

Збирен извештај за особините на лекот

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Perjeta 420 mg концентрат за раствор за инфузија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една вијала од 14 ml концентрат содржи 420 mg pertuzumab во концентрација од 30 mg/ml. После разредување, еден ml раствор содржи приближно 3,02 mg pertuzumab за почетна доза и приближно 1,59 mg pertuzumab за доза за одржување (видете дел 6.6).

Pertuzumab е хуманизирано IgG1 моноклонално антитело произведено во култура од клетки на цицач (клетки на јајници од кинески хрчак) со рекомбинантна ДНК технологија.

За целосна листа на помошни супстанции видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Концентрат за раствор за инфузија.

Бистра до благо опалесцентна, безбојна до бледожолта, течност.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Метастатски канцер на дојка

Perjeta е индициран во комбинација со trastuzumab и docetaxel кај возрасни пациенти со HER2 позитивен метастатски или локално рекурентен нересектабилен канцер на дојка, кои претходно за својата метастатската болест не примале анти-HER2 терапија или хемотерапија.

Неoadјувантно лекување на канцер на дојка

Perjeta е индициран во комбинација со trastuzumab и хемотерапија за неoadјувантно лекување на возрасни пациенти со HER2 позитивен, локално напреднат, инфламаторен канцер или канцер на дојка во ран стадиум со висок ризик од рецидив (видете дел 5.1).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Perjeta се издава на рецепт со ограничено препишување, а терапијата може да започне само под надзор на лекар кој има искуство со администрација на антинеопластични лекови. Лекот Perjeta смее да се администрира само од страна на здравствен работник кој знае како да постапи во случај на појава на анафилактична реакција, и тоа во услови во кои е достапна цела опрема за реанимација.

Дозирање

Пациентите кои се лекуваат со Perjeta мора да имаат HER2 позитивен статус на туморот, кој се дефинира како имунохистохемиски наод (ИНС) 3+ и/или однос од $\geq 2,0$ добиен со *in situ* хибридизација (ISH), утврден со валидиран тест.

Со цел да се обезбедат точни и повторливи (репродукцибилни) резултати, тестирањето мора да се изврши во специјализирана лабораторија, која ќе обезбеди валидација на постапките за тестирање. За потполни инструкции за изведба на тестовите и интерпретација на резултатите, погледнете во додатоците на пакувањето кое содржи валидирани анализи за тестирање на HER2.

Препорачана почетна доза на pertuzumab е 840 mg, администрирана во облик на 60 минутна интравенска инфузија, после тоа, на секои наредни три недели се даваат дози од 420 mg администрирани во период од 30 до 60 минути.

Кога се администрира напоредно со pertuzumab, препорачано е да се следи 3 неделениот распоред за trastuzumab администриран како:

- Интравенска инфузија со почетна ударна доза на trastuzumab од 8 mg/kg телесна тежина, после тоа, на секои три недели се применува доза на одржување која изнесува 6 mg/kg телесна тежина.

или

- Фиксна супкутана доза на trastuzumab инјекција (600 mg) на секои 3 недели независно од телесната тежина на пациентот

Кога се администрира напоредно со pertuzumab, препорачана почетна доза на docetaxel изнесува 75 mg/m^2 , истата доза се применува секои наредни три недели. Ако пациентот добро ја поднесува почетната доза, во наредните циклуси дозата на docetaxel може да се зголеми на 100 mg/m^2 (дозата на docetaxel не смее да се зголеми ако се применува во комбинација со carboplatin, trastuzumab или pertuzumab).

Лековите треба да се администрираат одделно, еден по еден, не треба да се мешаат во иста инфузиона кеса. Perjeta и trastuzumab можат да се администрираат по било кој редослед. Ако пациентот прима docetaxel, тогаш треба да го прими после администрација на Perjeta и trastuzumab. Се препорачува период на набљудување на пациентот во тек на 30 до 60 минути по секоја администрирана инфузија на Perjeta и пред отпочнување на друга последователна инфузија на trastuzumab или docetaxel (видете дел 4.4)

Метастатски канцер на дојка

Се препорачува лекување на пациентите со Perjeta и trastuzumab до прогресија на болеста или до појава на токсичност која не може да се контролира.

Неoadјувантно лекување на канцер на дојка

Лекот Perjeta треба да се применува во тек на 3 до 6 циклуси во комбинација со неoadјувантна терапија од trastuzumab и хемотерапија, како дел од протоколот за рано лекување на канцер на дојка. После хируршки зафат, пациентот треба цела една година ајдувантно да се лекува со trastuzumab.

Одложени или пропуштени дози

За препораки за одложени или пропуштени дози, погледнете во Табела 1 подолу.

Табела 1 Препораки во однос на одложени или пропуштени дози

Време помеѓу две последователни инфузии	Perjeta	trastuzumab	
		IV	SC
< 6 недели	Дозата од 420 mg Perjeta интравенски, треба да се даде што е можно поскоро. Не треба да се чека до следната планирана доза. Потоа, вратете се на првично планираниот распоред.	Дозата од 6 mg/kg trastuzumab интравенски треба да се даде што е можно поскоро. Не треба да се чека до следната планирана доза. Потоа, вратете се на првично планираниот распоред.	Фиксната доза од 600 mg trastuzumab супкутано треба да се администрира што е можно поскоро. Не треба да се чека до следната планирана доза.
≥ 6 недели	Почетна ударна доза од 840 mg Perjeta интравенски треба да се ре-администрира како 60 минутна инфузија, после тоа, на секои 3 недели следи 420 mg доза на одржување администрирана во период од 30 до 60 минути.	Почетна ударна доза од 8 mg/kg trastuzumab интравенски треба да се ре-администрира како 90 минутна инфузија, после тоа, следува доза на одржување од 6 mg/kg интравенски администрирана во период од 30 до 90 минути, на секои 3 недели.	

Прилагодување на дозата

Не се препорачува да се намалува дозата на лекот Perjeta.

Пациентите можат да продолжат да се лекуваат во периоди на појава на реверзибилна миеолсупресија предизвикана од хемотерапијата, меѓутоа за време на тој период треба внимателно да се набљудуваат заради можна појава на компликации предизвикани од неутропенија. За прилагодување на дозата на docetaxel и други хемотерапевтици види во соодветен збирен извештај за особините на лекот.

Не се препорачува да се намалува дозата на trastuzumab, види во збирен извештај за особините на лекот за trastuzumab.

Ако се прекине лекување со trastuzumab, мора да се прекине и лекувањето со лекот Perjeta.

Ако се прекине лекувањето со docetaxel, лекувањето со Perjeta и trastuzumab може да се продолжи се до прогресија на болеста или до појава на токсичност која не може да се контролира во метастатски услови.

Дисфункција на лева комора

Терапијата со Perjeta и trastuzumab мора да се прекине за најмалку три недели доколку се појави нешто од доленаведеново:

- Знаци и симптоми кои укажуваат на конгестивна срцева слабост (доколку се потврди симптоматска срцева слабост, лекувањето со Perjeta мора трајно да се прекине)
- Намалување на ејекциона фракција на левата комора (LVEF) на помалку од 40%
- Вредност од 40%-45% на LVEF проследена со намалување за $\geq 10\%$ под вредноста пред почетокот на терапијата.

Терапијата со Perjeta и trastuzumab може да продолжи доколку вредноста на LVEF се врати на ниво од $> 45\%$ или 40%-45% проследено со $< 10\%$ под вредноста пред почетокот на терапијата.

Доколку при повторена проценка во период од околу 3 недели, ејекционата фракција на левата комора не се подобри или и понатаму се намалува, треба сериозно да се разгледа можноста за прекин на терапијата со Perjeta и trastuzumab, освен кога се смета дека придобивката за секој пациент поединечно е поголема од ризикот кој произлегува од лекувањето (видете дел 4.4).

Стари пациенти

Достапни се ограничени податоци за безбедноста и ефикасноста на лекот Perjeta кај пациенти на возраст од ≥ 65 . Не се забележани значајни разлики во сигурноста и ефикасноста на лекот Perjeta помеѓу стари пациенти на возраст од 65 до 75 години и возрасни пациенти помлади од 65 години. Не е потребно да се прилагоди дозата кај стари пациенти на возраст од ≥ 65 години. Постојат многу малку податоци за пациенти постари од 75 години.

Оштетена бубрежна функција

Кај пациенти со благо до умерено оштетување на бубрежната функција не е потребно прилагодување на дозата на pertuzumab. Заради ограничени достапни фармакокинетски податоци, не можат да се дадат препораки за дозирање кај пациенти со тешко оштетување на бубрежната функција (види дел 5.2).

Оштетена функција на црниот дроб

Кај пациенти со оштетена функција на црн дроб не се спроведени испитувања за безбедноста и ефикасноста на лекот pertuzumab. Не може да се дадат посебни препораки за дозирање.

Педијатриска популација

Сигурноста и ефикасноста на лекот Perjeta кај деца и адолесценти помлади од 18 години не е докажана. Нема релевантна примена на лекот Perjeta во педијатриска популација за лекување на канцер на дојка.

Начин на примена

Perjeta се администрира со интравенска инфузија. Не смее да се администрира со брза или болус интравенска инјекција. За инструкции за разредување на лекот Perjeta пред да се употреби, види делови 6.2 и 6.6.

Почетната доза е препорачано да се администрира во период од 60 минути интравенска инфузија. Ако пациентот добро ја поднесува првата инфузија, наредните инфузии можат да се администрираат во период од 30 до 60 минути (види дел 4.4).

Реакции поврзани со инфузија

Брзината со која се администрира инфузијата со Perjeta треба да се намали или потполно да се прекине доколку кај пациентот се појават реакции поврзани со инфузијата (видете дел 4.8). Администрацијата на инфузијата може да се продолжи одкако ќе се повлечат симптомите. Симптомите може да се ублажат со примена на кислород, бета антагонисти, антихистаминици, брзо интравенско надоместување на течност и со антипиретици.

Реакции на преосетливост/анафилактична реакција

Инфузијата мора веднаш и трајно да се прекине ако кај пациентот се појави реакција од 4 степен според NCI-CTCAE класификација (анафилаксија), бронхоспазам или синдром на респираторен акутен дистрес (видете дел 4.4).

4.3 Контраиндикации

Пречувствителност на активната супстанција или на некој од ексципиенсите наведени во делот 6.1.

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот **Следливост**

За да се подобри следењето на биолошките лекови, името и бројот на серијата на лекот кој се администрира мора јасно да бидат забележани.

Дисфункција на левата комора (вклучувајќи и конгестивна срцева слабост)

Намалување на LVEF се забележани со лекови кои ја блокираат активноста на HER2, вклучувајќи го и лекот Perjeta. Пациенти кои претходно примале антрациклини или претходна радиотерапија во регијата на градите се изложени на повисок ризик од LVEF. Во пивот студијата CLEOPATRA кај пациенти со метастатски канцер на дојка, Perjeta во комбинација со trastuzumab и docetaxel не била поврзана со зголемување на инциденца на симптоматска дисфункција на левата комора (LVSD) или со намалување на LVEF во споредба со примена на плацебо во комбинација со trastuzumab и docetaxel (видете дел 4.8).

Во неoadјувантниот период од студијата NEOSPHERE, инциденцата на систолна дисфункција на левата комора била поголема во групата која примала лек Perjeta во однос на групата која не примала лек Perjeta. Кај пациенти лекувани со Perjeta во комбинација со trastuzumab и docetaxel забележана е поголема инциденца на LVEF, LVEF кај $\geq 50\%$ од вкупниот број пациенти, се вратила во нормални вредности. Резултатите биле слични во другите неoadјувантни студии (видете дел 5.1).

Perjeta не е испитуван кај пациенти со: вредност на LVEF $\leq 50\%$ пред почеток на терапија, претходна историја на конгестивна срцева слабост, намалување на LVEF до $<50\%$ во тек на претходна адјувантна терапија со trastuzumab, состојби кои би можеле да ја влошат

функцијата на левата комора како што е неконтролирана хипертензија, неодамнешен инфаркт на миокардот, сериозна аритмија на срцето за која е потребно лекување или претходно кумулативно изложување на антрациклини до $>360 \text{ mg/m}^2$ doxorubicin или негов еквивалент.

Проценка на LVEF треба да се направи пред почетокот на терапија со Perjeta и за време на примена на Perjeta (секои три циклуси во метастатски услови и секои два циклуси во неoadјуватни услови) со цел да се утврди дека нивото на LVEF е во рамките на нормалните вредности за соодветната институција. Доколку нивото на LVEF е во рамките на $<40 \%$ или $40\%-45\%$ проследено со $\geq 10\%$ пониско од вредностите пред почетокот на терапијата, терапијата со Perjeta и trastuzumab треба да се прекине и повторно во рок од 3 недели да се процени вредноста на LVEF. Доколку нивото на LVEF не се подобри или и понатаму продолжува да се намалува, мора сериозно да се земе во предвид прекин на терапијата со Perjeta и trastuzumab, освен ако индивидуално за секој пациент поединечно, се процени дека придобивките од лекувањето за пациентот се поголеми од ризикот.

Пред да се употреби лекот Perjeta со антрациклин неопходно е внимателно да се процени срцевиот ризик и тој да биде балансиран со индивидуалната медицинска потреба за секој пациент поединечно. Од студијата TRYRNAENA достапни се ограничени податоци за безбедноста на примена на лекот кој се однесуваат на секвенциска или истовремена примена на лекот Perjeta и epirubicin како дел од FEC протоколот (види дел 4.8 и 5.1). Податоците за безбедноста на срцето од студијата BERENICE, во која пациентите секвенцијално се лекувале со epirubicin или doxorubicin, по што следувал третман со Perjeta и trastuzumab, биле во согласност со претходните податоци од неoadјуватно лекување (видете дел 4.8).

Врз основа на фармаколошката активност на pertuzumab и антрациклините, може да се очекува зголемен ризик од кардиотоксичност ако се применуваат истовремено, во однос на нивна секвенцијална употреба, меѓутоа сето ова не е забележано во студијата TRYRNAENA. Во оваа студија со ниски кумулативни дози на epirubicin, до 300 mg/m^2 биле третирани само пациенти кои претходно не биле лекувани со хемотерапија ниту пак примиле хемотерапија после хируршкиот зафат.

Реакции на инфузија

Perjeta се поврзува со реакции на инфузија (види дел 4.8). Се препорачува внимателно следење на пациентот во тек на 60 минути по првата инфузија и во тек 30-60 минути по следните инфузии со лекот Perjeta. Доколку се забележи реакција поврзана со инфузијата, инфузијата треба да се забави или прекине и да се администрира соодветна медицинска терапија. Пациентите треба да бидат под внимателен надзор се до повлекување на сите знаци и симптоми. Трајно прекинување на инфузијата треба да се разгледа како можност кај пациенти кај кои се забележани тешки форми на реакции на инфузијата. Клиничката проценка треба да се темели врз основа на проценката на сериозноста на претходната реакција и одговорот на терапијата која е дадена за третирање на несаканите реакции (види дел 4.2).

Реакции на преосетливост/анафилаксија

Пациентите мора внимателно да се набљудуваат заради можна појава на реакција на преосетливост. Во клиничките испитувања на лекот Perjeta забележана е појава на тешка преосетливост вклучувајќи и анафилаксија (види 4.8). Лек за третман на такви реакции како и опрема за итна медицинска помош мора да бидат веднаш достапни. Терапијата со Perjeta мора трајно да се прекине во случај на појава на преосетливост од степен 4 според NCI-CTCAE класификацијата (анафилаксија), бронхоспазам, или акутен респираторен дистрес синдром (види дел 4.2)

Фебрилна неутропенија

Пациентите кои се лекуваат со лекот Perjeta, trastuzumab, и docetaxel, изложени се на зголемен ризик од фебрилна неутропенија во споредба со пациентите кои примиле плацебо, trastuzumab и docetaxel, особено за време на првите 3 циклуси од терапијата (види дел 4.8). За време на студијата CLEOPATRA кај пациенти со метастатски канцер на дојка, бројот на неутрофилите бил подеднаков кај пациентите третирани со Perjeta и кај пациенти кои примиле плацебо. Поголема инциденца на фебрилна неутропенија кај пациенти третирани со Perjeta била поврзана со зголемена инциденца на мукозитис и дијареа кај овие пациенти. Кај тие пациенти треба да се пристапи со симптоматско лекување на мукозитис и дијареа. Не се пријавени случаи на фебрилна неутропенија после прекинување на употреба на docetaxel.

Дијареа

Pertuzumab може да предизвика тешка дијареа. Во случај на појава на тешка дијареа потребно е пациентот да се лекува со лекови против дијареа и да се процени краткотраен прекин на лекување со trastuzumab, ако состојбата не се подобри. Кога дијареата ќе биде ставена под контрола, лекувањето со pertuzumab може повторно да започне.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Во субстудија спроведена на 37 пациенти во пивот студијата CLEOPATRA кај пациенти со метастатски канцер на дојка, не се забележани фармакокинетски реакции помеѓу pertuzumab и trastuzumab или помеѓу pertuzumab и docetaxel. Дополнително, базирано врз анализи на популациони фармакокинетски анализи, не била забележана значајна фармакокинетска интеракција помеѓу коадминистрирани Perjeta, docetaxel и pertuzumab. Ова отсуство на интеракција помеѓу лековите е потврдено со фармакокинетски податоци од студијата NEOSPHERE, која е спроведена во неoadјуватни услови.

Ефектите на pertuzumab врз фармакокинетиката на коадминистрирани цитотоксични лекови: docetaxel, gemcitabine, erlotinib и saracitabine биле оценувани преку четири студии, за секој лек поединечно. Не се утврдени докази за било какви фармакокинетски интеракции помеѓу pertuzumab и било кој од наведените лекови. Добиените резултати за фармакокинетиката на pertuzumab биле споредливи со оние добиени во студии со примена на само еден лек.

4.6 Употреба за време на бременост и доене

Контрацепција

Жените во репродуктивен период мораат да применуваат ефикасна контрацепција додека го употребуваат лекот Perjeta, и уште 6 месеци после последната доза на лекот pertuzumab.

Бременост

Податоците за употреба на лекот Perjeta кај бремени жени се ограничени. Истражувања спроведени на животни покажале репродуктивна токсичност. (види дел 5.3). Perjeta не се препорачува да се употребува за време на бременост и кај жени во репродуктивен период кои не користат контрацепција.

Доење

Бидејќи хуманото антитело IgG се излачува во мајчино млеко, а можната апсорпција и штетно делување врз доенчето не се познати, мора да се донесе одлука да се прекине доењето или да се прекине лекувањето, земајќи во предвид полезноста од доењето за детето и полезноста на лекувањето со лекот Perjeta за жената (види дел 5.2).

Плодност

Нема спроведено посебни истражувања на животни со кои би се проценило дејството на pertuzumab врз плодноста. Достапни се многу ограничени податоци од токсиколошки испитувања на повторени дози во однос на ризикот од несаканите реакции на машкиот репродуктивен систем. Кај сексуално зрели женки на макаки мајмуни кои биле изложени на pertuzumab не се забележани несакани реакции.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Врз основа на пријавените несакани реакции, лекот Perjeta нема или незначително влијание врз способноста за управување со возила и ракување со машини. Пациентите кај кои се јавуваат реакции на инфузијата треба да се советуваат да не управуваат со возила и ракуваат со машини се додека симптомите не се повлечат.

4.8 Несакани дејства

Краток опис на безбедносниот профил

Безбедноста на лекот Perjeta е евалуирана кај повеќе од 2000 пациенти во рандомизирани студии како што се CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417) и TRYPHAENA (n=225) и во клинички студии фаза 1 и фаза 2 во кои учествувале пациенти со различни малигни тумори кои главно биле лекувани со лекот Perjeta во комбинација со други антинеопластични лекови. Безбедноста на лекот Perjeta за време на испитувањата во фаза 1 и во фаза 2 (вклучително и BERENICE студијата) начелно била во склад со безбедноста забележана во клиничките студии CLEOPATRA, NEOSPHERE и TRYPHAENA (свкупни податоци прикажани во табела бр.2), иако инциденцата и најчестите несакани дајства се разликувале зависно од тоа дали Perjeta е применета како монотерапија или истовремено со други антинеопластични лекови.

Табеларно прикажување на несакани реакции

Во табела 2 прикажани се несаканите реакции на лекот забележани во пивот клиничката студија CLEOPATRA, во која Perjeta била администрирана во комбинација со docetaxel и

trastuzumab кај пациенти со метастатски канцер на дојка, потоа од клиничките студии за неoadјуватно лекување NEOSPHERE и TRYPHAENA, во кои Perjeta се администрирала во комбинација со trastuzumab и хемотерапија кај пациенти со ран канцер на дојка. Бидејќи Perjeta се применува заедно со trastuzumab и хемотерапија, тешко е да се одреди врската помеѓу поединечен лек и поединечно несакано дејство.

Во продолжение наведени се несакани реакции според MedDRA класификација според органски системи и според категории на зачестеност на појава на несакани реакции:

многу често ($\geq 1/10$)

често ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)

помалку често ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$)

ретко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$)

многу ретко ($< 1/10\ 000$)

непознато (не може да се процени од достапните податоци)

Несаканите реакции се наведени по опаѓачки ред според нивната сериозност во рамките на иста категорија на зачестеност и органски систем.

Табела 2 Резиме на несакани реакции на лекот кај пациенти лекувани со лекот Perjeta во метастатски и неoadјуватни услови [^]

Органски систем	<u>Многу често</u>	<u>Често</u>	<u>Помалку често</u>
Инфекции и инфестации	Инфекција на горни респираторни патишта назофарингитис	Паронихија	
Нарушување на крвта и лимфен систем	Фебрилна неутропенија * Неутропенија Леукопенија Анемија		
Нарушувања на имунолошки систем	Преосетливост/анафилактична реакција ° реакција на инфузија/синдром на отпуштање на цитокини °°		
Нарушување на метаболизмот и исхрана	Намален апетит †		
Психијатриски нарушувања	Несоница		
Нарушувања на нервен систем	Периферна невропатија Главоболка † дисгузија	Периферна сензорна невропатија Зашеметеност	
Нарушувања на око		Зголемено солзење	
Нарушувања на срцето		Дисфункција на левата комора † (вклучувајќи и конгестивна срцева слабост)**	
Нарушувања на респираторен систем, гради и средоградие	Кашлица †	Плеврален излив Диспнеа †	Интерстициска болест на бели дробови
Нарушувања на	Дијареа †		

дигестивниот систем	Повраќање † Стоматитис Мачнина † Констипација † Диспепсија		
Нарушување на кожа и поткожно ткиво	Алопеција Осип† Пореметување на ноктите	Пруритис Сува кожа	
Нарушување на коскено скелетен систем и сврзно ткиво	Миалгија Атралгија		
Општи нарушувања и реакција на место на употреба	Мукозитис воспаление на слузница Болка † Едем † Пирексија Замор † Астенија †	Треска	

^ Табела 2 ги покажува збирните податоци од периодот на целокупниот третман во CLEOPATRA (дата на затворање 11 февруари 2014 година; средна бројка на циклуси на Perjeta беше 24); и од периодот на неoadјувантент третман во NEOSPHERE (средна бројка на циклуси на Perjeta беше 4, во сите третмани) и TRYPHAENA (средна бројка на циклуси на Perjeta беше 3 - 6 во зависност на третманите).

* Вклучувајќи несакани дејства со фатален исход.

** За период на целокупниот третман низ трите студии.

† Со исклучок на фебрилна неутропенија, неутропенија, леукопенија, зголемено солзење, интерстициска болест на бели дробови, паронихија и алопеција, сите настани во оваа табела, исто така, биле пријавени кај најмалку 1% од пациентите кои учествуваат во испитувањата со Perjeta монотерапија, но не мора да се смета дека се каузално поврзани со Perjeta од страна на истражувачот. Многу чести несакани дејства (пријавени кај $\geq 10\%$ од пациентите третирани со Perjeta монотерапија) се обележани во табелата со †.

°Хиперсензитивност/анафилактична реакција се базира врз група на термини.

°° Реакција на инфузија/ синдром на отпуштање на цитокини вклучува голем број на различни термини во рамките на прозорец време, видете во "Опис на одбрани несакани реакции" подолу.

Опис на одбрани несакани реакции

Дисфункција на левата комора

Во пивот клиничката студија CLEOPATRA на метастатски канцер на дојки, инциденцата на дисфункцијата на левата комора за време на лекувањето била поголема во групата која примала плацебо одколку во групата која се лекувала со Perjeta (8,6% и 6,6%) Инциденцата на појава на симптоматска дисфункција на левата комора исто така била пониска во групата лекувана со лекот Perjeta (1,8% во групата која примила плацебо наспроти 1,5% во групата лекувана со лекот Perjeta) (видете дел 4.4).

Во клиничката студија NEOSPHERE на неoadјувантно лекување, во која пациентите неoadјувантно биле лекувани со лекот Perjeta во времетраење од четири циклуси, инциденцата на дисфункција на левата комора (за време на целосниот период на третман) била поголема во групата лекувана со Perjeta, trastuzumab и docetaxel (7,5%) во споредба со групата лекувана со trastuzumab и docetaxel (1,9%). Забележан е и еден случај на симптоматска дисфункција на левата комора во групата лекувана со лекот Perjeta и

trastuzumab. Во клиничката студија TRYPHAENA на неoadјувантно лекување, инциденцата на дисфункција на левата комора (за време на целосниот период на третман) изнесувала 8,3% во групата лекувана со лекот Perjeta и trastuzumab и FEC (а потоа со лекот Perjeta и trastuzumab и docetaxel), 9,3% во групата лекувана со лекот Perjeta и trastuzumab и docetaxel после терапија со FEC и 6,6% во групата лекувана со лекот Perjeta во комбинација со ТСН. Инциденцата на симптоматска дисфункција на левата комора (конгестивна срцева слабост) изнесувала 1,3% во групата лекувана со Perjeta плус trastuzumab и docetaxel после терапија со FEC (не се вклучени пациенти кај кои настапила дисфункција на лева комора за време на лекувањето со FEC пред да почнат да се лекуваат со лекот Perjeta плус trastuzumab и docetaxel) исто толку 1,3% и во групата лекувана со лекот Perjeta во комбинација со ТСН. Симптоматска дисфункција на левата комора не е забележана кај ниту еден пациент лекуван со лекот Perjeta плус trastuzumab и FEC, а после тоа со лекот Perjeta плус trastuzumab и docetaxel.

Во неoadјувантниот период на BERENICE студијата, инциденцата од NYHA класа III/IV симптоматска дисфункција на левата комора - LVD (конгестивна срцева слабост според NCI-CTCAE v.4) била 1,5% за групата третирана со интензивирани дози на doxorubicin и cyclophosphamide (адјувантна хемотерапија), по што следела Perjeta плус trastuzumab и paclitaxel и ниту еден од пациентите (0%) не развил симптоматска дисфункција на левата комора во групата третирана со FEC по што следела Perjeta во комбинација со trastuzumab и docetaxel. Инциденцата на асимптоматска дисфункција на левата комора (намалување на ејекционата фракција според NCI-CTCAE v.4) била 7% во групата третирана со интензивирани дози на адјувантна хемотерапија по што следел третман со Perjeta плус trastuzumab и paclitaxel, и 3,5% во групата третирана со FEC, по што следел третман со Perjeta плус trastuzumab и docetaxel.

Реакции на инфузија

Во пивот клиничката студија CLEOPATRA на метастатски канцер на дојки, реакција на инфузија е дефинирана како било кој настан пријавен како преосетливост, анафилактичка реакција, акутна реакција на инфузија или синдром на отпуштање на цитокини, кој се јавува за време на инфузијата или еден ден после примена на инфузијата. Во есенцијалната клиничката студија CLEOPATRA на метастатски канцер на дојки почетната доза на лекот Perjeta е администрирана еден ден пред да бидат администрирани trastuzumab и docetaxel со цел да се истражат реакции поврзани со лекот Perjeta. Првиот ден, кога е примена само Perjeta, вкупната зачестеност на реакција на инфузија била 9,8% во групата која примила плацебо и 13,2% во групата лекувана со Perjeta, при што повеќето реакции биле благи или умерени. Најчести реакции на инфузија ($\geq 1,0\%$) во групата лекувана со лекот Perjeta биле пирексија, треска, замор, главоболка, астенија, преосетливост и повраќање.

За време на другиот циклус на лекување, во кој сите лекови се администрирани истиот ден, најчести нексакани реакции на инфузијата во групата лекувана со Perjeta ($\geq 1,0\%$) биле замор, дискузија, преосетливост на лек, мијалгија и повраќање (видете дел 4.4).

Во клиничките студии NEOSPHERE и TRYPHAENA, спроведени во неoadјувантни услови, Perjeta била администрирана во истиот ден заедно со другите студиски третмани во сите циклуси. Реакциите на инфузија биле во склад со оние забележани во клиничката

студија CLEOPATRA во оние циклуси кога Perjeta се администрирала заедно со trastuzumab и docetaxel, а повеќето од тие реакции биле благи до умерени.

Реакција на преосетливост/анафилакција

Во пивот клиничката студија CLEOPATRA во метастатски канцер на дојки, вкупната зачестеност на случаи на преосетливост/анафилакција кои биле пријавени од страна на истражувачите за време на лекувањето изнесувала 9,3% во групата која примила плацебо и 11,3% во групата лекувана со лекот Perjeta, од кои 2,5% односно 2,0% биле NCI-CTCAE степен 3-4. Кај вкупно 2 пациенти кои примиле плацебо и кај вкупно 4 пациенти кои се лекувале со лекот Perjeta пријавени се настани кои истражувачот ги опишал како анафилакција (видете дел 4.4).

Севкупно, повеќето реакции на преосетливост биле благи до умерено тешки и се повлекле за време на лекувањето. Врз основа на модификациите направени врз студиите за третманот, за повеќето реакции се смета дека се последица од инфузијата со docetaxel.

Во клиничките студии NEOSPHERE и TRYPHAENA, изведени во неoadјувантни услови, настаните преосетливост/анафилакција биле во склад со оние забележани во клиничката студија CLEOPATRA. Во студијата NEOSPHERE, анафилакција се јавила кај двајца пациенти од групата лекувана со лекот Perjeta и docetaxel. Во студијата TRYPHAENA, вкупната зачестеност на преосетливост/анафилакција била најголема во групата која била лекувана со Perjeta и TCH (13,2%) а 2.6% од настаните биле со степен 3-4 според NCI-CTCAE критериум.

Фебрилна неутропенија

Во пивот клиничката студија CLEOPATRA кај повеќето пациенти во двете испитувани групи се јавила најмалку една епизода на леукопенија (во 63,0% пациенти лекувани со лекот Perjeta и 58,3% пациенти кои примиле плацебо), од кој кај повеќето била неутропенија (видете дел 4.4). Фебрилна неутропенија се јавила кај 13,7% пациенти кои биле лекувани со лекот Perjeta и 7,6% од пациентите кои примиле плацебо. Бројот на пациенти од двете групи кај кој се јавила фебрилна неутропенија бил најголем за време на првиот циклус на лекување, а во наредните циклуси постојано се намалувал. Во двете терапевтски групи забележано е зголемена инциденца на појава на фебрилна неутропенија кај пациентите со потекло од Азија во споредба со пациентите од други раси и од други географски подрачја. Помеѓу испитуваните пациенти од азиско потекло, инциденцата на фебрилна неутропенија се јавила повеќе во групата лекувана со лекот Perjeta (25,8%) во споредба со групата која примила плацебо (11,3%).

Во клиничката студија NEOSPHERE, фебрилна неутропенија се јавила кај 8,4% од пациентите кои биле неoadјувантно лекувани со лекот Perjeta, trastuzumab и docetaxel во однос 7,5% на групата лекувана со trastuzumab и docetaxel. Во клиничката студија TRYPHAENA, фебрилна неутропенија е забележана во 17,1% од пациентите кои неoadјувантно биле лекувани со Perjeta и TCH, како и 9,3% од пациентите неoadјувантно лекувани со Perjeta, trastuzumab и docetaxel откако примиле FEC. Во клиничката студија TRYPHAENA, инциденцата на фебрилна неутропенија била поголема кај пациентите кои примиле 6 циклуси од лекот Perjeta во споредба со пациентите кои примиле 3 циклуси од лекот Perjeta, независно дали е примена хемотерапија. Како и во клиничката студија CLEOPATRA, во двете неoadјувантни студии забележана е поголема инциденца на

фебрилна неутропенија и неутропенија помеѓу пациентите од азиско потекло во споредба со останатите пациенти. Во студијата NEOSPHERE, фебрилна неутропенија се јавила кај 8,3% од пациентите со азиско потекло неoadјуватно лекувани со лекот Perjeta, trastuzumab и docetaxel, во однос на 4,0% од пациенти од азиско потекло неoadјуватно лекувани со trastuzumab и docetaxel.

Дијареа

Во пивот студијата CLEOPATRA во метастатски канцер на дојка, дијареа е забележана кај 68,4% од пациентите лекувани со лекот Perjeta и 48,7% од пациентите кои примиле плацебо (видете дел 4.4). Повеќето настани според тежината биле благи до умерени, а се јавиле во првите неколку циклуси од лекувањето. Инциденцата на дијареа според NCI-CTCAE степен 3-4 изнесувала 9,3% кај пациентите лекувани со лекот Perjeta и 5,1% кај пациентите кои примиле плацебо. Просечната вредност на епизодите на дијареа кои траеле најдолго изнесувала 18 денови кај пациентите лекувани со лекот Perjeta и 8 денови кај пациентите кои примиле плацебо. Дијареата која била лекувана, забележано е дека добро одговара на проактивно лекување со лекови против дијареа.

Во клиничката студија NEOSPHERE, дијареа била забележана кај 45,8% од пациентите кои биле неoadјуватно лекувани со лекот Perjeta, trastuzumab и docetaxel во споредба со 33,6% од пациентите лекувани со trastuzumab и docetaxel. Во клиничката студија TRYPHAENA, била забележана дијареа кај 72,3% од пациентите неoadјуватно лекувани со лекот Perjeta и TCH во споредба со 61,4% од пациентите кои неoadјуватно биле лекувани со лекот Perjeta, trastuzumab и docetaxel после FEC. Во двете студии, повеќето настани биле умерени до благи според тежината.

Осип

Во пивот студијата CLEOPATRA во метастатски канцер на дојка, осип бил забележан кај 51,7% од пациентите лекувани со лекот Perjeta и 38,9% кај пациентите кои примиле плацебо. Повеќето од тие настани според тежината биле од степен 1 или 2, и биле забележани во текот на првите 2 циклуси од лекувањето и добро одговарале на стандарден третман на акни, како што е топичен и орален третман на акни.

Во студијата NEOSPHERE, осип бил забележан кај 40,2% пациенти неoadјуватно лекувани со лекот Perjeta, trastuzumab и docetaxel во споредба со 29,0% пациенти лекувани со trastuzumab и docetaxel. Во студијата TRYPHAENA, осип бил забележан кај 36,8% пациенти неoadјуватно лекувани со лекот Perjeta и TCH и во 20,0% од пациентите неoadјуватно лекувани со лекот Perjeta, trastuzumab и docetaxel после FEC. Инциденцата на осип била поголема кај пациентите кои примиле лек Perjeta во времетраење од 6 циклуси во споредба со пациентите кои примиле лек Perjeta во времетраење од три циклуси, независно од тоа дали примиле хемотерапија.

Лабораториски отстапувања

Во пивот студијата CLEOPATRA во метастатски канцер на дојка, инциденцата на неутропенија според NCI-CTCAE степен 3-4 v. 3 била подеднаква во двете терапевтски групи (во 86,3% од пациентите лекувани со лекот Perjeta и 86,6% од пациенти кои

примиле плацебо, вклучувајќи и неутропенија степен 4 во 60,7% од пациенти лекувани со лекот Perjeta и во 64,8% кај пациенти кои примиле плацебо).

Во студијата NEOSPHERE, инциденцата на неутропенија според критериум NCI-CTCAE степен 3-4 верзија 3 изнесувала 74,5% кај пациенти неoadjuвантно лекувани со лекот Perjeta, trastuzumab и docetaxel во споредба со 84,5% од пациентите лекувани со trastuzumab и docetaxel, вклучувајќи и неутропенија степен 4 во 50,9% односно 60,2% од случаите. Во студијата TRYPHAEANA, инциденцата на неутропенија според критериум NCI-CTCAE степен 3-4 изнесувала 85,3% кај пациенти неoadjuвантно лекувани со лекот Perjeta заедно со TCH и 77,0% кај пациенти кои неoadjuвантно примиле лек Perjeta, trastuzumab и docetaxel после FEC, вклучувајќи и неутропенија степен 4 во 66,7% односно 59,5% од случаите.

Пријавување на сомнителна несакана реакција

После добивање на одобрение за ставање на лек во промет, важно е да се пријавуваат сите сомнежи за несакани реакции предизвикани од лекот. Со пријавување на сомнителните реакции се овозможува континуирано следење на односот корист/ризик од употребата на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Максимална дозволена доза на лекот pertuzumab не е утврдена. Во клиничките студии не се испитувани поединечни дози поголеми од 25 mg/kg (1727mg).

Во случај на предозирање, пациентот мора внимателно да се набљудува со цел да се забележат знаци и симптоми на несакани реакции и соодветно да бидат симптоматски лекувани.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Антинеопластични лекови, моноклонални антитела, АТЦ код: L01XC13

Механизам на дејство

Perjeta претставува рекомбинантно хуманизирано моноклонално антитело кое специфично го цели екстрацелуларниот домен на димеризација (subdomain 2) на протеинскиот рецептор 2 (HER2) на хуманиот епидермален фактор на раст поради што ја блокира лиганд-зависната хетеродимеризација на HER2 со други членови на HER семејството, вклучувајќи EGFR, HER3, HER4. Како резултат на тоа Perjeta го инхибира лиганд-индицираното интрацелуларно сигнализирање преку две најголеми патишта, митоген

активиран протеин (MAP) киназа и фосфоинозитид 3-киназа (PI3K). Инхибицијата на MAP киназа патот може да доведе до прекин во растот на клетките, а инхибиција на PI3K патот може да доведе до апоптоза. Дополнително, влијае врз антители-зависната клеточно посредувана цитотоксичност (ADCC).

Додека терапијата само со Perjeta ја инхибирала пролиферацијата на хуманите тумурни клетки, а комбинацијата на Perjeta со trastuzumab значително ја зголемила антитуморската активност кај HER2 преизразените ксенографт модели.

Клиничка ефикасност и безбедност

Ефикасноста на лекот Perjeta кај HER2 позитивен канцер на дојка била потврдена во рандомизирани компаративни студии во фаза 3 во кои учествувале пациенти со метастатски канцер на дојка како и во две студии во фаза 2 (едната студија била изведена со група на пациенти со метастатски канцер на дојка а другата рандомизирана компаративна студија за неoadjuвантно лекување).

Метастатски канцер на дојки

Perjeta во комбинација со trastuzumab и docetaxel

CLEOPATRA (WO20698) е мултицентрична, рандомизирана, двојно слепа, плацебо контролирана фаза 3 клиничка студија спроведена врз 808 пациенти со HER2 позитивен метастатски или локално рекурентен нересектабилен канцер на дојка кои за својата болест претходно не примиле анти HER2 терапија или хемотерапија. Пациенти со значаен клинички фактор на срцев ризик не биле вклучени во студијата (видете дел 4.4). Бидејќи во студијата не биле вклучени пациенти со метастази во мозок, нема податоци за делување на лекот на мозочни метастази. Достапни се многу малку податоци за пациенти со локално нересектабилен рекурентен канцер. Пациентите биле рандомизирани во однос 1:1 во група која примила плацебо+ trastuzumab + docetaxel или во група која примила Perjeta + trastuzumab + docetaxel.

Perjeta и trastuzumab биле администрирани во стандардни дози секои 3 недели. Пациентите се лекувани со лекот Perjeta и trastuzumab до прогресија на болеста, појава на токсичност која не може да се контролира или се додека пациентот не одбил да учествува во студијата. Docetaxel е администриран во почетна доза од 75 mg/m^2 во форма на интравенска инфузија секои три недели најмалку 6 циклуси од времетраење на лекувањето. Ако пациентот добро ја поднесувал почетната доза, дозата на docetaxel можела да се зголеми на 100 mg/m^2 доколку така проценил истражувачот.

Примарната цел на студијата била преживување без прогресија на болеста (PFS) проценета од независно тело за оценување (Independent review facility), а дефинирано е како време од датумот на рандомизирање до датумот на прогресија на болеста или смрт (од било која причина) доколку смртта настапила во рамки на период од 18 недели од последната проценка на туморот. Секундарна цел на студијата биле вкупно преживување (OS), преживување без прогресија на болеста (според проценка на истражувачот), степен

на објективен одговор (ORR), времетраење на одговор и време на прогресија до појава на симптоми според прашалникот за квалитет на живот FACT BQoL.

Приближно половина од пациентите од секоја терапевтска група имале болест позитивна на хормонски рецептори (дефинирано како болест позитивна на естрогенски рецептори (ER-позитивна) и/или на прогестеронски рецептори (PgR–позитивна) и приближно половина од пациентите од секоја терапевтска група се лекувале адјувантно или неoadјувантно. Повеќето од тие пациенти претходно биле лекувани со антрациклини, а 11% од сите пациенти претходно примиле trastuzumab. Вкупно 43% од пациентите во двете терапевтски групи претходно биле лекувани со радиотерапија. На почетокот на лекувањето, средната вредност на LVEF кај пациенти изнесувала 65,0% (од 50% до 88%) во двете групи.

Резултатите за ефикасност од студијата CLEOPATRA сумирани се во Табела 3. Во групата лекувана со Perjeta забележано е статистички значајно подобрување на преживување без прогресија на болеста според проценката на независно оценувачко тело во споредба со групата која примила плацебо. Резултатите на преживување без прогресија на болеста според проценка од истражувачот биле слични со оние според проценката на независно оценувачко тело (Independent Review Facility).

Табела 3 резултати за ефикасност од студијата CLEOPATRA

Параметар	Placebo+ trastuzumab + docetaxel n=406	Perjeta + trastuzumab + docetaxel n=402	HR (95% CI)	p-вредност
Преживување без прогресија на болеста (независна примарна цел)* проценка)- Број на пациенти со оваа појава Просек во месеци	242 (59%) 12,4	191 (47,5%) 18,5	0,62 [0,51; 0,75]	<0,0001
Вкупно преживување-Секундарна цел ** Број на пациенти со оваа појава Просек во месеци	221 (54,4%) 40,8	168 (41,8%) 56,5	0.68 [0.56; 0,84]	0,0002
Стапка на објективен одговор (ORR)^- секундарна цел Број на пациенти со мерлива болест Пациенти кои постигнале одговор на лекување*** 95% CL за ORR Целосен одговор (CR) Парцијален одговор (PR) Стабилна болест (SD) Прогресивна болест (PD)	336 233 (69,3%) [64,1; 74,2] 14 (4,2%) 219 (65,2%) 70 (20,8%) 28 (8,3%)	343 275 (80,2%) [75,6; 84,3] 19 (5,5%) 256 (74,6%) 50 (14,6%) 13 (3,8%)	Разлика во ORR: 10,8% [4,2; 17,5]	0,0011

Траење на одговор †^	233	275		
n= просек на недели	54,1	87,6		
95% CI за медијана	[46; 64]	[71; 106]		

*Примарна анализа на преживување без прогресија на болеста, конечен датум на собирање на податоци 13 Мај 2011

**Завршена анализа на вкупно преживување, конечен датум на собирање на податоци 11 февруари 2014

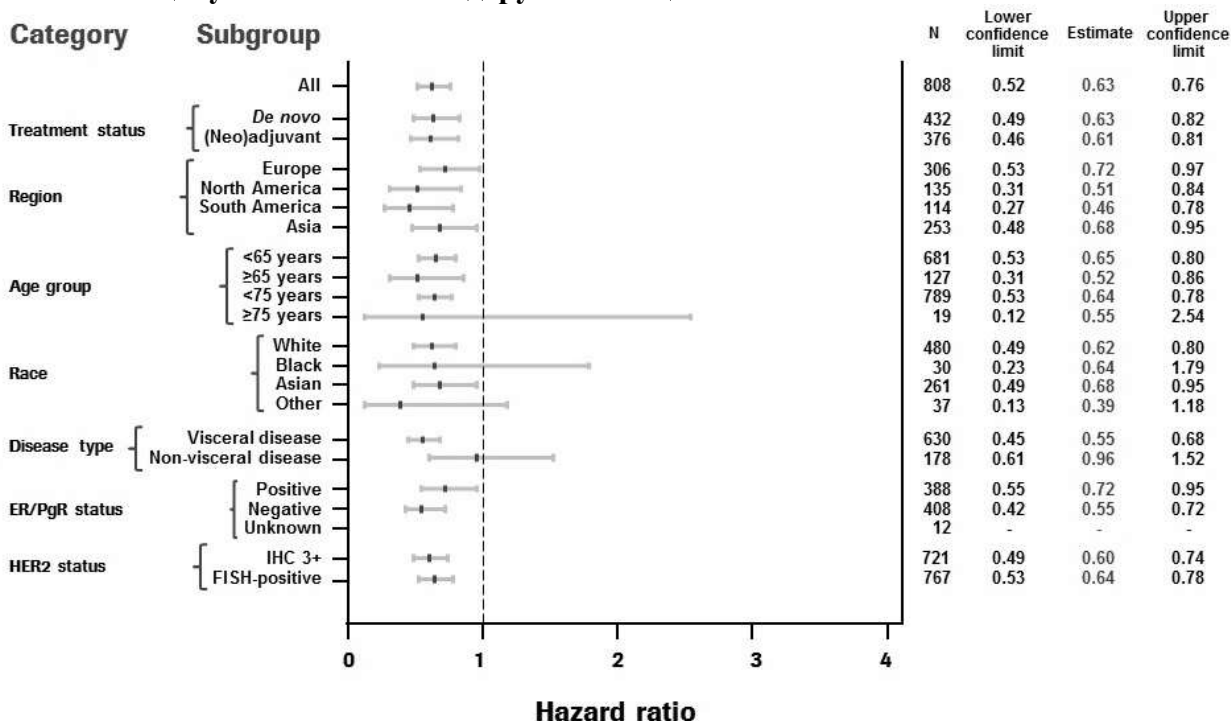
***Пациенти со најдобар вкупен одговор, односно потврдено целосен или парцијален одговор според RECIST

† Процентот кај пациенти со најдобар вкупен одговор, односно потврден целосен или парцијален одговор

^ Степенот на објективен одговор и траење на одговорот се темелат на оценка на туморот според проценка на независен проценувач.

Забележани се веродостојни резултати во сите однапред одредени подгрупи на пациенти, вклучувајќи ги и подгрупите базирани на стратификација според географско подрачје и според претходно адјувантно/неoadјувантно лекување или de novo метастатски канцер на дојка (видете слика 1). Post hoc експлоративна анализа покажала дека кај пациентите кои претходно примиле trastuzumab (n=88) HR (hazard ratio) за преживување без прогресија на болеста според проценка на независно проценувачко тело изнесувал 0,62 (95% CL 0,35; 1,07), додека кај пациенти кои претходно примиле терапија без trastuzumab (n=288) тој однос на HR изнесувал 0,60 (95% CL 0,43; 0,83).

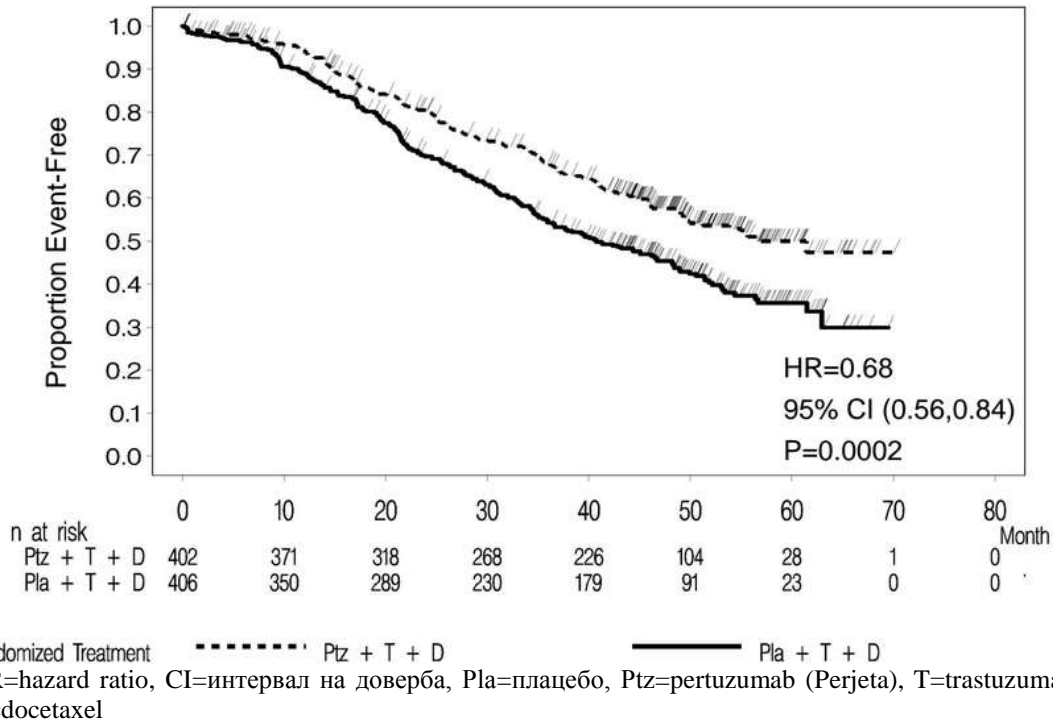
Слика 1. Анализа на преживување без прогресија на болест според проценка на независно оценувачко тело по подгрупи на пациенти



Завршна анализа на вкупно преживување е спроведена откако починале 389 пациенти (221 во групата која примила палцебо и 168 во групата која е третирана со Perjeta). Статистички значаен беневит на вкупно преживување бил забележан (HR 0,68< p=0,0002

log-rang тест) во групата третирана со Perjeta, за време на привремена анализа на вкупно преживеани (спроведена една година после примарната анализа). Просечно време до настапување на смрт изнесувало 40,8 месеци во групата која примила палцебо, 56,5 месеци во групата третирана со Perjeta (видете Табела 3, Слика 2).

Слика 2 Каплан-Маерова крива на вкупно преживување



Не е утврдена статистичка значајна разлика помеѓу двете истражувани групи од аспект на квалитет на живот поврзан со здравјето на пациентите, проценет врз основа на резултатите од прашалникот FACT-B TOI-PFB.

Дополнителни информации од клинички студии

BO17929 – истражување на метастатски канцер на дојка во една група

BO17929 е нерандомизирана студија фаза 2 изведена кај пациенти со метастатски канцер на дојка кај кои дошло до прогресија на туморот за време на третман со trastuzumab. Терапијата со Perjeta и trastuzumab резултирало со степен на одговор од 24,2%, а во додадни 25,8% пациенти дошло до стабилизација на болеста која траела најмалку 6 месеци, што укажува на тоа дека Perjeta делува и после прогресија на болеста на trastuzumab.

Неоадјуватен третман на канцер на дојки

Во неоадјуватни услови, локално напреден и инфламаторен канцер на дојка се смета за висок ризик независно од статусот на хормонските рецептори. При проценка на ризик кај

канцер на дојка во ран стадиум во предвид треба да се земат големината на туморот, степенот на тумор, статус на хормонските рецептори и метастази во лимфните јазли.

Индикација за примена во неoadјуватно лекување на канцер на дојка се базира врз основа на докажано подобрување на степенот на патолошки целосен одговор pCR и трендови на подобро преживување без симптоми на болеста, кои сепак не потврдуваат или не овозможуваат прецизно одредување на користа во поглед на долгорочен исход како што е вкупно преживување или преживување без симптоми на болеста.

NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE е фаза 2 мултицентрична, мултинационална рандомизирана, контролирана студија со Perjeta, во кој учествувале 417 возрасни пациенти со новодијагностициран, ран, инфламаторен или локално напреднат HER2 позитивен канцер на дојка (T2-4d; со дијаметар на примарен тумор > 2 cm) кои претходно не биле лекувани со trastuzumab, хемотерапија ниту радиотерапија. Во студијата не биле вклучени пациенти со метастази, билатерлен канцер на дојка, клинички важни фактори на ризик за срцева болест (видете дел 4.4) или ејекциска фракција на лева комора од LVEF <55%. Повеќето пациенти биле помлади од 65 години.

Пациентите биле рандомизирани за лекување на еден од следниве неoadјуватни протоколи за време на 4 циклуси пред хируршки зафат:

- trastuzumab плус docetaxel
- Perjeta плус trastuzumab и docetaxel
- Perjeta плус trastuzumab
- Perjeta плус docetaxel

Рандомизацијата била стратифицирана во зависност од типот на канцер на дојка (операбилен, локално напреден или инфламаторен) и според тоа дали пациентите имале позитивен ER или PgR статус.

Pertuzumab се администрирал интравенски во почетни дози од 840 mg, а потоа во дози од 420 mg секои три недели. Trastuzumab се администрирал интравенски во почетна доза од 8mg/kg, а потоа во дози од 6mg/kg секои три недели. Docetaxel се администрирал интравенски во почетна доза од 75 mg/m², а потоа се администрирал во доза од 75 mg/m² или 100 mg/m² (ако пациентите ја поднесувале дозата) секои три недели. После хируршки зафат, сите пациенти примиле 3 циклуси на 5-fluorouracil (600 mg/m²), epirubicin (90 mg/m²) и cyclophosphamide (600mg/m²) (FEC), кои се интравенски администрирани секои три недели, како и trastuzumab интравенски администриран секои три недели до завршување на временски период од 1 година на лекување. Пациентите кои пред хируршки зафат примиле само Perjeta плус trastuzumab, дополнително примиле и FEC и docetaxel после хируршкиот зафат.

Примарна цел на исходот на студијата била степен на патолошки целосен одговор (pCR) во дојки (ypT0/is). Секундарни цели на исходот на студијата биле стапка на клинички

одговор, стапка на конзервативна хирургија на дојка (само за тумори со големина T2-3), преживување без симптоми на болеста и преживување без прогресија на болеста. Дополнително беа проценети и стапката на pCR со вклучена зафатеност на лимфните јазли (ypT0/isN0 и ypT0N0).

Демографските разлики биле воедначени (просечна старост изнесувала 49-50 години, а повеќето пациенти биле бели жени (71%) и сите пациенти биле од женски пол. Вкупно 7% од пациентите имале инфламаторен канцер на дојка, 32% имале локално напреднат канцер на дојка, а од нив 61% имале операбилен канцер на дојка. Приближно половина од пациентите од секоја група имале болест позитивна на хормонски рецептори (која се дефинирала како ER позитивна и /или PgR позитивна).

Резултатите за ефикасноста се прикажани во Табела 4. Забележано е статистички значајно подобрување на степенот pCR (spT0/is) кај пациенти лекувани со лекот Perjeta плус trastuzumab и docetaxel во однос на оние кои биле лекувани со trastuzumab и docetaxel (45,8% наспроти 29,0%, p-вредост= 0,0141).

Забележан е конзистентен резултат, независно од дефиницијата pCR. Може да се смета дека разликата во степенот на pCR веројатно ќе биде манифестирана во клиничка значајна разлика кај долгорочните исходи, а таа претпоставка ја потврдуваат и позитивни трендови на преживување без прогресија на болеста (HR: 0,69, 95% CI: 0,34; 1,40) и преживување без знаци на болеста (HR: 0,60; 95% CI: 0,28; 1,27).

Степенот на pCR како и големината на бенефитите од примената на Perjeta (Perjeta плус trastuzumab и docetaxel во споредба со пациенти кои примиле trastuzumab и docetaxel) биле помали во подгрупата на пациенти со тумор позитивен на хормонски рецептори (разлика на pCR во дојка 6%) одколку во пациенти со тумор негативен на хормонски рецептори (разлика на pCR во дојка од 26,4%). Степените на pCR биле слични кај пациенти со операбилен и кај оние со локално напредната болест. Имало премалку пациенти со инфламаторен канцер на дојка за да може да се донесе било каков цврст заклучок, меѓутоа степенот на pCR бил повисок кај пациентите кои примиле Perjeta плус trastuzumab и docetaxel.

TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA е мултицентрична рандомизирана клиничка студија фаза 2 во која учествувале 224 возрасни пациенти со HER2 позитивно локално напреднат, операбилен и инфламаторен канцер на дојка (T2-4d; со дијаметар на примарен тумор > 2 cm), кои претходно не примиле trastuzumab, хемотерапија ниту радиотерапија. Во студијата не биле вклучени пациенти со метастаза, билатерален канцер на дојки, клинички важни фактори на ризик за срцева болест (видете дел 4.4) или ејекциска фракција на лева комора од <55%. Повеќето пациенти биле помлади од 65 години.

Пациентите биле рандомизирани за лекување на еден од следниве неoadјувантни протоколи за време пред хируршки зафат:

- 3 циклуси FEC, после тоа примиле 3 циклуси docetaxel, сите истовремено со Perjeta и trastuzumab
- 3 циклуси само FEC, пооделно после тоа примиле 3 циклуси docetaxel истовремено со trastuzumab и Perjeta
- 6 циклуси TCH во комбинација со лекот Perjeta

Рандомизацијата била стратифицирана во зависност од тип на канцер на дојка (операбилен, локално напреднат или инфламаторен) и според тоа дали пациентите имале позитивен ER или PgR статус.

Pertuzumab се администрирал интравенски во почетни дози од 840 mg, а потоа во дози од 420 mg секои три недели. Trastuzumab се администрирал интравенски во почетна доза од 8mg/kg, а потоа во дози од 6mg/kg секои три недели. FEC 5-fluorouracil (600 mg/m^2), epirubicin (90 mg/m^2) и cyclophosphamide (600 mg/m^2) се администрирани интравенски секои три недели за време од 3 циклуси. Docetaxel се администрирал интравенски во почетна доза од 75 mg/m^2 секои три недели а потоа се администрирал во доза од 75 mg/m^2 или 100 mg/m^2 (ако пациентите ја поднесувале дозата).

Меѓутоа, во групата лекувана со лекот Perjeta во комбинација со TCH, docetaxel се администрирал интравенски во дози од 75 mg/m^2 (не било дозволено да се зголеми дозата), а carboplatin (AUC6) се администрирал интравенски секои три недели. После хируршки зафат, сите пациенти примале trastuzumab во период од 1 година до завршување на лекувањето.

Примарната цел на студијата била безбедноста на срцето за време на неoadјувантното лекување во рамките на студијата. Секундарната цел на студијата била степен на pCR во дојките (spT0/is), преживување без симптоми на болеста, преживување без прогресија на болеста и вкупно преживување.

Демографските разлики биле воедначени (просечна старост изнесувала 49-50 години, а повеќето пациенти биле бели жени (77%) и сите пациенти биле од женски пол. Вкупно 6% од пациентите имале инфламаторен канцер на дојки, 25% имале локално напреднат канцер на дојки, а од нив 69% имале операбилен канцер на дојки. Приближно половина од пациентите од секоја група имале болест позитивна на хормонски рецептори (која се дефинирала како ER позитивна и или PgR позитивна).

При споредбата на податоци од слични студии за слични протоколи без pertuzumab, во сите 3 лекувани групи забележано е висок степен на pCR (видете Табела 4). Забележан е веродостоен примерок на резултати, независно од дефиницијата за pCR. Стапката на pCR била пониска во подгрупата на пациенти со тумор позитивен на хормонски рецептори (од 46,2 до 50,0%) отколку кај пациенти со тумор негативен на хормонски рецептори (од 65,0 до 83,8%).

Стапката на pCR била слична кај пациенти со операбилна и оние со локално напредната болест. Биле премалку пациенти со инфламаторен канцер на дојка за да може да се донесе било каков заклучок.

Табела 4. Студии NEOSPHERE (WO20697) и TRYPHAENA (BO22280): преглед на ефикасноста

Параметар	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
	Trastuzumab + Docetaxel N=107	Perjeta+ Trastuzumab + Docetaxel N=107	Perjeta + Trastuzumab N=107	Perjeta + Docetaxel N=96	Perjeta+Trastuzumab + FEC N=73	FEC → Perjeta + Trastuzumab + Docetaxel N=75	Perjeta + TCH N=77
Стапка на рCR во дојки (ypT0/is) n (%) [95% CI] 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]
Разлика во степен рCR ² [95% CI] ³		+16,8% [3,5; 30,1]	-12,2% [-23,8; -0,5]	-21,8% [-35,1; -8,5]	NA	NA	NA
р-вредност(со симесова корекција за CMH тест) ⁴		0,0141 наспроти Trastuzumab +Docetaxel	0,0198 наспроти Trastuzumab + Docetaxel	0,0030 наспроти Perjeta+ Trastuzumab + Docetaxel	NA	NA	NA
Степен рCR во дојка и лимфни јазли (ypT0/is) n(%) [95% CI]	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/is) n(%) [95% CI]	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]
Клинички одговор 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, cyclophosphamide; TCH: docetaxel, carboplatin и trastuzumab, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel

1. 95 CI (интервал на доверба) за биномен тест на еден примерок со примена на Paerson-Clopper метода
2. Лекување со Perjeta+trastuzumab+docetaxel и лекување со Perjeta+trastuzumab се споредува со trastuzumab и docetaxel, додека пак комбинацијата docetaxel+Perjeta се споредува со комбинацијата Perjeta+trastuzumab+docetaxel.
3. Приближно 95% CI за разлика помеѓу два степени на одговори со примена на Hauck-anderson метода.
4. р-вредност од Cochran-mantel-Haenzel тест, со симесова корекција за мултиплицитет
5. Клинички одговор претставува пациенти со најдобар вкупен одговор, односно целосен или делумен одговор за време на наоадјувантно лекување (во примарен канцер на дојка).

BERENICE (WO29217)

BERENICE претставува не-рандомизирана, отворена, мултицентрична, мултинационална, фаза II студија спроведена на 401 пациент со HER2-позитивен локално напреднат, инфламаторен или карцином на дојка во ран стадиум (со примарен тумор > 2cm во дијаметар или болест со позитивни лимфни јазли).

Студијата BERENICE вклучувала две паралелни групи на пациенти. Пациентите кои се сметале како соодветни за неoadјувантен третман со trastuzumab плус anthracycline/taxane базирана хемотерапија биле прераспределени да примаат една од следните две третмански опции пред хируршки зафат:

- Кохортна група А – 4 циклуси од две неделни интензивирани дози на doxorubicin и cyclophosphamide по што следеле 4 циклуси на Perjeta во комбинација со trastuzumab и paclitaxel.
- Кохортна група Б – 4 циклуси FEC по што следеле 4 циклуси на Perjeta во комбинација со trastuzumab и docetaxel.

По хируршки зафат сите пациенти интравенски примиле Perjeta и trastuzumab на секои 3 недели за да комплетираат една година од терапија.

Примарна цел во студијата BERENICE е срцевата безбедност во неoadјувантниот период од испитувањето. Примарната цел за срцевата безбедност, т.е. инциденца на NYHA класа III/IV лева вентрикуларна дисфункција (LVD) и лева вентрикуларна ејекциона фракција (LVEF), била конзистентна со претходните податоци од неoadјувантниот сетинг (видете дел 4.4 и 4.8).

Имуногеност

Пациентите од регистрационата студија CLEOPATRA биле тестирани во повеќе временски точки со цел да се утврди присуство на анти-лек антитела (ADA) на Perjeta. 3,3% (13/389) од пациентите третирани со Perjeta и 6,7% (25/372) од пациентите кои примиле плацебо имале позитивен наод на тестот за присуство на анти-лек антитела. Ниту кај еден од тие 38 пациенти не се јавила тешка (NCI-CTCAE степен 4) реакција на инфузија или реакција на преосетливост (анафилаксија) која би била јасно поврзана со анти-лек антителата. Во неoadјувантниот дел од BERENICE студијата, 0,3% (1/383) од пациентите третирани со Perjeta бил позитивен за ADA. Овој пациент не добил никакви анафилактични или хиперсензитивни реакции. Меѓутоа во студиите од фаза 1 и 2, реакции на преосетливост степен 3 поврзани со мерливо ниво на антитела на лек настапиле кај 2 од 366 пациенти третирани со Perjeta (0,5%). Во овој момент нема доволно податоци за процена на ефектот на антителата против лекот врз ефикасноста на Perjeta во комбинација со trastuzumab и docetaxel.

Педијатриска популација

Европската агенција за лекови ја отстранила обврската за поднесување на резултати од испитување на Perjeta во сите подгрупи на педијатриска популација кај карцином на дојка (видете дел 4.2 за информации за педијатриска употреба на лекот).

5.2 Фармакокинетски својства

Спроведена е популациска фармакокинетска анализа на собрани податоци од различни клинички истражувања (фаза 1, 2 и 3) кај 481 пациенти со различни облици на напреднати малигнитети кај кои Perjeta бил администриран самостојно или во комбинација со pertuzumab во доза од 2 до 25mg/kg кои се применувани секои 3 недели со интравенска инфузија во времетраење од 30 до 60 минути.

Апсорпција

Perjeta се администрира во облик на интравенска инфузија. Не се спроведени студии за други патишта на администрација.

Дистрибуција

Во сите клинички студии, кај просечен пациент волуменот на централната дистрибуција (V_c) изнесувал 3,11 литри, а волуменот на дистрибуција во периферијата (V_p) изнесувал 2,46 литри.

Биотрансформација

Не се спроведени студии за испитувања на метаболизмот на pertuzumab. Антителата главно се елиминираат по пат на катаболизам.

Елиминација

Просечен клиренс (CL) на Perjeta изнесувал 0,235 литри на ден, просечен полуживот 18 денови.

Линеарност/нелинеарност

Фармакокинетиката на pertuzumab била линеарна во препорачаниот режим на дозирање.

Стари пациенти

Во популациската фармакокинетска анализа не е забележана значајна разлика во фармакокинетиката на pertuzumab помеѓу пациенти помлади од 65 години ($n=306$) и пациенти на возраст од ≥ 65 години ($n=175$).

Оштетена бубрежна функција

Не е спроведено посебна студија за Perjeta кај пациенти со оштетена бубрежна функција. Резултатите од популациските фармакокинетски анализи покажуваат дека изложеноста на pertuzumab кај пациенти со блага (клиренс на креатинин [CL_{Cr}] 60 до 90 ml/min, $N=200$) и умерена оштетена бубрежна функција (CL_{Cr} 30 до 60 ml/min, $N=71$) била подеднаква со пациентите со нормална бубрежна функција (CL_{Cr} над 90ml/min, $N=200$). Не е забележана врска помеѓу клиренс на креатинин и изложеноста на pertuzumab во севкупен ранг на клиренсот на креатинин (27 до 244ml/min).

Други посебни популации на пациенти

Популациската фармакокинетска анализа не укажала на разлики во фармакокинетиката во однос на возраста, полот и етничкото потекло (јапонските пациенти наспрема пациенти кои не се од јапонско потекло). Најзначајни коваријанти кои влијаеле на клиренсот биле

вредностите на албумин на почетокот на лекувањето и телесна тежина без масно ткиво. Клиренсот се намалувал кај пациенти со повисоки почетни концентрации на албумин, а се зголемувал кај пациенти со поголема телесна тежина без масно ткиво. Сепак, спроведените “sensitivity” анализи при препорачана доза и распоред на примање на Perjeta покажале дека екстремните вредности на тие две коваријанти не влијаат значајно на способноста за постигнување целни концентрации во состојба на динамичка рамнотежа одредени во преклиничките ксеногравски модели на туморот. Затоа нема потреба за прилагодување на дозата на pertuzumab врз основа на овие коваријанти.

Фармакокинетските резултати на pertuzumab во студијата NEOSPHERE се во согласност со предвидените вредности од претходниот популациски фармакокинетски модел.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Не се спроведени посебни студии на животни со кои би се проценил ефектот на pertuzumab врз плодноста. Од студиите за токсичност со повторливи дози на макаки мајмуни, не може да се извлече конечен заклучок за штетните ефекти врз машките репродуктивни органи.

Истражувања за репродуктивна токсичност спроведени се на бремени женки на макаки мајмуни (од 19ти до 50ти ден на гестација) со почетни дози од 30 до 150mg/kg, после тоа се администрирани дози од 10 до 100 mg/kg секои две недели. Наведените дози довеле до клиничка значајна изложеност која била 2,5 до 20 пати поголема од оние кои се постигнуваат со примена на препорачани дози за луѓе, пресметани врз основа на C_{max} . Интравенска администрација на pertuzumab во период од 19ти до 50ти ден на гестација (период на органогенеза) била ембриотоксична и предизвикала дозно зависно зголемување на инциденца на смртност на ембрионот и фетусот помеѓу 25ти и 70ти ден на гестација. Инциденцата на загуба на ембрион/фетус кај бремени женки на макаки мајмуни кај кои е администриран pertuzumab изнесувала 33% за доза од 10mg/kg секои две недели, 50% за доза од 30mg/kg секои две недели и 85% за доза 100mg/kg секои две недели (што е 2,5 до 20 пати поголема од оние кои се постигнуваат со примена на препорачани дози за луѓе, пресметани врз основа на C_{max}). После завршени 100 денови гестација извршен е царски рез и забележано е дека во групата која примила различни дози на trastuzumab се јавила олигохидроамнион, намалена релативна тежина на белите дробови и бубрезите како и микроскопски знаци на хипоплазија на бубрегот во склад со застој во развој на бубрегот. Покрај тоа, ограничен раст на плодот како последица на олигохидроамнион, забележани се и хипоплазија на белите дробови (1 од 6 во групата која примила дози од 30mg/kg и 1 од 2 во групата која примила доза од 100mg/kg), оштетувања на коморниот септум (1 од 6 во групата која примила доза од 30mg/kg, тенок сид на коморите (1 од 2 во групата која примила доза од 100mg/kg) и мало оштетување на скелетот (надворешна, 3 од 6 од групата која примила доза од 30mg/kg). Изложеност на pertuzumab забележана е кај младите од сите испитувани групи, и тоа во ранг од 29% до 40% од концентрацијата на лекот во серумот на мајката на 100ти ден од гестација.

Начелно, макаки мајмуните добро ја поднесувале интравенската инфузија на pertuzumab во дози од 150mg/kg еднаш неделно. Кај дози ≥ 15 mg/kg забележана е блага дијареа која се

јавувала во интервали и која била поврзана со лекувањето. Во една подгрупа на мајмуни, хроничната употреба (7 до 26 дози неделно) довело до епизода на тешка секретиска дијареа. Дијареата е успешно ставена под контрола (освен во случај на еутаназија на едно животно кое примило доза од 50mg/kg) со помош на дополнителна нега која вклучувала интравенски надоместок на течности.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Глацијална оцетна киселина

L-хистидин

Сахароза

Полисорбат 20

Вода за инјекции

6.2 Инкомпатибилност

За разредување на Регјета не смее да се користи 5% раствор на глюкоза затоа што лекот е физички и хемиски нестабилен во ваков тип на раствори.

Овој лек не смее да се меша со други лекови, освен со оние наведени во делот 6.6.

6.3 Рок на траење

Неотворена вијала

2 години

Разреден раствор

Докажана физичка и хемиска стабилност на лекот за примена е 24 часа на 30°C.

Од микробиолошка гледна точка лекот мора веднаш да се администрира. Ако не се администрира веднаш, времето за кое се чувал во услови пред да се употреби е одговорност на корисникот и нормално не би требало да биде подолго од 24 часа на температура од 2 до 8⁰ C, освен ако постапката на разредување била извршена во контролирани и валидирани асептични услови.

6.4 Начин на чување

Да се чува во фрижидер на температура од 2 до 8⁰ C.

Да не се замрзнува.

Чувајте ја вијалата во надворешната картонска кутија за да се заштити од директна сончева светлина.

За услови за чување на лекот после негово разредување видете дел 6.3.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Вијала (стакло тип 1) со чеп (бутилна гума) кое содржи 14 ml раствор.

Пакување од 1 вијала.

6.6 Посебни упатства за чување и ракување и посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи

Perjeta не содржи антиминобни конзерванси, затоа треба да се внимава да се обезбеди стерилност за време на подготовка на растворот за инфузија. Растворот мора да го подготви здравствен работник.

Perjeta е наменет исклучиво само за еднократна употреба.

Вијалата не смее да се тресе. Од вијалата треба да се извлечат 14 ml концентрат од Perjeta и да се разреда во инфузииска кеса од поливинилхлорид (PVC) или полиолефин без PVC кои содржат 250 ml натриум хлорид за инфузија од 9mg/ml (0,9%). После разредувањето, 1 ml раствор би требало да содржи приближно 3,02 mg на pertuzumab (840mg/278ml) за почетна доза за која се потребни две вијали односно приближно 1,59 mg pertuzumab (420mg/264ml) за доза за одржување за која е потребно една вијала.

Кесата треба внимателно да се преврти за да се измеша растворот без да се појави пена.

Лековите за парантерална употреба пред да се употребат треба визуелно да се прегледаат за да се утврди евентуално присуство на честици или промена на боја. Растворот не смее да се употреби ако се видливи честици или промена на бојата. Инфузијата треба да се употреби веднаш после нејзината подготовка (видете дел 6.3).

Неискористениот лек или отпаден материјал треба да биде складиран согласно со локалните барања.

Не се забележани појави на инкомпатибилност помеѓу Perjeta и кесите за инфузија изработени од поливинилхлорид (PVC), или non-PVC полиолефин вклучувајќи и полиетилен.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

РОШ Македонија ДООЕЛ Скопје

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

11-9037/2

**9. ДАТУМ НА ПРВО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ
НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ**

Датум на прво одобрение за ставање на лек во промет: 12 Септември 2013

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јуни 2018 година