului nu sunt cunoscute, trebuie să se decidă întreruperea alăptării sau întreruperea tratamentului, luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu Perjeta pentru mamă (vezi pct. 5.2).

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii specifice de fertilitate la animale, care să evalueze efectul pertuzumabului. În studii de toxicitate cu doze repetate efectuate la maimuțe cynomolgus, nu au putut fi trase concluzii definitive, în ceea ce privește efectele adverse asupra organelor de reproducere masculine. Nu s-au observat reacții adverse în cazul maimuțelor femele cynomolgus, mature din punct de vedere sexual, expuse la pertuzumab (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pe baza reacțiilor adverse raportate, Perjeta are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În timpul tratamentului cu Perjeta pot apărea amețeli (vezi pct. 4.8). Pacienții care prezintă simptome legate de administrarea perfuziei trebuie atenționați să nu conducă vehicule și să nu utilizeze utilaje până la dispariția simptomelor.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Siguranța Perjeta a fost evaluată la un număr mai mare de 6000 de pacienți incluși în studii clinice de fază I, II și III, efectuate la pacienți cu diverse tumori maligne și care au fost tratați în principal cu Perjeta administrat în asociere cu alte medicamente antineoplazice. Aceste studii au inclus studiile pivot CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417), TRYPHAENA (n=225) și APHINITY (n=4804) [centralizate în tabelul 2]. Siguranța Perjeta a fost concordantă, în general, la nivelul studiilor, deși incidența și cele mai frecvente reacții adverse (RA) la medicament au variat în funcție de administrarea Perjeta ca monoterapie sau cu medicamente antineoplazice administrate concomitent.

Listă tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul 2 sumarizează RA la medicament din grupele tratate cu Perjeta din următoarele studii clinice pivot:

- CLEOPATRA, în care Perjeta a fost administrat în asociere cu docetaxel și trastuzumab pacienților cu cancer mamar metastazat (n=453)
- NEOSPHERE (n=309) și TRYPHAENA (n=218), în care tratamentul neoadjuvant cu Perjeta a fost administrat în asociere cu trastuzumab și chimioterapie pacienților cu cancer mamar incipient, inflamator sau avansat local
- APHINITY, în care tratamentul adjuvant cu Perjeta a fost administrat în asociere cu trastuzumab și chimioterapie pe bază de antracicline sau pe bază de non-antracicline, conținând taxani, pacienților cu cancer mamar incipient (n=2364)

Suplimentar, RA raportate în perioada de după punerea pe piață, sunt incluse în Tabelul 2. Deoarece Perjeta a fost utilizat în asociere cu trastuzumab și chimioterapie, în aceste studii clinice, este dificil să se stabilească o relație de cauzalitate între o reacție adversă și un anumit medicament.

RA sunt enumerate mai jos în conformitate cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO) și categorii de frecvență:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $<1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $<1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

În cadrul fiecărei grupe de frecvență și clasă (ASO), RA sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Cele mai frecvente RA ($\geq 30\%$) din aceste date centralizate au fost diareea, alopecia, greața, oboseala, neutropenia și vărsăturile. Cele mai frecvente RA de grad 3-4 conform NCI-CTCAE ($\geq 10\%$) au fost neutropenia și neutropenia febrilă.

Tabelul 2 Sumar al RA la pacienții tratați cu Perjeta în studiile clinice[^] și în perioada de după punerea pe piață[†]

Aparate, sisteme și organe	<i>Foarte frecvente</i>	<i>Frecvente</i>	<i>Mai puțin frecvente</i>	<i>Rare</i>
Infecții și infestări	Rinofaringită	Paronichie Infecție la nivelul tractului respirator superior		
Tulburări hematologice și limfatic	Neutropenie febrilă* Neutropenie Leucopenie Anemie			
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții la perfuzie ^{oo} , *	Hipersensibilitate ^o , * Hipersensibilitate la medicamente ^o , *	Reacții anafilactice ^o , *	Sindrom de eliberare a citokinelor ^{oo}
Tulburări metabolice și de nutriție	Scădere a apetitului alimentar			Sindrom de liză tumorală [†]
Tulburări psihice	Insomnie			

Aparate, sisteme și organe	<u>Foarte frecvente</u>	<u>Frecvente</u>	<u>Mai puțin frecvente</u>	<u>Rare</u>
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie periferică Cefalee Disgeuzie Neuropatie periferică senzitivă Amețeli Parestezie			
Tulburări oculare	Creștere a secreției lacrimale			
Tulburări cardiace		Disfuncție ventriculară stângă**	Insuficiență cardiacă congestivă**	
Tulburări vasculare	Bufeuri			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse Epistaxis Dispnee		Boală pulmonară interstițială Revărsat pleural	
Tulburări gastrointestinale	Diaree Vărsături Stomatită Greață Constipație Dispepsie Dureri abdominale			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie Erupție cutanată tranzitorie Afecțiuni ale unghiilor Prurit Xerodermie			
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie Artralgie Dureri la nivelul extremităților			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Inflamarea mucoasei Edem periferic Febră Fatigabilitate Astenie	Frisoane Durere Edem		

^ Tabelul 2 prezintă date centralizate din perioada de tratament general din studiul CLEOPATRA (data limită 11 februarie 2014; numărul median de cicluri terapeutice cu Perjeta a fost 24) și din perioada de tratament neoadjuvant din cadrul studiului NEOSPHERE (numărul median de cicluri terapeutice cu Perjeta a fost 4 în toate brațele de tratament) și TRYPHAENA (numărul median de cicluri terapeutice cu Perjeta a fost 3-6 în cadrul brațelor de tratament) și din perioada de tratament din cadrul studiului APHINITY (numărul median de cicluri terapeutice cu Perjeta a fost 18).

* S-au raportat RA cu evoluție letală.

** Pentru perioada de tratament general din cele 4 studii. Incidența disfuncției ventriculare stângi și a insuficienței cardiace congestive reflectă termenii preferați MedDRA, raportați în studiile individuale.

° Reacția de hipersensibilitate/anafilactică se bazează pe un grup de termeni.

°° Reacția la perfuzie include o serie de termeni diferiți într-un interval de timp, a se vedea mai jos "Descrierea reacțiilor adverse selectate".

† RA raportate în perioada de după punerea pe piață

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Disfuncția ventriculară stângă (DVS)

În studiul clinic pivot CLEOPATRA, în cancerul mamar metastazat, incidența DVS pe durata tratamentului din studiu a fost mai ridicată în grupul la care s-a administrat placebo, comparativ cu grupul tratat cu Perjeta (8,6% și, respectiv, 6,6%). Incidența DVS simptomatică a fost, de asemenea, mai scăzută în grupul tratat cu Perjeta (1,8% în grupul cărui i s-a administrat placebo, comparativ cu 1,5% în grupul tratat cu Perjeta) (vezi pct. 4.4).

În studiul cu tratament neoadjuvant NEOSPHERE, în care pacienților li s-au administrat 4 cicluri de Perjeta ca tratament neoadjuvant, incidența DVS (pe durata tratamentului general) a fost mai mare în grupul tratat cu Perjeta, trastuzumab și docetaxel (7,5%), comparativ cu grupul tratat cu trastuzumab și docetaxel (1,9%). A existat un caz de DVS simptomatică în grupul tratat cu Perjeta și trastuzumab. În studiul cu tratament neoadjuvant TRYPHAENA, incidența DVS (pe durata tratamentului general) a fost de 8,3% în grupul tratat cu Perjeta plus trastuzumab și FEC (5-fluorouracil, epirubicină, ciclofosfamidă), urmat de Perjeta plus trastuzumab și docetaxel; 9,3% în grupul tratat cu Perjeta plus trastuzumab și docetaxel după FEC; și 6,6% în grupul tratat cu Perjeta în asociere cu TCH (docetaxel, carboplatină și trastuzumab). Incidența DVS simptomatice (insuficiență cardiacă congestivă) a fost de 1,3% în grupul tratat cu Perjeta plus trastuzumab și docetaxel după FEC (este exclus astfel pacientul care a avut DVS simptomatică pe durata tratamentului cu FEC înainte de a i se administra Perjeta plus trastuzumab și docetaxel) și, de asemenea, 1,3% în grupul tratat cu Perjeta în asociere cu TCH. Niciun pacient din grupul tratat cu Perjeta plus trastuzumab și FEC, urmate de Perjeta plus trastuzumab și docetaxel, nu a avut DVS simptomatică.

În perioada de tratament neoadjuvant din studiul BERENICE, incidența DVS simptomatice (insuficiență cardiacă congestivă potrivit NCI-CTCAE v.4) potrivit Clasa III/IV NYHA a fost de 1,5% în grupul tratat cu “dose dense” doxorubicină și ciclofosfamidă (AC), urmate de Perjeta plus trastuzumab și paclitaxel și niciunul dintre pacienți (0%) nu a înregistrat DVS simptomatică în grupul tratat cu FEC, urmat de Perjeta în asociere cu trastuzumab și docetaxel. Incidența DVS simptomatice (scăderea fracției de ejeție potrivit NCI-CTCAE v.4) a fost de 7% în grupul tratat cu “dose dense” AC, urmată de Perjeta plus trastuzumab și paclitaxel și 3,5% în grupul tratat cu FEC, urmată de Perjeta plus trastuzumab și docetaxel.

În cadrul studiului clinic APHINITY, incidența insuficienței cardiace simptomatice (clasa III sau IV NYNPHA), cu o scădere a FEVS de cel puțin 10% față de momentul inițial și sub 50%, a fost < 1% (0,8% la pacienții tratați cu Perjeta comparativ cu 0,4% la pacienții tratați cu placebo). Dintre pacienții care au prezentat insuficiență cardiacă simptomatică, 62,5% dintre pacienții tratați cu Perjeta și 66,7% dintre pacienții tratați cu placebo și-au revenit (definit ca 2 măsurători consecutive ale FEVS peste 50%) la colectarea datelor. Majoritatea evenimentelor au fost raportate la pacienții tratați cu antracicline. Scăderi asimptomatice sau ușor simptomatice (clasa II NYNPHA) ale FEVS de cel puțin 10% față de momentul inițial și < 50% au fost raportate la 2,7% dintre pacienții tratați cu Perjeta și la 2,9% dintre pacienții tratați cu placebo dintre care 84,4% pacienți tratați cu Perjeta și 87,0% pacienți tratați cu placebo își reveniseră la momentul colectării datelor.

Reacții la administrarea perfuziei

O reacție asociată perfuziei a fost definită în studiile clinice pivot ca orice reacție adversă raportată ca hipersensibilitate, reacție anafilactică, reacție acută cauzată de perfuzie sau sindrom de eliberare de citokine, care apare în timpul perfuziei sau în ziua administrării perfuziei. În studiul clinic pivot CLEOPATRA, doza inițială de Perjeta a fost administrată cu o zi înainte de a se administra trastuzumab și docetaxel, pentru a permite examinarea reacțiilor asociate cu Perjeta. În prima zi în care a fost administrat numai Perjeta, frecvența globală a reacțiilor asociate perfuziei a fost de 9,8% în grupul tratat cu placebo și de 13,2% în grupul tratat cu Perjeta, majoritatea reacțiilor asociate perfuziei fiind de intensitate ușoară sau moderată. Cele mai frecvente reacții asociate perfuziei ($\geq 1,0\%$) în grupul tratat cu Perjeta au fost febră, frisoane, fatigabilitate, cefalee, astenie, hipersensibilitate și vărsături.

În timpul celui de-al doilea ciclu, atunci când toate medicamentele au fost administrate în aceeași zi, cele mai frecvente reacții asociate perfuziei în grupul tratat cu Perjeta ($\geq 1,0\%$) au fost oboseală, disgeuzie, hipersensibilitate la medicament, mialgie și vărsături (vezi pct. 4.4).

În studiile adjuvante și neoadjuvante, Perjeta a fost administrat în aceeași zi cu celelalte medicamente din tratamentul studiului, în toate ciclurile. Reacțiile la administrarea perfuziei au apărut la 18,6% - 25,0% din pacienți în prima zi de administrare de Perjeta (în asociere cu trastuzumab și chimioterapie). Tipul și severitatea evenimentelor au fost similare celor observate în studiul CLEOPATRA, la ciclurile în care Perjeta a fost administrată în aceeași zi cu trastuzumab și docetaxel, majoritatea acestora fiind ușoare sau moderate ca severitate.

Reacții de hipersensibilitate/anafilaxie

În studiul clinic pivot CLEOPATRA, privind cancerul mamar metastazat, frecvența globală a reacțiilor de hipersensibilitate/anafilaxie raportate de către investigator pe parcursul întregii perioade de tratament a fost de 9,3% în grupul la care s-a administrat placebo și de 11,3% în grupul tratat cu Perjeta, din care 2,5% și 2,0% au fost de gradul 3, respectiv 4 conform NCI-CTCAE. În total, 2 pacienți din grupul la care s-a administrat placebo și 4 pacienți din grupul tratat cu Perjeta au prezentat reacțiile adverse descrise de investigator ca anafilaxie (vezi pct. 4.4).

În general, majoritatea reacțiilor de hipersensibilitate au fost de severitate ușoară sau moderată și au dispărut după întreruperea tratamentului. Pe baza modificărilor facute în tratament pe perioada studiului, majoritatea reacțiilor au fost evaluate ca fiind reacții secundare asociate perfuziilor de docetaxel.

În studiile adjuvante și neoadjuvante, evenimentele de hipersensibilitate/anafilaxie au fost similare celor observate în CLEOPATRA. În studiul NEOSPHERE, doi pacienți din grupul tratat cu Perjeta și docetaxel au prezentat anafilaxie. Atât în studiul TRYPHAENA, cât și în studiul APHINITY, frecvența globală a hipersensibilității/anafilaxiei a fost cea mai mare în grupul tratat cu Perjeta și TCH (13,2% și, respectiv 7,6%), din care 2,6% și, respectiv 1,3% din evenimente au fost de gradul 3-4 conform NCI-CTCAE.

Neutropenia febrilă

În studiul clinic pivot CLEOPATRA, majoritatea pacienților din ambele grupuri de tratament a prezentat cel puțin o reacție leucopenică (63,0% dintre pacienții din grupul tratat cu Perjeta și 58,3% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo), dintre care majoritatea au fost reacții neutropenice (vezi pct. 4.4). Neutropenia febrilă a apărut la 13,7% dintre pacienții tratați cu Perjeta și la 7,6% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. În ambele grupuri de tratament, procentul de pacienți care a prezentat neutropenie febrilă a fost cel mai mare în primul ciclu de tratament și a scăzut ulterior în mod constant. O incidență crescută a neutropeniei febrile a fost observată la pacienții asiatici din ambele grupuri de tratament, în comparație cu pacienții de alte rase și din alte regiuni geografice. Din rândul pacienților asiatici, incidența neutropeniei febrile a fost mai mare în grupul tratat cu Perjeta (25,8%), comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (11,3%).

În studiul NEOSPHERE, 8,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat tratament neoadjuvant cu Perjeta, trastuzumab și docetaxel au prezentat neutropenie febrilă, comparativ cu 7,5% dintre pacienții tratați cu trastuzumab și docetaxel. În studiul TRYPHAENA, neutropenia febrilă a apărut la 17,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat tratament neoadjuvant cu Perjeta + TCH și la 9,3% dintre cei cărora li s-a administrat tratament neoadjuvant cu Perjeta, trastuzumab și docetaxel, după FEC. În studiul TRYPHAENA, incidența neutropeniei febrile a fost mai mare la pacienții cărora li s-au administrat șase cicluri de tratament cu Perjeta, comparativ cu pacienții cărora li s-au administrat trei cicluri de tratament cu Perjeta, independent de chimioterapia administrată. Ca și în studiul CLEOPATRA, a fost observată o incidență mai mare a neutropeniei și a neutropeniei febrile în rândul pacienților asiatici, comparativ cu alți pacienți, în ambele studii privind tratamentul neoadjuvant. În studiul NEOSPHERE, 8,3% dintre pacienții asiatici cărora li s-a administrat tratament neoadjuvant cu Perjeta, trastuzumab și docetaxel, au prezentat neutropenie febrilă, comparativ cu 4,0% dintre pacienții asiatici cărora li s-a administrat tratament neoadjuvant cu trastuzumab și docetaxel.

În studiul APHINITY, neutropenia febrilă a apărut la 12,1% dintre pacienții tratați cu Perjeta și 11,1% dintre pacienții tratați cu placebo. La fel ca în cazul studiilor clinice CLEOPATRA, TRYPHAENA și NEOSPHERE, s-a observat o incidență mai mare a neutropeniei febrile în rândul pacienților asiatici tratați cu Perjeta, comparativ cu alte rase din cadrul studiului APHINITY (15,9% dintre pacienții tratați cu Perjeta și 9,9% dintre pacienții tratați cu placebo).

Diareea

În studiul pivot CLEOPATRA, în cancerul mamar metastazat, diareea a apărut la 68,4% dintre pacienții tratați cu Perjeta și la 48,7% dintre pacienții la care s-a administrat placebo (vezi pct. 4.4). Cele mai multe reacții au fost de severitate ușoară până la moderată și au apărut în cursul primelor cicluri de tratament. Incidența diareei de grad 3-4 conform NCI-CTCAE a fost de 9,3% la pacienții tratați cu Perjeta comparativ cu 5,1% la pacienții la care s-a administrat placebo. Durata mediană a celui mai lung episod a fost de 18 zile la pacienții tratați cu Perjeta și de 8 zile la pacienții la care s-a administrat placebo. Evenimentele diareice au răspuns bine la tratamentul proactiv cu medicamente anti-diareice.

În studiul NEOSPHERE, diareea a apărut la 45,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat tratament neoadjuvant cu Perjeta, trastuzumab și docetaxel, comparativ cu 33,6% dintre pacienții tratați cu trastuzumab și docetaxel. În studiul TRYPHAENA, diareea a apărut la 72,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat tratament neoadjuvant cu Perjeta + TCH și la 61,4% dintre cei cărora li s-a administrat tratament neoadjuvant cu Perjeta, trastuzumab și docetaxel, după FEC. În ambele studii, majoritatea evenimentelor au fost de severitate ușoară până la moderată.

În studiul APHINITY, s-a raportat o incidență mai mare a diareei în brațul tratat cu Perjeta (71,2%), comparativ cu brațul tratat cu placebo (45,2%). Diareea de grad ≥ 3 a fost raportată la 9,8% dintre pacienții din brațul tratat cu Perjeta, comparativ cu 3,7% din brațul tratat cu placebo. Majoritatea evenimentelor raportate au fost de gradul 1 sau 2 ca severitate. Cea mai mare incidență a diareei (pentru toate gradele) a fost raportată în timpul terapiei direcționate+perioada de chimioterapie cu taxani (61,4% dintre pacienții din brațul tratat cu Perjeta, comparativ cu 33,8% dintre pacienții din brațul placebo). Incidența de apariție a diareei a fost mai scăzută la încetarea chimioterapiei, afectând 18,1% dintre pacienții din brațul Perjeta, comparativ cu 9,2% dintre pacienții din brațul placebo după perioada de chimioterapie țintită.

Erupția cutanată tranzitorie

În studiul pivot CLEOPATRA, în cancerul mamar metastazat, erupția cutanată tranzitorie a apărut la 51,7% dintre pacienții tratați cu Perjeta, comparativ cu 38,9% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Majoritatea reacțiilor au fost de severitate gradul 1 sau 2, au apărut în primele 2 cicluri de tratament și au răspuns la tratamentele standard, cum sunt tratamentul topic sau oral pentru acnee.

În studiul NEOSPHERE, erupția cutanată tranzitorie a apărut la 40,2% dintre pacienții cărora li s-a administrat tratament neoadjuvant cu Perjeta, trastuzumab și docetaxel, comparativ cu 29,0% dintre pacienții tratați cu trastuzumab și docetaxel. În studiul TRYPHAENA, erupția cutanată tranzitorie a apărut la 36,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat tratament neoadjuvant cu Perjeta + TCH și la 20,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat tratament neoadjuvant cu Perjeta, trastuzumab și docetaxel, după tratamentul cu FEC. Incidența erupției cutanate tranzitorii a fost mai mare la pacienții cărora li s-au administrat șase cicluri de tratament cu Perjeta, comparativ cu pacienții cărora li s-au administrat trei cicluri de tratament cu Perjeta, independent de chimioterapia administrată.

În studiul APHINITY, evenimentul advers de erupție cutanată tranzitorie a apărut la 25,8% dintre pacienții din brațul Perjeta, comparativ cu 20,3% dintre pacienții din grupul placebo. Majoritatea evenimentelor de erupție cutanată tranzitorie au fost de gradul 1 sau 2.

Rezultate anormale ale testelor de laborator

În studiul pivot CLEOPATRA, în cancerul mamar metastazat, incidența de apariție a neutropeniei de grad 3-4 conform NCI-CTCAE v.3 a fost echilibrată între cele două grupuri de tratament (86,3% la pacienții tratați cu Perjeta și 86,6% la pacienții la care s-a administrat placebo, incluzând neutropenie de grad 4 la 60,7%, respectiv 64,8% dintre pacienți).

În studiul NEOSPHERE, incidența neutropeniei de grad 3-4 conform NCI-CTCAE v. 3 a fost de 74,5% la pacienții cărora li s-a administrat tratament neoadjuvant cu Perjeta, trastuzumab și docetaxel, comparativ cu 84,5% dintre pacienții tratați cu trastuzumab și docetaxel, incluzând neutropenie de grad 4 la 50,9%, respectiv 60,2% dintre pacienți. În studiul TRYPHAENA, incidența neutropeniei de grad 3-4 conform NCI-CTCAE v.3 a fost de 85,3% la pacienții cărora li s-a administrat tratament neoadjuvant cu Perjeta + TCH și de 77,0% la pacienții cărora li s-a administrat tratament neoadjuvant cu Perjeta, trastuzumab și docetaxel după tratamentul cu FEC, incluzând neutropenie de grad 4 la 66,7%, respectiv 59,5% dintre pacienți.

În studiul APHINITY, incidența neutropeniei de gradul 3-4 conform NCI-CTCAE v.4 a fost de 40,6% la pacienții tratați cu Perjeta, trastuzumab și chimioterapie, comparativ cu 39,1% la pacienții tratați cu placebo, trastuzumab și chimioterapie, inclusiv 28,3%, respectiv 26,5%, în cazul neutropeniei de gradul 4.

Pacienți vârstnici

Incidența următoarelor reacții adverse de toate gradele a fost cu cel puțin 5% mai ridicată la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani, comparativ cu pacienții cu vârsta < 65 ani: scădere a apetitului alimentar, anemie, scădere în greutate, astenie, disgeuzie, neuropatie periferică, hipomagneziemie și diaree. Sunt disponibile date limitate referitoare la pacienții cu vârsta > 75 de ani.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Doza maximă tolerată de pertuzumab nu a fost determinată. În studiile clinice, nu a fost testată o doză unică mai mare de 25 mg/kg (1727 mg).

În cazul supradozajului, pacienții trebuie atent monitorizați pentru decelarea semnelor sau simptomelor reacțiilor adverse și trebuie instituit tratament simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, anticorpi monoclonali, codul ATC: L01FD02

Mecanism de acțiune

Pertuzumab este un anticorp monoclonal umanizat recombinant, care acționează în mod specific în domeniul de dimerizare extracelular (subdomeniul II) al proteinei receptorului 2 al factorului de creștere epidermal uman (HER2) și, prin urmare, blochează heterodimerizarea ligand-dependentă a HER2 cu alți membri ai familiei HER, inclusiv EGFR, HER3 și HER4. Ca urmare, pertuzumab inhibă semnalizarea intracelulară inițiată de liganzi prin două căi de semnalizare importante, protein kinaza - activată de mitogeni (MAP) și fosfoinozitol 3- kinaza (PI3K). Inhibarea acestor căi de semnalizare poate avea ca efect oprirea creșterii celulelor și, respectiv apoptoza. În plus, pertuzumab mediază citotoxicitatea mediată celular, dependentă de anticorpi (ADCC).

În timp ce monoterapia cu pertuzumab a inhibat proliferarea celulelor tumorale umane, asocierea de pertuzumab cu trastuzumab a majorat semnificativ activitatea antitumorală în modele de xenogrefă cu HER2 exprimat în exces.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea Perjeta în cancerul mamar HER2-positiv este susținută printr-un studiu clinic de fază III randomizat și un studiu de fază II cu un singur braț în cancerul mamar metastazat, de două studii clinice de fază II randomizate, neoadjuvante în cancerul mamar incipient (unul controlat), un studiu clinic de fază II, randomizat, neadjuvant și un studiu clinic de fază III, randomizat în tratamentul adjuvant.

Excesul de HER2 a fost determinat la un laborator central și definit ca un punctaj de 3+ conform IHC sau ca raport de amplificare ISH ≥ 2.0 în studiile prezentate mai jos.

Cancer mamar metastatic

Perjeta în asociere cu trastuzumab și docetaxel

CLEOPATRA (WO20698) este un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat placebo, de fază III, efectuat la 808 pacienți cu cancer mamar metastatic HER2-positiv sau recurent local inoperabil. Pacienții care prezentau factori de risc cardiovascular importanți clinic nu au fost incluși în studiu (vezi pct. 4.4). Din cauza excluderii pacienților cu metastaze cerebrale, nu există date disponibile cu privire la activitatea Perjeta asupra metastazelor cerebrale. Există foarte puține date disponibile provenind de la pacienți cu boală recurentă locală inoperabilă. Pacienții au fost randomizați 1:1 să li se administreze placebo+trastuzumab+docetaxel sau Perjeta+trastuzumab+docetaxel.

Perjeta și trastuzumab au fost administrate la doze standard într-un regim de câte 3 săptămâni. Pacienții au fost tratați cu Perjeta și trastuzumab până la progresia bolii, retragerea consimțământului sau toxicitate inacceptabilă. Docetaxel a fost administrat ca doză inițială de 75 mg/m² în perfuzie intravenoasă la fiecare trei săptămâni pentru o perioadă de cel puțin 6 cicluri. Doza de docetaxel putea fi crescută la 100 mg/m² la decizia investigatorului, dacă doza inițială era bine tolerată.

Criteriul final de evaluare principal al studiului a fost supraviețuirea fără progresie a bolii (SFP), așa cum a fost evaluată de către o unitate de analiză independentă (IRF) și definită ca intervalul de timp de la data randomizării până la data progresiei bolii sau deces (din orice cauză), în cazul în care decesul a avut loc în termen de 18 săptămâni de la ultima evaluare a tumorii. Criteriile finale de evaluare secundare privind eficacitatea au fost supraviețuirea globală (SG), SFP (evaluată de investigator), rata de răspuns obiectiv (ORR), durata răspunsului și timpul până la progresia simptomelor conform chestionarului FACT B referitor la calitatea vieții.

Aproximativ jumătate dintre pacienții din fiecare grup de tratament au avut boală cu status-ul receptorilor hormonală pozitiv (definiți ca receptori de estrogen (RE) pozitivi și/sau receptori de progesteron (RPg) pozitivi) și aproximativ jumătate dintre pacienții din fiecare grup de tratament a urmat anterior tratament adjuvant sau neoadjuvant. Cei mai mulți dintre acești pacienți au urmat anterior tratament cu antracicline și 11% din totalul de pacienți au urmat anterior tratament cu trastuzumab. La un total de 43% dintre pacienți provenind din ambele grupe de tratament s-a efectuat anterior radioterapie. Valoarea FEVS mediană a pacienților la momentul inițial a fost de 65,0% (intervalul cuprins între 50% și 88%) în ambele grupuri.

Rezultatele eficacității provenite din studiul CLEOPATRA sunt sumarizate în Tabelul 3. O îmbunătățire semnificativă statistic a SFP evaluată-IRF a fost demonstrată în grupul tratat cu Perjeta, comparativ cu grupul tratat cu placebo. Rezultatele pentru SFP evaluate de către investigator au fost similare cu cele obținute prin evaluare IRF.

Tabelul 3: Rezultate privind eficacitatea provenite din studiul clinic CLEOPATRA

Parametru	Placebo+ trastuzumab + docetaxel n=406	Perjeta+ trastuzumab + docetaxel n=402	RR (Î 95%)	Valoarea p
Supraviețuirea fără progresia bolii (analiză independentă) - criteriu final de evaluare principal*				
Număr de pacienți cu un eveniment Valoare mediană în luni	242 (59%) 12,4	191 (47,5%) 18,5	0,62 [0,51;0,75]	<0,0001
Supraviețuire generală – criteriu final de evaluare secundar**				
Număr de pacienți cu un eveniment Valoare mediană în luni	221 (54,4%) 40,8	168 (41,8%) 56,5	0,68 [0,56;0,84]	0,0002
Rata de răspuns obiectiv (ORR)^ - criteriu final de evaluare secundar				
Număr de pacienți cu boală cuantificabilă	336	343	Diferență în ORR:	0,0011
Pacienți care au răspuns la tratament***	233 (69,3%)	275 (80,2%)	10,8%	
Î 95% pentru ORR	[64,1; 74,2]	[75,6; 84,3]	[4,2; 17,5]	
Răspuns complet (RC)	14 (4,2%)	19 (5,5%)		
Răspuns parțial (RP)	219 (65,2%)	256 (74,6%)		
Boală stabilă (BS)	70 (20,8%)	50 (14,6%)		
Boală progresivă (BP)	28 (8,3%)	13 (3,8%)		
Durata de răspuns †^				
n=	233	275		
Valoarea mediană în săptămâni	54,1	87,6		
Î 95% pentru valoarea mediană	[46; 64]	[71; 106]		

* Analiza primară a supraviețuirii fără progresie a bolii, cu data limită 13 Mai 2011.

** Analiza finală a supraviețuirii generale, bazată pe evenimente, cu data limită 11 Februarie 2014.

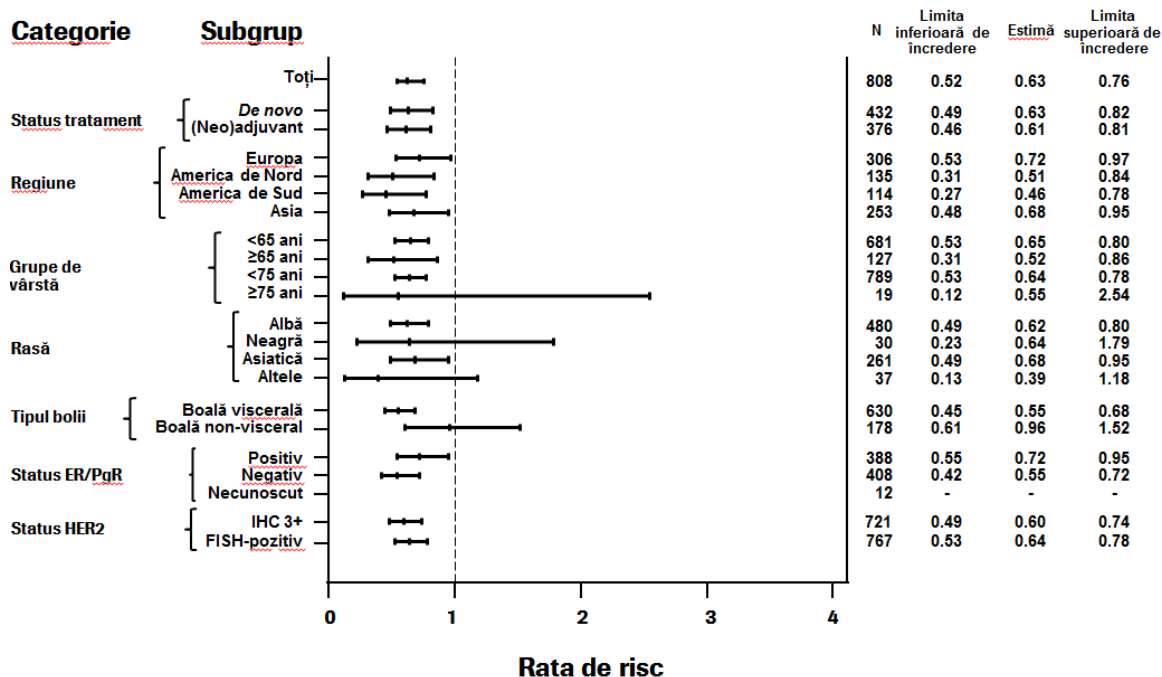
*** Pacienți cu cel mai bun răspuns general al RC sau RP, conform criteriilor RECIST.

†Evaluată la pacienții cu cel mai bun răspuns general al RC sau RP.

^ Rata de răspuns obiectiv și durata răspunsului se bazează pe evaluările IRF ale tumorii.

Au fost observate rezultate concludente în rândul subgrupurilor prestabilite de pacienți care includ subgrupurile bazate pe factori de stratificare în funcție de regiunea geografică și tratamentul anterior adjuvant /neoadjuvant sau cancer mamar metastatic “de novo” (a se vedea Figura 1). O analiză exploratorie ulterioară a relevat faptul că în cazul pacienților care au urmat anterior tratament cu trastuzumab (n = 88), raportul de risc pentru SFP evaluată-IRF a fost de 0,62 (Î 95% 0,35; 1,07), comparativ cu 0,60 (Î 95% 0,43; 0,83) în cazul pacienților cărora li s-a administrat anterior tratament care nu a inclus trastuzumab (n = 288).

Figura 1 SFP evaluată IRF pe subgrup de pacienți

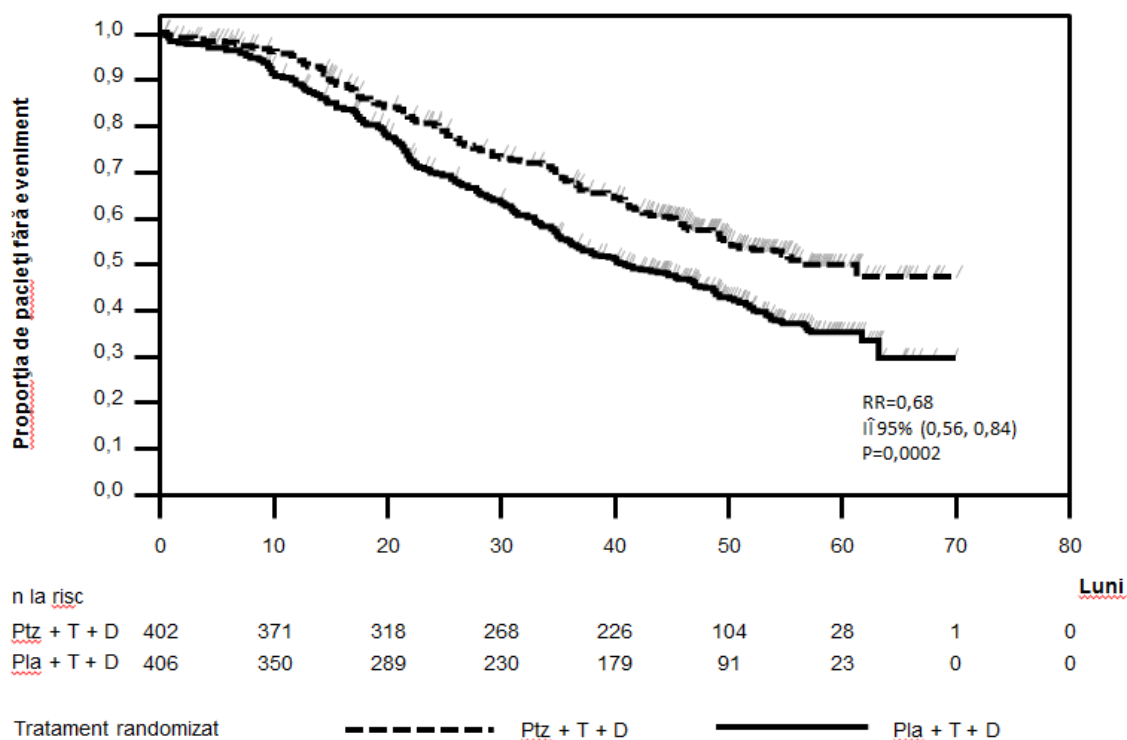


Analiza finală a SG, bazată pe evenimente, a fost efectuată atunci când 389 pacienți (221 din grupul căruia i s-a administrat placebo și 168 din grupul tratat cu Perjeta) au decedat. Beneficiul semnificativ statistic în ceea ce privește SG, care a fost observat anterior în analiza interimară a SG (efectuată la 1 an după analiza primară), s-a menținut în favoarea grupului tratat cu Perjeta (RR 0,68, $p = 0,0002$ testul log-rank). Timpul median până la deces a fost de 40,8 luni în grupul căruia i s-a administrat placebo și 56,5 luni în grupul tratat cu Perjeta (vezi Tabelul 3, Figura 2).

O analiză descriptivă a SG efectuată la sfârșitul studiului când 515 pacienți au decedat (280 din grupul căruia i s-a administrat placebo și 235 din grupul tratat cu Perjeta) a arătat că beneficiul semnificativ statistic în ceea ce privește SG în favoarea grupului tratat cu Perjeta s-a menținut de-a lungul timpului după o monitorizare mediană de 99 de luni (RR 0,69, $p < 0,0001$ testul log-rank; timpul median până la deces de 40,8 luni [grupul tratat cu placebo] față de 57,1 luni [grupul tratat cu Perjeta]). Estimările de supraviețuire ale reperului la 8 ani au fost de 37% în grupul căruia i s-a administrat Perjeta și 23% în grupul tratat cu placebo.

Figura 2

Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii generale, bazată pe evenimente



RR=raport de risc; ÎI=interval de încredere; Pla=placebo; Ptz=pertuzumab (Perjeta); T=trastuzumab (Herceptin); D=docetaxel

Nu s-au identificat diferențe semnificative statistic între cele două grupuri de tratament în ceea ce privește Calitatea Vieții Legată de Starea de Sănătate evaluată conform scorurilor FACT-B TOI-PFB.

Informații suplimentare de susținere din studiile clinice

BO17929 – studiu clinic cu un singur braț în cancerul mamar metastazat

BO17929 a fost un studiu clinic de fază II, nerandomizat efectuat la pacienți cu cancer mamar metastatic ale căror tumori au progresat în timpul tratamentului cu trastuzumab. Tratamentul cu Perjeta și trastuzumab a avut ca rezultat o rată de răspuns de 24,2%, și în plus 25,8% dintre pacienți au prezentat stabilizarea bolii pe o durată de cel puțin 6 luni, indicând faptul că Perjeta este activă continuând progresia determinată de trastuzumab.

Cancerul mamar incipient

Tratament neoadjuvant

În cazul tratamentului neoadjuvant, cancerul mamar avansat local și inflamator este considerat cu risc înalt, indiferent de statusul receptorilor hormonali. În cancerul mamar în stadiu incipient, evaluarea riscului trebuie să țină cont de dimensiunile tumorale, de grad, de statusul receptorilor hormonali și de metastazele ganglionare.

Indicația privind tratamentul neoadjuvant al cancerului mamar se bazează pe demonstrarea unei îmbunătățiri a ratei de răspuns complet patologic și pe tendințele de creștere a supraviețuirii fără progresia bolii care, însă, nu stabilesc sau determină în mod precis un beneficiu în privința rezultatelor pe termen lung, cum sunt supraviețuirea globală sau supraviețuirea fără progresia bolii.

NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE este un studiu clinic de fază II, multinațional, randomizat, controlat, multicentric, în care s-a administrat Perjeta și a fost efectuat la 417 femei adulte cu cancer mamar nou diagnosticat, în stadiu incipient, inflamator sau avansat local, HER2-pozitiv (T2-4d; tumora primară cu diametrul > 2 cm), cărora nu li s-a efectuat anterior tratament cu trastuzumab, chimioterapie sau radioterapie. Nu au fost incluse pacientele cu metastaze, cancer mamar bilateral, factori importanți clinic de risc cardiac (vezi pct. 4.4) sau FEVS < 55%. Majoritatea pacientelor au avut vârsta sub 65 de ani.

Pacientele au fost randomizate pentru a li se administra una dintre următoarele scheme de tratament neoadjuvant cu 4 cicluri terapeutice, înainte de intervenția chirurgicală:

- Trastuzumab plus docetaxel
- Perjeta plus trastuzumab și docetaxel
- Perjeta plus trastuzumab
- Perjeta plus docetaxel

Randomizarea a fost stratificată în funcție de tipul de cancer mamar (operabil, avansat local sau inflamator) și de pozitivitatea RE sau RPg.

Pertuzumab a fost administrat intravenos în doză inițială de 840 mg, urmată de 420 mg la fiecare trei săptămâni. Trastuzumab a fost administrat intravenos în doză inițială de 8 mg/kg, urmată de 6 mg/kg la fiecare trei săptămâni. Docetaxel a fost administrat intravenos în doză inițială de 75 mg/m², urmată de 75 mg/m² sau 100 mg/m² (dacă este tolerată), la fiecare trei săptămâni. În urma intervenției chirurgicale, tuturor pacientelor li s-au administrat 3 cicluri de 5-fluorouracil (600 mg/m²), epirubicină (90 mg/m²), ciclofosamidă (600 mg/m²) (FEC) administrate intravenos, la fiecare trei săptămâni, pentru un tratament complet de un an. Pacientelor cărora li s-a administrat numai Perjeta plus trastuzumab înainte de intervenția chirurgicală, li s-au administrat apoi atât FEC, cât și docetaxel după intervenția chirurgicală.

Criteriul final de evaluare principal al studiului a fost rata de răspuns complet patologic (RCp) la nivelul sânului (ypT0/is). Criteriile finale de evaluare secundare privind eficacitatea au fost rata de răspuns clinic, rata intervențiilor chirurgicale de conservare a sânului (numai tumori T2-3), supraviețuirea fără semne de boală (SFSB) și SFP. Ratele RCp suplimentare exploratorii au inclus statusul ganglionar (ypT0/isN0 și ypT0N0).

Caracteristicile demografice au fost bine echilibrate (vârsta mediană a fost de 49-50 ani, majoritatea au fost caucaziene (71%) și toți pacienții au fost femei. În general, 7% dintre paciente au avut cancer mamar inflamator, 32% cancer mamar avansat local și 61% cancer mamar operabil. Aproximativ jumătate dintre pacientele din fiecare grup de tratament au avut boală cu status pozitiv pentru receptor hormonal (definită ca RE pozitiv și/sau RPg pozitiv).

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 4. O ameliorare semnificativă din punct de vedere statistic a ratei RCp (ypT0/is) a fost observată la pacientele cărora li s-au administrat Perjeta plus trastuzumab și docetaxel, comparativ cu cele cărora li s-au administrat trastuzumab și docetaxel (45,8% comparativ cu 29,0%, valoarea p = 0,0141). A fost remarcat un tipar constant de rezultate, indiferent de definiția RCp. Se consideră că există probabilitatea ca diferența asociată ratei RCp să se transpună într-o diferență semnificativă clinic în ceea ce privește rezultatele pe termen lung și aceasta este susținută de tendința pozitivă a SFP (RR 0,69, ÎI 95% 0,34, 1,40) și SFSB (RR 0,60, ÎI 95% 0,28, 1,27).

Ratele RCp, precum și amplitudinea beneficiului tratamentului cu Perjeta (Perjeta plus trastuzumab și docetaxel, comparativ cu pacienții cărora li s-au administrat trastuzumab și docetaxel) au fost mai scăzute în subgrupul de paciente cu tumori cu receptor hormonal pozitiv (diferență de 6% a RCp în cazul sânului), comparativ cu pacientele cu tumori cu receptor hormonal negativ (diferență de 26,4% a RCp în cazul sânului). Ratele RCp au fost similare la pacientele cu boală operabilă, comparativ cu cele cu boală avansată local. Au existat prea puține paciente cu cancer mamar inflamator pentru a formula

concluzii ferme, însă rata RCp a fost mai mare la cele cărora li s-au administrat Perjeta plus trastuzumab și docetaxel.

TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA este un studiu clinic multicentric, randomizat, de fază II în care au fost înrolate 225 de femei adulte cu cancer mamar HER2-pozitiv avansat local, operabil sau inflamator (T2-4d; tumora primară cu diametrul > 2 cm), cărora nu li s-a administrat anterior tratament cu trastuzumab, chimioterapie sau radioterapie. Nu au fost incluse paciente cu metastaze, cancer mamar bilateral, factori importanți din punct de vedere clinic de risc cardiac (vezi pct. 4.4) sau FEVS < 55%. Majoritatea pacientelor au avut vârsta sub 65 de ani. Pacientele au fost randomizate pentru a li se administra una dintre următoarele trei scheme de tratament neoadjuvant înainte de intervenția chirurgicală după cum urmează:

- 3 cicluri de FEC, urmate de 3 cicluri de docetaxel, toate administrate simultan cu Perjeta și trastuzumab
- 3 cicluri de FEC în monoterapie, urmate de 3 cicluri de docetaxel, cu trastuzumab și Perjeta administrate simultan
- 6 cicluri de TCH în asociere cu Perjeta.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de tipul de cancer mamar (operabil, avansat local sau inflamator) și pozitivitatea RE și/sau RPg.

Pertuzumab a fost administrat intravenos în doză inițială de 840 mg, urmată de 420 mg, la fiecare trei săptămâni. Trastuzumab a fost administrat intravenos în doză inițială de 8 mg/kg, urmată de 6 mg/kg la fiecare trei săptămâni. FEC (5-fluorouracil [500 mg/m²], epirubicină [100 mg/m²], ciclofosfamidă [600 mg/m²]) au fost administrate intravenos, la fiecare trei săptămâni, pentru 3 cicluri. Docetaxel a fost administrat în doză inițială de 75 mg/m², perfuzie i.v., la fiecare trei săptămâni, cu posibilitatea creșterii la 100 mg/m² la alegerea investigatorului, dacă doza inițială a fost bine tolerată. Cu toate acestea, în grupul tratat cu Perjeta în asociere cu TCH, docetaxel a fost administrat intravenos în doză de 75 mg/m² (nu a fost permisă creșterea dozei) și carboplatina (ASC 6) a fost administrată intravenos, la fiecare trei săptămâni. După efectuarea intervenției chirurgicale, tuturor pacientelor li s-a administrat trastuzumab pentru a finaliza un an de tratament.

Criteriul final principal de evaluare în acest studiu a fost siguranța la nivel cardiac pe durata tratamentului neoadjuvant din studiu. Criteriile finale secundare de evaluare a eficacității au fost rata RCp la nivelul sânului (ypT0/is), SFSB, SFP și SG.

Caracteristicile demografice au fost echilibrate între brațe (vârsta mediană a fost de 49-50 ani, majoritatea erau cauziene [77%] și toți pacienții au fost femei. În general, 6% dintre paciente au avut cancer mamar inflamator, 25% cancer mamar local avansat și 69% cancer mamar operabil. Aproximativ jumătate din pacientele din fiecare grupă de tratament au avut boală cu status RE pozitiv și/sau RPg pozitiv.

Comparativ cu datele publicate pentru schemele de tratament similare fără pertuzumab, au fost observate rate mari de RCp în toate cele 3 brațe de tratament (vezi Tabelul 4). Un model constant de rezultate a fost observat indiferent de definiția RCp utilizată. Ratele RCp au fost mai scăzute în subgrupul de paciente cu tumori cu status pozitiv pentru receptor hormonal (interval 46,2% până la 50,0%) comparativ cu pacientele cu tumori cu status negativ pentru receptor hormonal (interval 65,0% până la 83,8%).

Ratele de RCp au fost similare la pacientele cu boală operabilă și boală avansată local. Au existat prea puține paciente cu cancer mamar inflamator pentru a formula concluzii ferme.

Tabelul 4 NEOSPHERE (WO20697) și TRYPHAENA (BO22280): Prezentarea eficacității (Populația cu Intenție de Tratament)

Parametru	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
Rata RCp la nivelul sânelui (ypT0/is) n (%) [Î 95%] ¹	31 (29,0%) [20,6; 38,5]	49 (45,8%) [36,1; 55,7]	18 (16,8%) [10,3; 25,3]	23 (24,0%) [15,8; 33,7]	45 (61,6%) [49,5; 72,8]	43 (57,3%) [45,4; 68,7]	51 (66,2%) [54,6; 76,6]
Diferențe între ratele RCp ² [Î 95%] ³		+16,8 % [3,5; 30,1]	-12,2 % [-23,8; -0,5]	-21,8 % [-35,1; -8,5]	NA	NA	NA
Valoarea p (cu corecție Simes pentru testul CMH) ⁴		0,0141 (vs, Trastuzumab+ Docetaxel)	0,0198 (vs, Trastuzumab+ Docetaxel)	0,0030 (vs Perjeta+ Trastuzumab+ Docetaxel)	NA	NA	NA
Rata RCp la nivelul sânelui și al ganglionilor limfatici (ypT0/is N0) n (%) [Î 95%]	23 (21,5%) [14,1; 30,5]	42 (39,3%) [30,3; 49,2]	12 (11,2%) [5,9; 18,8]	17 (17,7%) [10,7; 26,8]	41 (56,2%) [44,1; 67,8]	41 (54,7%) [42,7; 66,2]	49 (63,6%) [51,9; 74,3]
ypT0 N0 n (%) [Î 95%]	13 (12,1%) [6,6; 19,9]	35 (32,7%) [24,0; 42,5]	6 (5,6%) [2,1; 11,8]	13 (13,2%) [7,4; 22,0]	37 (50,7%) [38,7; 62,6]	34 (45,3%) [33,8; 57,3]	40 (51,9%) [40,3; 63,5]
Răspuns clinic 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, ciclofosfamidă; TCH: docetaxel, carboplatină și trastuzumab,

CMH: Cochran–Mantel–Haenszel

1. Î 95% pentru un model binomial utilizând metoda Pearson-Clopper.

2. Tratamentele Perjeta+Trastuzumab+Docetaxel și Perjeta+Trastuzumab sunt comparate cu Trastuzumab+Docetaxel, iar cel cu Perjeta+Docetaxel este comparat cu Perjeta+Trastuzumab+Docetaxel.

3. Î 95% aproximativ pentru diferența dintre cele două rate de răspuns utilizând metoda Hauck-Anderson.

4. Valoarea p din testul Cochran-Mantel-Haenszel, cu ajustarea multiplicității Simes.

5. Răspunsul clinic reprezintă pacientele cu cel mai bun răspuns de tip RC sau RP pe durata perioadei de tratament neoadjuvant (la nivelul leziunii mamare primare).

BERENICE (WO29217)

BERENICE este un studiu clinic nerandomizat, deschis, multicentric, multinațional, de fază II, în care au fost înrolați 401 de pacienți cu cancer mamar HER2-pozitiv avansat local, inflamator sau cancer mamar în fază incipientă (tumori primare cu diametrul > 2 cm sau cu ganglioni pozitivi).

Studiul clinic BERENICE a inclus două grupuri paralele de pacienți. Pacienților considerați potriviți pentru tratamentul neoadjuvant cu trastuzumab plus chimioterapie pe bază de antraciclină/taxan li s-au administrat înainte de intervenția chirurgicală una din următoarele două scheme, după cum urmează:

- Cohorta A – 4 cicluri de “dose dense” doxorubicină și ciclofosfamidă la două săptămâni, urmate de 4 cicluri de Perjeta în asociere cu trastuzumab și paclitaxel
- Cohorta B – 4 cicluri de FEC, urmate de 4 cicluri de Perjeta în asociere cu trastuzumab și docetaxel.

După efectuarea intervenției chirurgicale, tuturor pacientelor li s-au administrat intravenos Perjeta și trastuzumab la fiecare trei săptămâni, pentru a finaliza un an de tratament.

Criteriul final principal de evaluare din studiul clinic BERENICE a fost siguranța la nivel cardiac pe durata tratamentului neoadjuvant din studiu. Criteriul final principal de evaluare, siguranța la nivel cardiac, și anume scăderea incidenței DVS și FEVS conform NYHA clasa III/IV, a fost concordant cu datele anterioare din cadrul tratamentului neoadjuvant (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Tratament adjuvant

În cazul tratamentului adjuvant, pe baza datelor provenite din studiul APHINITY, pacienții cu cancer mamar incipient HER2-pozitiv aflați la risc înalt de recurență sunt definiți cei cu ganglioni limfatici pozitivi sau cu boală cu status-ul receptorilor hormonal negativi.

APHINITY (BO25126)

APHINITY este un studiu multicentric, randomizat, dublu orb, placebo controlat, de fază III în care au fost înrolați 4804 de pacienți cu cancer mamar incipient HER2-pozitiv, cărora li s-a excizat tumora primară înainte de randomizare. Pacienții au fost ulterior randomizați pentru a li se administra Perjeta sau placebo, în asociere cu tratament adjuvant cu trastuzumab și chimioterapie. Investigatorii au ales unul dintre următoarele tratamente de chimioterapie pe bază de antraciline sau pe bază de non-antraciline pentru pacienții individuali:

- 3 sau 4 cicluri de FEC sau 5-fluorouracil, doxorubicină și ciclofosfamidă (FAC), urmate de 3 sau 4 cicluri de docetaxel sau 12 cicluri de paclitaxel săptămânal
- 4 cicluri de AC sau epirubicină și ciclofosfamidă (EC), urmate de 3 sau 4 cicluri de docetaxel sau 12 cicluri de paclitaxel săptămânal
- 6 cicluri de docetaxel în asociere cu carboplatin

Pertuzumab și trastuzumab au fost administrate intravenos (vezi pct. 4.2) la fiecare 3 săptămâni începând cu ziua 1 a primului ciclu conținând taxani, pentru un total de 52 de săptămâni (până la 18 cicluri) sau până la recurență, retragerea consimțământului sau toxicitate inacceptabilă. S-au administrat doze standard de 5-fluorouracil, epirubicină, doxorubicină, ciclofosfamidă, docetaxel, paclitaxel și carboplatin. După finalizarea chimioterapiei, pacienții au urmat radioterapie și/sau terapie hormonală conform standardelor clinice locale.

Criteriul final principal de evaluare a studiului a fost supraviețuirea fără semne de boală invazivă (IDFS), definită ca intervalul de timp de la randomizare până la prima apariție a recurenței de cancer mamar local ipsilateral sau invaziv regional, a recurenței la distanță, a cancerului mamar invaziv contralateral sau a decesului de orice cauză. Criteriile finale secundare de evaluare a eficacității au fost IDFS, incluzând secundar, cancerul non-mamar primar, supraviețuirea globală (SG), supraviețuirea

fără semne de boală (SFSB), intervalul fără recurență (RFI) și intervalul fără recurență la distanță (DRFI).

Caracteristicile demografice au fost echilibrate între cele două brațe de tratament. Vârsta medie a fost de 51 de ani, iar peste 99% dintre pacienți au fost femei. Majoritatea pacienților au avut ganglioni pozitivi (63%) și/sau boală cu status-ul receptorilor hormonal pozitiv (64%) și au fost caucazieni (71%).

După o supraveghere mediană de 45,4 luni, studiul clinic APHINITY a arătat o scădere cu 19% (raport de risc [RR]=0,81); ÎI 95% 0,66, 1,00 valoare-p 0,0446) a riscului de recurență sau deces la pacienții randomizați pentru a li se administra Perjeta, comparativ cu pacienții randomizați pentru a li se administra placebo.

După o supraveghere mediană de 101,2 luni (8,4 ani), la a treia analiză intermediară a SG, numărul de decese la pacienții randomizați în brațul cu Perjeta a fost de 168 de decese [7,0%] comparativ cu 202 de decese [8,4%] în brațul cu placebo; RR=0,83, ÎI 95% [0,68, 1,02].

Rezultatele privind eficacitatea din studiul APHINITY sunt rezumate în Tabelul 5 și în Figura 3.

Tabelul 5 Eficacitatea globală: Populația ITT

	Perjeta + trastuzumab + chimioterapie N=2400	Placebo + trastuzumab + chimioterapie N=2404
Criteriu final principal de evaluare		
Supraviețuire fără semne de boală invazivă (IDFS)*		
Număr (%) pacienți cu eveniment	171 (7,1%)	210 (8,7%)
RR [ÎI 95%]	0,81 [0,66, 1,00]	
Valoare-p (testul Log-Rank, stratificat ¹)	0,0446	
Raport fără evenimente la 3 ani ² [ÎI 95%]	94,1 [93,1, 95,0]	93,2 [92,2, 94,3]
Criterii finale secundare de evaluare¹		
IDFS, incluzând secundar, cancerul non-mamar primar*		
Număr (%) pacienți cu eveniment	189 (7,9%)	230 (9,6%)
RR [ÎI 95%]	0,82 [0,68, 0,99]	
Valoare-p (testul Log-Rank, stratificat ¹)	0,0430	
Raport fără evenimente la 3 ani ² [ÎI 95%]	93,5 [92,5, 94,5]	92,5 [91,4, 93,6]
Supraviețuire fără progresia bolii (SFP)*		
Număr (%) pacienți cu eveniment	192 (8,0%)	236 (9,8%)
RR [ÎI 95%]	0,81 [0,67, 0,98]	
Valoare-p (testul Log-Rank, stratificat ¹)	0,0327	
Raport fără evenimente la 3 ani ² [ÎI 95%]	93,4 [92,4, 94,4]	92,3 [91,2, 93,4]
Supraviețuire globală (SG)**		
Număr (%) pacienți cu eveniment	168 (7,0%)	202 (8,4%)
RR [ÎI 95%]	0,83 [0,68, 1,02]	

Legendă abrevieri (Tabelul 5): RR: Raport de risc; ÎI: Interval de Încredere

* Analiza primară a supraviețuirii fără progresie a bolii invazive, cu data limită 19 Decembrie 2016.

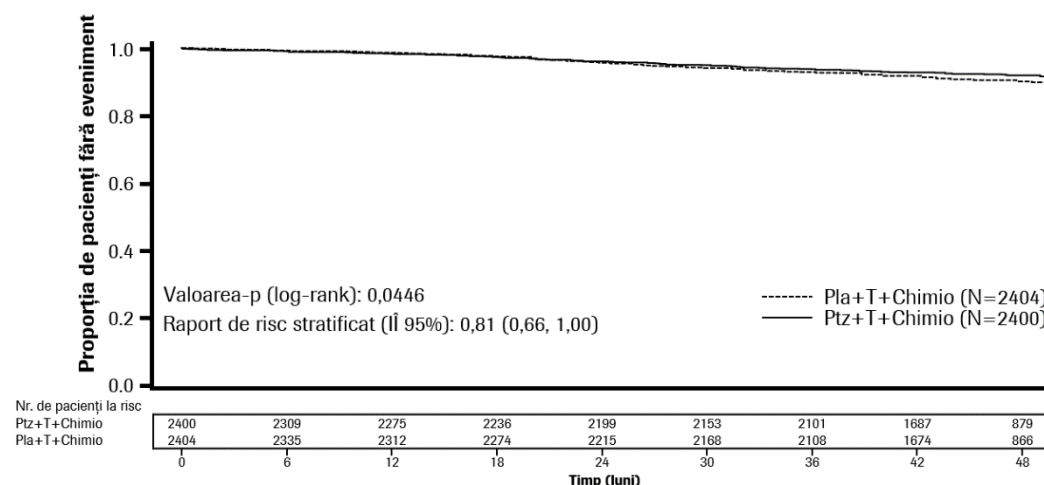
** Date din a 3-a analiză interimară a supraviețuirii globale, cu data limită 10 Ianuarie 2022.

1. Toate analizele stratificate în funcție de status-ul ganglionilor, versiunea de protocol, status-ul receptorilor hormonal centrali și schema de tratament adjuvant de chimioterapie.

2. Raportul fără evenimente la 3 ani derivat din estimările Kaplan-Meier.

Figura 3 Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii fără semne de boală invazivă

Curba Kaplan-Meier: Intervalul de timp până la primele evenimente IDFS (luni) în funcție de schema terapeutică, populația ITT
 Protocol: BIG 4-11/BO25126/TOC4939G



IDFS= supraviețuire fără semne de boală invazivă; Î = interval încredere, Pla = placebo, Ptz= pertuzumab (Perjeta), T=trastuzumab.

Estimarea privind IDFS la 4 ani a fost de 92,3% în grupul tratat cu Perjeta, comparativ cu 90,6% în grupul tratat cu placebo. La momentul estimării, supravegherea mediană a fost de 45,4 luni.

Rezultatele privind analiza subgrupului

La momentul analizei primare, beneficiile tratamentului cu Perjeta au fost mai evidente în cazul pacienților din anumite grupuri cu risc crescut, în special la pacienții cu ganglioni limfatici pozitivi sau cu boală cu status-ul receptorilor hormoni negativi.

Tabelul 6 Rezultatele privind eficacitatea în subgrupuri clasificate în funcție de status-ul ganglionilor limfatici și al receptorilor hormoni¹

Populație	Numărul de evenimente IDFS/Total N (%)		RR nestratificată (Î 95%)
	Perjeta + trastuzumab + chimioterapie	Placebo + trastuzumab + chimioterapie	
Status-ul ganglionilor limfatici			
Pozitiv	139/1503 (9,2%)	181/1502 (12,1%)	0,77 (0,62, 0,96)
Negativ	32/897 (3,6%)	29/902 (3,2%)	1,13 (0,68, 1,86)
Status-ul receptorilor hormoni			
Negativ	71/864 (8,2%)	91/858 (10,6%)	0,76 (0,56, 1,04)
Pozitiv	100/1536 (6,5%)	119/1546 (7,7%)	0,86 (0,66, 1,13)

¹ Analizele pre-specificate ale subgrupului, fără ajustări pentru comparații multiple, prin urmare, rezultatele sunt considerate descriptive.

Estimările privind raporturile IDFS în subgrupul cu ganglioni limfatici pozitivi au fost de 92,0% comparativ cu 90,2% la 3 ani, respectiv 89,9% comparativ cu 86,7% la 4 ani pentru pacienții tratați cu Perjeta, comparativ cu pacienții tratați cu placebo. În subgrupul cu ganglioni limfatici negativi, estimările privind raporturile IDFS au fost de 97,5%, comparativ cu 98,4% la 3 ani, respectiv 96,2% comparativ cu 96,7% la 4 ani la pacienții tratați cu Perjeta, comparativ cu pacienții tratați cu placebo.

În subgrupul cu status-ul receptorilor hormonal negativi, estimările privind raporturile IDFS au fost de 92,8% comparativ cu 91,2% la 3 ani, respectiv 91,0% comparativ cu 88,7% la 4 ani, la pacienții tratați cu Perjeta, comparativ cu pacienții tratați cu placebo. În subgrupul cu status-ul receptorilor hormonal pozitivi, estimările privind raporturile IDFS au fost de 94,8% comparativ cu 94,4% la 3 ani, respectiv 93,0% comparativ cu 91,6% la 4 ani, la pacienții tratați cu Perjeta, comparativ cu pacienții tratați cu placebo.

Rezultate raportate de pacienți (PRO)

Criteriile finale secundare de evaluare au inclus evaluarea status-ului de sănătate globală raportat de pacient, a rolului și funcțiilor fizice și a simptomelor cauzate de tratament, utilizând chestionarele EORTC QLQ-C30 și EORTC QLQ-BR23. În analizele privind rezultatele raportate de pacienți, diferența de 10 puncte a fost considerată semnificativă din punct de vedere clinic.

Funcțiile fizice, status-ul privind sănătatea globală și severitatea diareei pacienților au arătat o schimbare semnificativă din punct de vedere clinic în timpul chimioterapiei în ambele brațe de tratament. Scăderea medie de la momentul inițial la acea dată pentru funcțiile fizice a fost de -10,7 (ÎI 95% -11,4, -10,0) în brațul Perjeta și -10,6 (ÎI 95% -11,4, -9,9) în brațul placebo; status-ul privind sănătatea globală a fost -11,2 (ÎI 95% -12,2, -10,2) în brațul Perjeta și -10,2 (ÎI 95% -11,1, 9,2) în brațul placebo. Schimbările la nivelul simptomelor diareice au crescut la +22,3 (ÎI 95%, 21,0, 23,6) în brațul Perjeta, comparativ cu +9,2 (ÎI 95%, 8,2, 10,2) în brațul placebo.

Ulterior, în ambele brațe de tratament, funcțiile fizice și status-ul privind sănătatea globală au revenit la nivelurile inițiale din perioada de tratament țintit. Simptomele diareice au revenit la cele inițiale după terapia HER2 în brațul Perjeta. Adăugarea Perjeta la trastuzumab plus chimioterapie nu au afectat funcțiile generale ale pacienților de-a lungul studiului.

Imunogenitate

Pacienții din studiul pivot CLEOPATRA au fost testați la mai multe momente de timp pentru anticorpi împotriva medicamentului (ADA) - Perjeta. 3,3% (13/389 pacienți) dintre pacienții tratați cu Perjeta și 6,7% (25/372 pacienți) dintre pacienții la care s-a administrat placebo au fost testați pozitiv pentru ADA. În studiul BERENICE, 4,1% (16/392) dintre pacienții tratați cu Perjeta au fost testați pozitiv pentru ADA. Niciunul dintre pacienți nu a prezentat reacții anafilactice/de hipersensibilitate care să fie în mod clar legate de ADA.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Perjeta la toate subgrupele de copii și adolescenți în cancer mamar (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

O analiză farmacocinetică a populației a fost realizată cu date provenind de la 481 pacienți pe parcursul diferitelor studii clinice (de fază I, II și III) cu diverse tipuri de tumori maligne avansate, care au fost tratați cu pertuzumab în monoterapie sau în asocieri, cu doze cuprinse între 2 și 25 mg/kg, administrate la fiecare 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă pe durata a 30-60 minute.

Absorbție

Perjeta se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă.

Distributie

În toate studiile clinice, volumul de distribuție în compartimentul central (V_c) și periferic (V_p) la pacientul caracteristic a fost de 3,11 litri respectiv 2,46 litri.

Metabolizare

Metabolizarea pertuzumab nu a fost studiată în mod direct. Anticorpul este eliminat în principal prin catabolism.

Eliminare

Clearance-ul mediu (Cl) al pertuzumab a fost de 0,235 litri/zi și timpul de înjumătățire plasmatică mediu a fost de 18 zile.

Liniaritate/Non-liniaritate

Pertuzumab a prezentat o farmacocinetică liniară în intervalul de doze recomandate.

Vârșnici

Pe baza analizelor de farmacocinetică a populației, nu a fost observată nicio diferență semnificativă în farmacocinetica pertuzumab între pacienți cu vârsta < 65 ani (n=306) și pacienți cu vârsta ≥ 65 ani (n=175).

Insuficiență renală

Nu s-a efectuat niciun studiu clinic cu Perjeta special pentru pacienți cu insuficiență renală. Pe baza rezultatelor din analiza farmacocinetică populațională, expunerea la pertuzumab a pacienților cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei [Cl_{cr}] 60 până la 90 ml/min, N=200) și insuficiență renală moderată (Cl_{cr} 30 până la 60 ml/min, N=71) a fost similară cu cea a pacienților cu funcție renală normală (Cl_{cr} mai mare de 90 ml/min, N=200). Nu s-a observat nicio relație liniară între Cl_{cr} și expunerea la pertuzumab în afara intervalului (27 până la 244 ml/min) al Cl_{cr} .

Alte grupe speciale de pacienți

Analiza farmacocinetică populațională nu a sugerat diferențe farmacocinetice în funcție de vârstă, sex și origine etnică (japoneză versus non-japoneză). Concentrația plasmatică inițială a albuminei și greutatea corporală non-adipoasă au fost covariabilele cele mai importante care au influențat Cl. Cl a scăzut la pacienții cu concentrații plasmatiche inițiale mai mari ale albuminei și a crescut la pacienții cu greutate corporală non-adipoasă mai mare. Cu toate acestea, analizele de sensibilitate efectuate la doza recomandată și după schema de tratament a Perjeta, au arătat că, la valorile extreme ale acestor două covariabile, nu a existat o influență semnificativă asupra capacității de a atinge concentrațiile plasmatiche țintă la starea de echilibru, identificate în modelele preclinice de xenogrefe tumorale. Prin urmare, nu este necesar să se ajusteze dozele de pertuzumab pe baza acestor covariabile.

Rezultatele PK ale pertuzumab în studiile NEOSPHERE și APHINITY au fost concordante cu predicțiile din modelul populațional PK anterior. Nu s-au observat diferențe la nivel PK pentru pertuzumab la pacienții cu cancer mamar incipient, comparativ cu pacienții cu cancer mamar metastazat.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu s-au efectuat studii specifice de fertilitate la animale care să evalueze efectul pertuzumabului. Din studiile de toxicitate cu doze repetate efectuate la maimuțe cynomolgus, nu poate fi stabilită o concluzie definitivă referitoare la reacțiile adverse asupra organelor de reproducere masculine.

Au fost efectuate studii de toxicitate asupra funcției de reproducere la maimuțe cynomolgus gestante (de la ziua de gestație (GD) 19 până la GD 50), cu doze inițiale de 30 până la 150 mg/kg, urmate de, doze administrate de două ori pe săptămână de 10 până la 100 mg/kg. Aceste valori de doze au dus la expuneri relevante clinic de 2,5 până la de 20 de ori mai mari decât cele obținute în cazul administrării

dozei recomandate la om, pe baza C_{max} . Administrarea intravenoasă de pertuzumab în perioada dintre GD19 și GD50, (perioada de organogeneză) a fost embriotoxică, cu creșteri ale numărului de decese embrion-fetale dependente de doză între GD25 și GD70. Incidențele de pierdere embriofetală au fost de 33, 50 și 85% la maimuțele gestante tratate cu pertuzumab de două ori pe săptămână în doze de 10, 30 respectiv 100 mg/kg (doze de 2,5 până la 20 de ori mai mari decât doza recomandată la om, pe baza C_{max}). La operația cezariană de la GD100 s-au identificat în toate grupurile de tratament și la toate dozele de pertuzumab, oligohidramnios, greutatea relativă scăzută ale plămânilor și rinichilor și hipoplazie renală, evidențiată la analiza microscopică, corelată cu o dezvoltare renală întârziată. În plus, corelat cu restricțiile de creștere fetală, s-au observat, secundar oligohidramniosului, hipoplazie pulmonară (1 din 6 în grupul la care s-a administrat doza de 30 mg/kg și 1 din 2 în grupul la care s-a administrat doza de 100 mg/kg), defecte de sept ventricular (1 din 6 în grupul la care s-a administrat doza de 30 mg/kg), perete ventricular subțire (1 din 2 în grupul la care s-a administrat doza de 100 mg/kg) și defecte scheletice minore (externe - 3 din 6 în grupul la care s-a administrat doza de 30 mg/kg). La GD100, expunerea la pertuzumab s-a observat la puii provenind din toate grupurile de tratament, la valori cuprinse între 29% și 40% din concentrațiile plasmatice maternelor.

În cazul maimuțelor cynomolgus, administrarea intravenoasă de pertuzumab o dată pe săptămână, în doze de până la 150 mg/kg per administrare a fost în general bine tolerată. Începând de la doze de 15 mg/kg și mai mari s-a observat apariția diareei, ușoară, intermitentă, asociată tratamentului. Într-un subgrup de maimuțe, administrarea cronică (7 - 26 doze pe săptămână) a dus la episoade de diaree secretorie severă. Diareea a fost tratată (cu excepția eutanasierii unui animal, 50 mg/kg per administrare), cu tratament de susținere adecvat, inclusiv tratament intravenos de substituție cu lichide.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid acetic glacial
L-Histidină
Zahăr
Polisorbat 20
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu trebuie utilizată soluție de glucoză (5%) pentru a dilua Perjeta, deoarece acesta este instabil chimic și fizic în astfel de soluții.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

2 ani

Soluție diluată

Stabilitatea chimică și fizică după deschiderea flaconului a fost demonstrată pentru 24 ore la 30°C și până la 30 zile la 2°C până la 8°C, protejat de lumină.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare după deschiderea flaconului și înainte de utilizare sunt în responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 ore la 2°C până la 8°C, cu excepția cazului în care diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după diluarea medicamentului, a se vedea pct.6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon (din sticlă de Tip I) cu un dop (din cauciuc butilic) care conține 14 ml de soluție.

Cutie cu 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Perjeta nu conține niciun conservant antimicrobian. De aceea, trebuie să se asigure sterilitatea soluției preparate, destinată perfuziei și pregătirea trebuie efectuată de către un cadru medical.

Perjeta este indicat pentru o singură utilizare.

Flaconul nu trebuie agitat. Din flaconul cu concentrat de Perjeta trebuie să se extragă 14 ml, utilizându-se un ac și o seringă, ambele sterile și să se dilueze într-o pungă de perfuzie de 250 ml din PVC sau poliolefină non-PVC cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru perfuzie. După diluare, un ml de soluție trebuie să conțină aproximativ 3,02 mg pertuzumab (840 mg/278 ml) pentru doza inițială, pentru care sunt necesare două flacoane și aproximativ 1,59 mg pertuzumab (420 mg/264 ml) pentru doza de întreținere, pentru care este necesar un flacon. Punga trebuie întoarsă ușor pentru a se amesteca soluția, în scopul de a evita formarea de spumă.

Medicamentele cu administrare parenterală trebuie verificate vizual înainte de utilizare, pentru decelarea oricăror particule sau modificări de culoare. Dacă sunt observate particule sau modificări de culoare, soluția nu trebuie utilizată. Perfuzia trebuie administrată imediat după ce este pregătită (vezi pct. 6.3).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Perjeta este compatibil cu pungile din policlorură de vinil (PVC) sau poliolefină non-PVC, inclusiv polietilenă.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/813/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 4 Martie 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 8 Decembrie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Genentech, Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA 95688-9431
Statele Unite ale Americii

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul Caracteristicilor Produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la Articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare, detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): Pentru a furniza dovezi suplimentare privind eficacitatea pe termen lung referitoare la SFSB și SG, DAPP va furniza rezultatele din studiul clinic BO25126 (APHINITY), un studiu randomizat, multicentric, dublu-orb, controlat placebo, în comparație cu chimioterapie plus trastuzumab plus placebo comparativ cu chimioterapie plus trastuzumab plus pertuzumab ca tratament adjuvant la pacienți cu cancer mamar primar HER2-pozitiv operabil	Noiembrie 2025

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Perjeta 420 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
pertuzumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon de 14 ml conține pertuzumab 420 mg, la o concentrație de 30 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid acetic glacial, L-histidină, zahăr și polisorbat 20.
Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
420 mg/14 ml
1 x 14 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după diluare
A nu se agita
A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider
A nu se congela
A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/813/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare pentru neincluderea informației în Braille acceptată.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Perjeta 420 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
pertuzumab
IV

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după diluare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

420 mg/14 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Perjeta 420 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă pertuzumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Perjeta și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Perjeta
3. Cum vi se administrează Perjeta
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Perjeta
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Perjeta și pentru ce se utilizează

Perjeta conține substanța activă pertuzumab și se utilizează în tratarea pacienților adulți cu cancer de sân atunci când:

- Cancerul de sân a fost identificat ca fiind de formă “HER2-pozitiv” – medicul dumneavoastră vă va face teste pentru a stabili aceasta.
- Cancerul s-a răspândit în alte părți ale corpului, de exemplu în plămâni sau ficat (metastazat) și nu a fost anterior tratat cu medicamente împotriva cancerului (chimioterapie) sau alte medicamente concepute pentru a se atașa la HER2, sau cancerul la sân a revenit la nivelul sânului după tratamentul anterior.
- Cancerul nu s-a răspândit în alte părți ale corpului, iar tratamentul urmează a fi administrat înainte de intervenția chirurgicală (tratamentul anterior intervenției chirurgicale se numește tratament neoadjuvant).
- Cancerul nu s-a răspândit în alte părți ale corpului, iar tratamentul urmează să fie administrat după intervenția chirurgicală (tratamentul după intervenția chirurgicală se numește tratament adjuvant).

Odată cu Perjeta vi se va administra de asemenea, tratament cu trastuzumab și medicamente sub denumirea de chimioterapie. Informațiile despre aceste medicamente sunt descrise separat în prospectele din cutii. Cereți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale informații referitoare la aceste medicamente.

Cum acționează Perjeta

Perjeta este un tip de medicament numit “anticorp monoclonal” care se atașează la structuri specifice din corpul dumneavoastră și la celulele canceroase.

Perjeta identifică și se atașează la așa numitul “receptor 2 al factorului de creștere epidermală uman” (HER2). HER2 se găsește în cantități mari pe suprafața anumitor celule canceroase, stimulând creșterea acestora. Atunci când Perjeta se atașează la celulele canceroase cu HER2, acesta poate încetini sau opri dezvoltarea celulelor canceroase sau le poate distruge.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Perjeta

Nu trebuie să utilizați Perjeta:

- Dacă sunteți alergic la pertuzumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct 6).

Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte să vi se administreze Perjeta.

Atenționări și precauții

Tratamentul cu Perjeta vă poate afecta inima. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte să vi se administreze Perjeta:

- Dacă ați avut vreodată probleme cu inima (cum sunt insuficiență cardiacă, tratament pentru bătăi neregulate grave ale inimii, tensiune arterială mare necontrolată, infarct miocardic recent), funcțiile inimii vă vor fi controlate înainte și în timpul tratamentului cu Perjeta și medicul dumneavoastră vă va efectua teste pentru a verifica dacă inima dumneavoastră funcționează normal.
- Dacă ați avut vreodată probleme cu inima pe durata tratamentului anterior cu trastuzumab.
- Dacă ați urmat vreodată tratament chimioterapeutic cu un medicament din clasa numită antraciline, cum este doxorubicină sau epirubicină – aceste medicamente pot afecta mușchiul inimii și pot crește riscul de apariție a problemelor la nivelul inimii în timpul tratamentului cu Perjeta.

Dacă oricare dintre atenționările de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte de a vi se administra Perjeta. Pentru mai multe detalii referitoare la semnele care indică probleme la nivelul inimii, vezi pct. 4 "Reacții adverse grave".

Reacțiile legate de perfuzie

Se poate întâmpla să apară reacții alergice legate de perfuzie sau reacții anafilactice (reacții alergice mai severe). Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vor efectua verificări în legătură cu apariția reacțiilor adverse în timpul perfuziei și timp de 30 până la 60 minute după terminarea acesteia. Dacă manifestați vreo reacție adversă gravă, medicul dumneavoastră vă poate opri tratamentul cu Perjeta. Foarte rar, pacienții au decedat din cauza reacțiilor anafilactice din timpul perfuziei cu Perjeta. Pentru mai multe detalii despre reacțiile adverse legate de perfuzie, apărute în timpul perfuziei și ulterior, vezi pct. 4 "Reacții adverse grave".

Neutropenie febrilă (Număr scăzut de celule albe în sânge și febră)

Atunci când Perjeta se administrează împreună cu alte medicamente pentru tratamentul cancerului (trastuzumab și chimioterapie), numărul celulelor albe din sânge poate scădea și poate apărea febra (temperatură ridicată). Dacă aveți o boală inflamatorie a tractului digestiv (de exemplu, stomatită sau diaree) puteți fi mai predispuși să prezentați această reacție adversă.

Diaree

Tratamentul cu Perjeta poate determina apariția diareei severe. Pacienții cu vârsta peste 65 ani prezintă un risc mai mare de apariție a diareei, comparativ cu pacienții cu vârsta mai mică de 65 ani. Diareea este o tulburare în care corpul dumneavoastră produce mai multe scaune apoase decât de obicei. Dacă prezentați diaree severă în timp ce vi se administrează tratamentul pentru cancer, este posibil ca medicul dumneavoastră să înceapă să vă administreze un tratament antidiareic și să vă oprească tratamentul cu Perjeta, până când diareea este sub control.

Utilizarea la copii și adolescenți

Perjeta nu trebuie administrat la pacienții cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu există informații cu privire la modul în care acționează la această categorie de vârstă.

Utilizarea la pacienții vârstnici

Pacienții cu vârsta peste 65 ani care sunt tratați cu Perjeta sunt mai predispuși să prezinte reacții adverse cum ar fi poftă de mâncare scăzută, scădere a numărului de celule roșii din sânge, scăderea în greutate, stare de oboseală, pierdere sau modificare a gustului, slăbiciune, amorțeală, senzație de furnicături sau înțepături, în special la nivelul picioarelor și gambelor, precum și diaree, comparativ cu pacienții cu vârsta mai mică de 65 ani.

Perjeta împreună cu alte medicamente

Spuneți-i medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Înainte de începerea tratamentului, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă sunteți gravidă sau alăptați, sau dacă credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Ei vă vor sfătui referitor la beneficiile și riscurile pentru dumneavoastră și copilul dumneavoastră, dacă urmați tratament cu Perjeta în timp ce sunteți gravidă.

- Spuneți medicului dumneavoastră imediat, dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Perjeta sau în următoarele 6 luni după întreruperea tratamentului.
- Întrebați-l pe medicul dumneavoastră dacă puteți alăpta în timpul sau după terminarea tratamentului cu Perjeta.

Perjeta poate afecta copilul nenăscut. Trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Perjeta și timp de 6 luni după întreruperea tratamentului. Discutați cu medicul dumneavoastră despre cele mai bune metode contraceptive pentru dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Perjeta poate avea o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, dacă manifestați amețeli, orice reacții adverse legate de perfuzie, alergice sau reacții anafilactice, așteptați până când acestea dispar, înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Sodiu

Perjeta conține sodiu mai puțin de 1 mmol per doză, adică practic “nu conține sodiu”.

3. Cum vi se administrează Perjeta

Vi s-a prescris acest medicament

Perjeta va fi administrat de către un medic sau o asistentă medicală într-un spital sau o clinică.

- Acesta se administrează prin picurare în venă (perfuzie intravenoasă) o dată la fiecare trei săptămâni.
- Cantitatea de medicament administrată și durata perfuziei sunt diferite la prima administrare și la următoarele administrări.
- Numărul de perfuzii care vi se vor administra depinde de modul în care răspundeți la tratament și dacă vi se administrează tratamentul înainte sau după intervenția chirurgicală (tratament neoadjuvant sau adjuvant) sau pentru afecțiunea care s-a răspândit.

- Perjeta se administrează împreună cu alte medicamente împotriva cancerului (trastuzumab și chimioterapie).

Pentru prima perfuzie:

- Vi se va administra o doză de 840 mg Perjeta, pe durata a 60 de minute. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor supraveghea în timpul perfuziei și timp 60 de minute după terminarea acesteia, pentru a depista dacă aveți vreo reacție adversă.
- Vi se vor administra, de asemenea, trastuzumab și chimioterapie.

Pentru toate perfuziile următoare, dacă prima perfuzie a fost bine tolerată:

- Vi se va administra o doză de 420 mg Perjeta, pe durata a 30 până la 60 de minute. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor supraveghea în timpul perfuziei și timp de 30 până la 60 de minute după terminarea acesteia, pentru a depista dacă aveți vreo reacție adversă.
- Vi se vor administra, de asemenea, trastuzumab și chimioterapie.

Pentru informații suplimentare cu privire la administrarea de trastuzumab și chimioterapie (care pot provoca reacții adverse), vă rugăm să citiți prospectele cu informațiile pentru pacient din cutiile acestor medicamente. Dacă aveți întrebări cu privire la aceste medicamente, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Dacă uitați să utilizați Perjeta

Dacă uitați sau pierdeți programarea pentru a vi se administra Perjeta, faceți o altă programare cât mai curând posibil. În cazul în care au trecut 6 săptămâni sau mai mult de la ultima dumneavoastră vizită vi se va administra o doză mai mare de Perjeta, de 840 mg.

Dacă încetați să utilizați Perjeta

Nu întrerupeți tratamentul cu acest medicament fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră. Este important să vi se administreze toate perfuziile care v-au fost recomandate.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Spuneți unui medic sau unei asistente medicale imediat, dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

- Diaree foarte severă sau persistentă (7 sau mai multe scaune pe zi).
- O scădere a numărului sau un număr redus de celule albe din sânge (evidențiată printr-un test de sânge), cu sau fără febră, care pot crește riscul unei infecții.
- Reacții cauzate de perfuzie, cu simptome care pot fi, fie ușoare sau mai severe și pot include senzație de rău (greață), febră, frisoane, stare de oboseală, dureri de cap, pierdere a poftei de mâncare, dureri la nivelul articulațiilor și mușchilor și bufeuri.
- Reacții alergice și anafilactice (reacții alergice mai severe) cu simptome care pot include umflare a feței și gâtului, cu dificultate la respirație. Foarte rar, pacienții au decedat din cauza reacțiilor anafilactice din timpul perfuziei cu Perjeta.
- Probleme la nivelul inimii (insuficiență cardiacă) cu simptome care pot include tuse, dificultăți la respirație și umflături (retenție de lichide) la nivelul picioarelor sau brațelor

- Sindrom de liză tumorală (o afecțiune care apare atunci când celulele canceroase sunt distruse rapid, determinând modificări ale concentrației unor minerale și metaboliți din sânge, evidențiate printr-un test de sânge). Simptomele pot include probleme la nivelul rinichilor (slăbiciune, scurtare a respirației, oboseală și stare de confuzie), probleme la nivelul inimii (vibrații ale inimii la bătăi ale inimii mai rapide sau mai lente), convulsii, vărsături sau diaree și senzație de furnicături la nivelul gurii, mâinilor sau picioarelor.

Spuneți unui medic sau unei asistente medicale imediat, dacă observați oricare dintre reacțiile adverse de mai sus.

Alte reacții adverse includ:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Diaree
- Căderea părului
- Senzație sau stare de rău
- Senzație de oboseală
- Erupție trecătoare pe piele
- Inflamație la nivelul tractului digestiv (de exemplu, stomatită)
- Scădere a numărului de celule roșii din sânge - evidențiată printr-un test de sânge
- Dureri la nivelul articulațiilor sau mușchilor, slăbiciune la nivelul mușchilor
- Constipație
- Pofță de mâncare scăzută
- Pierdere sau modificare a gustului
- Febră
- Umflare a gleznelor sau a altor părți ale corpului, din cauza retenției unei cantități prea mari de apă în corpul dumneavoastră
- Incapacitate de a adormi
- Bufeuri
- Slăbiciune, amorțeală, senzație de furnicături sau înțepături, în special la nivelul picioarelor și gambelor
- Sângerări nazale
- Tuse
- Senzație de arsură la nivelul stomacului
- Piele uscată, cu mâncărimi sau cu aspect de acnee
- Afecțiuni la nivelul unghiilor
- Durere în gât, nas roșu, inflammat sau care curge, simptome asemănătoare gripei și febră
- Lăcrimare excesivă
- Febră asociată cu niveluri periculoase de scăzute ale celulelor albe din sânge (neutrofile)
- Dureri la nivelul corpului, brațelor, picioarelor și abdomenului
- Dificultăți de respirație
- Stare de amețală

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- O senzație de amorțeală, înțepături sau furnicături la nivelul picioarelor sau mâinilor; durere ascuțită care dă senzația de înjunghiere, durere care pulsează, cu senzații de înghețare sau arsură; senzație de durere provenită de la ceva ce nu ar trebui să fie dureros, cum ar fi o atingere ușoară; o capacitate mai redusă de a simți modificările de căldură sau frig; pierdere a echilibrului sau coordonării.
- Inflamație a patului unghial, acolo unde unghia este în contact cu pielea
- Infecție a urechii, nasului sau gâtului
- Afectare a funcționării ventriculului stâng al inimii însoțită sau nu de simptome

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Disconfort la nivelul pieptului cum este tusea uscată sau lipsa de aer (posibile semne de boală pulmonară interstițială, o stare de deteriorare a țesuturilor din jurul sacilor cu aer din plămâni)
- Lichid în plămâni producând dificultăți de respirație

Dacă observați oricare dintre simptomele de mai sus, după ce ați terminat tratamentul cu Perjeta, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră și să-l sau s-o informați că ați fost tratat anterior cu Perjeta.

Unele dintre reacțiile adverse care apar la dumneavoastră pot fi cauzate de cancerul de sân. Dacă în același timp cu Perjeta vi se administrează trastuzumab și chimioterapie, unele reacții adverse pot fi cauzate și de aceste medicamente.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Perjeta

Perjeta va fi păstrat de către profesioniștii din domeniul sănătății în spitale sau clinici. Vor fi respectate următoarele condiții de păstrare:

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2°C-8°C).
- A nu se congela.
- A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați orice particule în lichid sau modificări de culoare (vezi pct. 6).
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații**Ce conține Perjeta**

- Substanța activă este pertuzumab. Fiecare flacon conține în total pertuzumab 420 mg, la o concentrație de 30 mg/ml
- Celelalte componente sunt acid acetic glacial, L-histidină, zahăr, polisorbit 20 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Perjeta și conținutul ambalajului

Perjeta este un concentrat pentru soluție perfuzabilă. Acesta este un lichid limpede până la ușor sidefat (opalescent), incolor până la galben pal. Este disponibil într-un flacon de sticlă conținând 14 ml concentrat.

Fiecare cutie conține un flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Roche Pharmaceuticals A/S
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 - 1 279 4500

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>