

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Perjeta 420 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy 14 ml-es injekciós üveg koncentrátum 420 mg pertuzumabot tartalmaz, 30 mg/ml koncentrációban.

Hígítás után egy ml oldat a kezdő adag esetében hozzávetőleg 3,02 mg pertuzumabot, a fenntartó adagnál hozzávetőleg 1,59 mg pertuzumabot tartalmaz (lásd 6.6 pont).

A Perjeta olyan humanizált IgG1 monoklonális antitest, melyet DNS rekombinációs technológiával, emlőssejtekben (kínai hörcsög ováriumsejtekben) termeltetnek.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Tiszta vagy kissé opálos, színtelen vagy halványsárga folyadék.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Korai emlőkarcinóma

A Perjeta trasztuzumabbal és kemoterápiával kombinálva javallott

- a HER2-pozitív, lokálisan előrehaladott, gyulladással vagy a korai stádiumú, magas kiújulási kockázattal rendelkező emlőkarcinómában szenvedő felnőtt betegek neoadjuváns kezelésére (lásd 5.1 pont).
- a HER2-pozitív, korai stádiumú, magas kiújulási kockázatú, emlőkarcinómában szenvedő felnőtt betegek adjuváns kezelésére (lásd 5.1 pont).

Metasztatikus emlőkarcinóma

A Perjeta trasztuzumabbal és docetaxellel kombinálva olyan HER2-pozitív metastatikus vagy lokálisan kiújuló, inoperábilis emlőkarcinómában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik metastatikus betegségük kezelésére korábban még nem részesültek HER2-ellenes kezelésben vagy kemoterápiában.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Perjeta-kezelést csak daganatellenes szerek alkalmazásában jártas orvos felügyelete mellett szabad elkezdeni. A Perjeta-t csak az anafilaxia kezelésére felkészült egészségügyi szakember adhatja be olyan helyen, ahol minden szükséges felszerelés azonnal rendelkezésre áll az újraélesztéshez.

Adagolás

Perjeta-kezelést csak HER2-pozitív tumor státuszú betegek kaphatnak. HER2 pozitívnak minősül a 3+ intenzitású immunhisztokémiai (IHC) eredmény és/vagy $\geq 2,0$ arány validált in situ hibridizációval (ISH) mérve.

Pontos és reprodukálható adatok nyerése céljából a vizsgálatot olyan speciális laboratóriumban kell elvégezni, mely biztosítani tudja a vizsgálati eljárás validitását. A mérések kivitelezéséhez és az

eredmények értelmezéséhez szükséges teljes útmutató a validált HER2-tesztekhez mellékelt tájékoztatóban található.

A pertuzumab ajánlott kezdő telítő adagja 840 mg 60 perc alatt beadott intravénás infúzióban, majd fenntartó adagként háromhetente 420 mg, 30 - 60 perc időtartam alatt beadva. Minden infúzió beadása után 30 – 60 perces megfigyelési idő javasolt. Csak a megfigyelési időtartam letelte után lehet bármilyen további trasztuzumabot vagy kemoterápiát tartalmazó infúziót beadni (lásd 4.4 pont).

A Perjeta-t és trasztuzumabot egymás után kell beadni, a két infúziót nem szabad ugyanabban az infúziós zsákban összekeverni. A Perjeta és a trasztuzumab bármilyen sorrendben beadható. A Perjeta-val kombinációban adott trasztuzumab alkalmazása esetén az az ajánlás, hogy kövesse a trasztuzumab alkalmazására vonatkozó 3 hetente történő adagolási ütemtervet, az alábbiak egyike szerint:

- intravénás infúzió formájában, amelynek kezdő telítő adagja 8 mg/ttkg trasztuzumab, majd fenntartó adagja 3 hetente 6 mg/ttkg,

vagy

- a beteg testtömegétől függetlenül 3 hetente alkalmazott fix dózisé (600 mg) trasztuzumab subcutan injekció formájában.

A taxán-kezelésben részesülő betegeknél a Perjeta-t és trasztuzumabot a taxánt megelőzően kell beadni.

A Perjeta-val alkalmazott docetaxel 75 mg/m² kezdő adaggal indítható, ezt követően 100 mg/m² adagra növelhető, a választott terápiától és a kezdő dózis tolerálhatóságától függően. Alternatívaként 100 mg/m² dózisé docetaxel alkalmazható a kezelés indításától 3 hetenként, a választott terápiától függően. Ha karboplatin alapú kezelést alkalmaznak, a docetaxel ajánlott dózisa a teljes időtartam alatt 75 mg/m² (nincs dózisemelés). Az adjuváns kezelés során a Perjeta-val alkalmazott paklitaxel ajánlott dózisa 80 mg/m² hetente egyszer 12 cikluson keresztül.

Antraciklin-alapú terápiában részesülő betegeknél a Perjeta-t és trasztuzumabot a teljes antraciklin-kezelés befejezését követően kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Metasztatikus emlőkarcinóma

A Perjeta-t trasztuzumabbal és docetaxellel kombinálva kell alkalmazni. A Perjeta-val és trasztuzumabbal történő kezelés a betegség progressziójáig vagy kezelhetetlen toxicitás kialakulásáig folytatható, még akkor is, ha a docetaxel-kezelést abbahagyták.

Korai emlőkarcinóma

A neoadjuváns kezelés során a Perjeta-t trasztuzumabbal és kemoterápiával kombinálva 3-6 cikluson keresztül kell adagolni, a korai emlőkarcinóma teljes gyógyszeres kezelésének részeként (lásd 5.1 pont).

Az adjuváns kezelés során a Perjeta-t trasztuzumabbal kombinációban kell alkalmazni összesen egy évig (legfeljebb 18 cikluson keresztül, vagy a betegség kiújulásáig, vagy kezelhetetlen toxicitás kialakulásáig [amelyik esemény előbb következik be]) a korai emlőrák teljes gyógyszeres kezelésének részeként, függetlenül a műtét időzítésétől. A kezelésnek tartalmaznia kell standard antraciklin-és/vagy taxán alapú kemoterápiát is. A Perjeta és a trasztuzumab adagolását az első taxán tartalmú ciklus 1. napján kell elkezdeni, és a kemoterápia megszakítása esetén is folytatni kell.

Elkésett vagy kihagyott adagok

A halasztott vagy kihagyott adagokra vonatkozó ajánlásokat lásd a továbbiakban, az 1. táblázatban.

1. táblázat Halasztott vagy kihagyott adagokra vonatkozó ajánlások

Két egymást követő infúzió között eltelt idő	Perjeta	trasztuzumab	
		intravénás	subcutan
< 6 hét	A pertuzumab 420 mg-os adagját minél hamarabb be kell adni. Ne várjon a következő tervezett adag beadásának időpontjáig. Ezután térjen vissza az eredeti adagolási ütemtervhez.	Az intravénás trasztuzumab 6 mg/ttkg dózisu adagját minél hamarabb be kell adni. Ne várjon a következő tervezett adag beadásának időpontjáig. Ezután térjen vissza az eredeti adagolási ütemtervhez.	A subcutan trasztuzumab 600 mg-os fix adagját minél hamarabb be kell adni. Ne várjon a következő tervezett adag beadásának időpontjáig.
≥ 6 hét	A pertuzumab 840 mg-os telítı adagját ismételten be kell adni 60 perces infúzió formájában, amelyet a Perjeta 420 mg-os intravénás fenntartó adagja követ, 3 hetente alkalmazva.	A trasztuzumab 8 mg/kg-os intravénás telítı adagját ismételten be kell adni kb. 90 perc alatt, amelyet 6 mg/kg dózisu intravénás fenntartó adag követ, 3 hetente alkalmazva.	

Dózismódosítás

A Perjeta vagy trasztuzumab dóziscsökkentése nem javasolt. A trasztuzumabra vonatkozó részletes információkért kérjük olvassa el az Alkalmazási elıírást.

A betegek folytathatják a terápiát a reverzibilis, kemoterápia-indukálta myelosuppressio periódusai alatt is, de gondosan figyelemmel kell kísérni, hogy ez idı alatt kialakulnak-e náluk a neutropenia szövıdményei. A docetaxel és egyéb kemoterápiás szerek adagjának módosítására vonatkozóan lásd a megfelelı alkalmazási elıírást.

Ha a trasztuzumab-kezelést leállítják, akkor a Perjeta-kezelést is abba kell hagyni.

Balkamra diszfunkció

A Perjeta és a trasztuzumab adagolását is fel kell függeszteni legalább 3 hétre a pangásos szívelégtelenségre utaló bármilyen jel vagy tünet esetén. A Perjeta adagolását abba kell hagyni, ha a tünetekkel járó szívelégtelenség igazolást nyer (a további részletekért lásd 4.4 pont).

Metasztatikus emlıkarcinómában szenvedı betegek

A betegeknek a kezelés elıtt ≥ 50%-os balkamrai ejekciós frakció (LVEF) értékkel kell rendelkezniük. A Perjeta és a trasztuzumab adagolását legalább 3 hétre fel kell függeszteni az alábbi esetekben:

- a balkamrai ejekciós frakció (LVEF) 40%-os érték alá történı csökkenése esetén,
- olyan 40-45%-os LVEF érték esetén, amely a kezelés elıtti LVEF értékhez viszonyított ≥10 százalékponttal történı csökkenéssel társul.

A Perjeta és trasztuzumab-kezelés ismét folytatható, ha az LVEF visszatér a 45%-os érték fölé, vagy ha az LVEF érték visszatér a 40-45%-os értékhez, amely a kezelés előtti értékhez képest <10 százalékpontos különbséggel társul.

Korai emlőkarcinómában szenvedő betegek

A betegeknek a kezelés előtt $\geq 55\%$ LVEF értékkel kell rendelkezniük ($\geq 50\%$ LVEF értékkel a kemoterápia antraciklin komponensének befejezése után, amennyiben ilyen alkalmaztak). A Perjeta és a trasztuzumab alkalmazását legalább 3 hétre fel kell függeszteni, ha:

- az LVEF 50%-nál alacsonyabb értékre történő csökkenése esetén, amely a kezelés előtti LVEF értékhez viszonyított ≥ 10 százalékponttal történő csökkenéssel társul.

A Perjeta és a trasztuzumab alkalmazását újra lehet indítani, ha az LVEF-érték visszatér a $\geq 50\%$ -os értékre, vagy a kezelés előtti értékhez képest < 10 százalékpontos csökkenést mutat.

Idősek

Összességében a Perjeta hatásosságára vonatkozóan nem figyeltek meg különbséget a <65 éves és a ≥ 65 éves betegeknek. A 65 éves vagy annál idősebb betegeknek dózismódosítás nem szükséges. Korlátozott adatok állnak rendelkezésre 75 évesnél idősebb betegek vonatkozásában. A Perjeta idős betegek vonatkozó biztonságosságának értékelését lásd a 4.8 pontban.

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek nem szükséges a pertuzumab adagjának módosítása. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek nem lehet adagolási ajánlást adni, mivel csak kevés farmakokinetikai adat áll rendelkezésre (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

A Perjeta biztonságosságát és hatékonyságát nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő betegeknek. Nem lehet speciális adagolási ajánlást tenni.

Gyermekek és serdülők

A Perjeta biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. Gyermekek esetén a Perjeta-nak nincs releváns alkalmazása emlőkarcinóma javallatban.

Az alkalmazás módja

A Perjeta-t intravénás infúzióban kell beadni. A Perjeta-t nem szabad intravénás injekció, ill. bólus formájában beadni. A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.2 és a 6.6 pontban.

Az első adag alkalmazásakor az infúzió javasolt időtartama 60 perc. Ha az első infúziót a beteg jól tolerálja, a további infúziókat 30-60 perc alatt lehet beadni (lásd 4.4 pont).

Infúziós reakciók

Ha infúziós reakció alakul ki egy betegnél, csökkenthető az infúzió sebessége vagy átmenetileg felfüggeszhető az infúzió (lásd 4.8 pont). Az infúziót újra lehet indítani, ha a tünetek enyhülnek. A tünetek enyhíthetők oxigén, béta-agonisták, antihisztaminok, gyors intravénás folyadék és lázcsillapítók adásával is.

Túlérzékenységi reakciók/ anafilaxia

Az infúziót azonnal és végleg le kell állítani, ha a betegnél NCI-CTCAE (National Cancer Institute –a nemkívánatos események kritériumaira vonatkozó általános terminológia) 4-es fokozatú reakció (anafilaxia), bronchospasmus vagy akut respiratorikus distressz szindróma lép fel (lásd 4.4 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai gyógyszerek nyomonkövethetőségének javítása érdekében a beadott készítmény nevét és gyártási számát egyértelműen rögzíteni kell.

Balkamrai diszfunkció (beleértve a pangásos szívelégtelenséget)

LVEF csökkenését jelentették azoknál a gyógyszereknél, amelyek gátolják a HER2 aktivitást, beleértve a Perjeta-t is. A tünetekkel járó balkamrai szisztolés diszfunkció (LVD [pangásos szívelégtelenség]) előfordulási gyakorisága magasabb volt a Perjeta-t trasztuzumabmal és kemoterápiával kombinációban kapó betegeknél, mint azoknál, akik trasztuzumab és kemoterápiában részesültek. Korábbi antraciklin-kezelésben vagy a mellkasi területet érintő sugárkezelésben részesült betegeknél fokozott lehet a LVEF-csökkenés kockázata. A tünetekkel járó szívelégtelenség eseteinek többségét az adjuváns kezelés során az antraciklin-alapú kemoterápiában részesülő betegeknél jelentették (lásd 4.8 pont).

A Perjeta-t nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknél: a kezelés előtti LVEF érték <50%; a kórtörténetében pangásos szívelégtelenség szerepel; korábbi adjuváns trasztuzumab-kezelés során az LVEF érték 50% alá csökkent; vagy balkamrai funkciót csökkentő betegségek pl. kontrollálatlan hypertonia, közelmúltban bekövetkezett myocardialis infarctus, súlyos, kezelést igénylő szívritmuszavar állnak fenn; vagy akiknél a korábbi kumulatív antraciklin expozíció 360 mg/m² doxorubicin vagy ezzel ekvivalens adagnál nagyobb mértékű volt.

A Perjeta-kezelés megkezdése előtt és a Perjeta-kezelés alatt rendszeres időközönként (pl: egyszer a neoadjuváns kezelés során, és 12 hetente az adjuváns vagy metasztatikus kezelés alatt), ellenőrizni kell az LVEF értéket annak biztosítására, hogy a normál tartományon belül legyen. Ha az LVEF érték a 4.2 pontban leírtaknak megfelelően csökkent, és nem javult, vagy a következő értékelések során tovább csökken, a Perjeta és trasztuzumab-kezelés megszakítása erősen megfontolandó, kivéve, ha az adott beteg esetében a várható előny nagyobb, mint a további kezelés kockázata.

A Perjeta plusz antraciklin egyidejű alkalmazásának megkezdése előtt a kardiális kockázatot figyelembe kell venni, és az adott beteg terápiás szükségletével szemben gondosan mérlegelni kell. A HER2-céltott gyógyszerek és az antraciklinek farmakológiai hatásai alapján várható, hogy a Perjeta és az antraciklinek egyidejű alkalmazása esetén a kardiális toxicitás kockázata magasabb lesz, mint szekvenciális alkalmazásuk esetén.

A Perjeta (trasztuzumabmal és egy taxánnal kombinációban) szekvenciális alkalmazását több antraciklin-alapú kezelési protokoll epirubicin- vagy doxorubicin-komponensének beadását követően értékelték az APHINITY és a BERENICE vizsgálatokban. Azonban csak korlátozott biztonságossági adat áll rendelkezésre a Perjeta és egy antraciklin egyidejű alkalmazására vonatkozóan. A TRYPHAENA vizsgálatban a Perjeta-t egyidejűleg alkalmazták epirubicinnel a FEC (5-fluorouracil, epirubicin, ciklofoszfamid) kezelés részeként (lásd 4.8 és 5.1 pont). Kizárólag olyan betegeket kezeltek alacsony kumulatív epirubicin dózissal (legfeljebb 300 mg/m²), akik korábban nem kaptak

kemoterápiát. Ebben a vizsgálatban a cardialis biztonságosság hasonló volt ahhoz, amelyet azoknál a betegeknek figyeltek meg, akiknél ugyanezt a kezelési protokollt alkalmazták, de a Perjeta-t szekvenciálisan alkalmazták (a FEC-kemoterápiát követően).

Infúziós reakciók

A Perjeta alkalmazásakor előfordultak infúziós reakciók, beleértve a halálos kimenetelű eseteket is (lásd 4.8 pont). Javasolt a beteg szoros megfigyelése az első infúzió alatt és utána 60 percen keresztül, valamint a későbbi Perjeta infúziók alatt és után 30-60 percen keresztül. Ha jelentős mértékű infúziós reakció lép fel, az infúziót le kell lassítani vagy abba kell hagyni és megfelelő orvosi kezelést kell alkalmazni. A beteget meg kell vizsgálni, és szoros megfigyelés alatt kell tartani mindaddig, amíg a tünetek teljesen meg nem szűnnek. Azoknál a betegeknek, akiknél súlyos infúziós reakciók jelentkeznek, megfontolandó az infúzió végleges abbahagyása. Ezen klinikai döntés meghozatalához a korábbi reakció súlyosságát és a mellékhatás kezelésére mutatott válaszreakciót kell figyelembe venni. (lásd 4.2 pont).

Túlérzékenységi reakciók/ anafilaxia

A betegeket a túlérzékenységi reakciók kialakulása miatt szoros megfigyelés alatt kell tartani. Súlyos túlérzékenységi reakciót, beleértve a halálos kimenetelű eseteket is, figyeltek meg Perjeta-val végzett klinikai vizsgálatokban, beleértve az anafilaxiát is (lásd 4.8 pont). Az ilyen reakciók kezelésére szolgáló azonnali beavatkozásra alkalmas, gyógyszereknek, valamint sürgősségi felszerelésnek kell rendelkezésre állnia. NCI-CTCAE 4-es fokozatú túlérzékenységi reakciók (anafilaxia), bronchospasmus vagy akut respiratorikus distressz szindróma esetén a Perjeta-kezelést véglegesen le kell állítani (lásd 4.2 pont).

Lázás neutropenia

A Perjeta-val, trasztuzumabbal és docetaxellel kezelt betegeknek magasabb a lázas neutropenia kialakulásának kockázata, mint a placebóval, trasztuzumabbal és docetaxellel kezelt betegeknek, különösen a kezelés első 3 ciklusa alatt (lásd 4.8 pont). A metasztikus emlőkarcinómában végzett CLEOPATRA vizsgálatban a Perjeta-val és a placebóval kezelt betegeknek a nadír neutrofilszám hasonló volt. A Perjeta-val kezelt betegcsoportnál a lázas neutropenia magasabb incidenciája összefüggésben állt a mucositis és a hasmenés gyakoribb előfordulásával ezen betegek körében. Fontolóra kell venni a mucositis és a hasmenés tüneti kezelését. A docetaxel elhagyása után nem jelentettek lázas neutropenia esetet.

Hasmenés

A Perjeta súlyos hasmenést okozhat. A hasmenés a leggyakrabban a taxán terápiával történő egyidejű alkalmazáskor fordul elő. Idősebb betegeknek (≥ 65 éves) magasabb a hasmenés előfordulásának kockázata mint fiatalabb (≤ 65 éves) betegeknek. A hasmenést a szokásos gyakorlatnak és irányelveknek megfelelően kell kezelni. Megfontolandó a loperamiddal történő korai beavatkozás, a folyadék- és elektrolitpótlás, különösen idős betegeknek vagy súlyos, elhúzódó hasmenés esetén. Ha a beteg állapotában nem következik be javulás, mérlegelni kell a pertuzumab-kezelés megszakítását. Amikor a hasmenést sikerült megfékezni, a pertuzumab-kezelés újból elkezdhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A metasztikus emlőkarcinómában végzett, randomizált, pivotális CLEOPATRA vizsgálat 37 betegen végzett alvizsgálatában nem észleltek farmakokinetikai kölsönhatást a pertuzumab és trasztuzumab, valamint a pertuzumab és docetaxel között. Továbbá populációs farmakokinetikai analízis során nem észleltek gyógyszer-gyógyszer kölsönhatást a pertuzumab és a trasztuzumab, valamint a pertuzumab és a docetaxel között. A NEOSPHERE és APHINITY vizsgálatokból származó farmakokinetikai adatok is megerősítették a gyógyszerkölsönhatások hiányát.

Öt vizsgálatban elemezték a pertuzumabnak az egyidejűleg alkalmazott citotoxikus szerek (docetaxel, paklitaxel, gemcitabin, kapecitabin, karboplatin és erlotinib) farmakokinetikájára kifejtett hatását. Nem észleltek semmilyen farmakokinetikai kölcsönhatást a pertuzumab és ezen szerek között. A pertuzumab farmakokinetikája ezekben a vizsgálatokban hasonló volt, mint az önmagában adott pertuzumabot tanulmányozó vizsgálatokban.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzásgátlás

Fogamzóképes nőknek a Perjeta-kezelés alatt és az utolsó pertuzumab adagot követően 6 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

Terhesség

A pertuzumab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A Perjeta nem javasolt terhességben, valamint azoknak a fogamzóképes korú nőknek, akik nem alkalmaznak megfelelő fogamzásgátlást.

Szoptatás

Mint ahogy az IgG kiválasztódik a humán anyatejbe és a felszívódás, valamint az újszülött károsító hatásának lehetősége nem ismert, ezért vagy a szoptatást vagy a kezelést abba kell hagyni. A döntés meghozatalakor mérlegelni kell a szoptatásból származó előnyt a gyermekre nézve, valamint a Perjeta-kezelés előnyét az anyára nézve (lásd 5.2 pont).

Termékenység

A pertuzumab hatásának vizsgálatára nem végeztek specifikus termékenységi vizsgálatokat állatokon. Cynomolgus majmokon végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok alapján nem lehet végleges következtetéseket levonni a hím reprodukív szerveket érintő nemkívánatos hatásokra vonatkozóan. A pertuzumab-kezelésben részesült, szexuálisan érett nőtény cynomolgus majmoknál nem észleltek mellékhatásokat (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A jelentett mellékhatások alapján a Perjeta kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Előfordulhat szédülés a Perjeta-kezelés alatt (lásd 4.8 pont). Infúziós reakció kialakulása esetén fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy ne vezessenek, illetve ne kezeljenek gépeket mindaddig, amíg a tünetek nem enyhülnek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Perjeta biztonságosságát I. fázisú, II. vagy III. fázisú vizsgálatokban több, mint 6000 olyan betegen vizsgálták, akik különböző malignus betegségekben szenvedtek, és akiknél a Perjeta-t döntően egyéb daganatellenes-szerekkel kombinációban alkalmazták. Ezekbe a vizsgálatokba beleértendőek a pivotális CLEOPATRA (n = 808), a NEOSPHERE (n = 417), a TRIPHAENA (n = 225), és az APHINITY (n = 4804) vizsgálatok [összesített adatokra vonatkozóan lásd 2 táblázat]. A Perjeta biztonságossága általában konzisztens volt a klinikai vizsgálatokban, azonban az incidencia és a leggyakoribb gyógyszer okozta mellékhatások eltérőek voltak attól függően, hogy a Perjeta-t monoterápiában vagy egyéb daganatellenes-szerekkel kombinálva adták.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 2. táblázat az alábbi klinikai vizsgálatokban Perjeta-kezelésben részecsült csoportokra vonatkozó mellékhatásokat tartalmazza:

- CLEOPATRA vizsgálat, amelyben a Perjeta-t docetaxellel és trastuzumabbal kombinációban metasztatikus emlőrákban szenvedő betegek kezelésére alkalmazták (n = 453),
- NEOSPHERE (n = 309) és TRYPHAENA (n = 218) vizsgálatok, amelyekben a neoadjuváns Perjeta-t trastuzumabbal és kemoterápiával kombinációban alkalmazták lokálisan előrehaladott, gyulladásszerű vagy korai emlőkarcinómában szenvedő betegeknél,
- APHINITY vizsgálat, amelyben az adjuváns Perjeta-t trastuzumabbal és antraciklin-alapú vagy nem antraciklin-alapú, taxánt tartalmazó kemoterápiával kombinációban alkalmazták korai emlőkarcinómában szenvedő betegeknél (n = 2364).

Ezenkívül a forgalomba hozatalt követően jelentett gyógyszer mellékhatásokat a 2. táblázat tartalmazza. Mivel a Perjeta-t trastuzumabbal és kemoterápiával alkalmazták ezekben a vizsgálatokban, ezért nehéz megállapítani egy nem kívánatos esemény és az egyes gyógyszerek közötti okozati kapcsolatot.

Az alábbi mellékhatások a MedDRA szervrendszer és gyakorisági kategóriák szerint kerültek feltüntetésre:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)

Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)

Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$)

Nagyon ritka $< 1/10\ 000$

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Az egyes gyakorisági kategóriákon és szervrendszereken belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Ezeknek az összesített adatoknak az alapján, a leggyakrabban ($\geq 30\%$) előforduló mellékhatások a hasmenés, az alopecia, a hányinger, a fáradtság, a neutropenia és a hányás voltak. A leggyakrabban ($\geq 10\%$) előforduló NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event; Nemzeti Rákellenes Intézet Mellékhatásokra vonatkozó Közös Terminológiai Kritériumai) szerinti 3-4-es fokozatú mellékhatások a neutropenia és a lázas neutropenia voltak.

2. táblázat: Perjeta-kezelésben részesülő betegeknél a klinikai vizsgálatok során[^] és a forgalomba hozatalt követően^{††} jelentett mellékhatások összefoglalása

<u>Szervrendszer</u>	<u>Nagyon gyakori</u>	<u>Gyakori</u>	<u>Nem gyakori</u>	<u>Ritka</u>
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Nasopharyngitis	Körömgágygyulladás Felső légúti fertőzés		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Lázás neutropenia* Neutropenia Leukopenia Anaemia			
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Infúziós reakció ^{oo} , *	Túlérzékenységi reakció ^o , * Gyógyszer-túlérzékenység	Anafilaxiás reakció ^o , *	Citokin-felszabadulási probléma ^{oo}
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Étvágycsökkenés			Tumor lízis szindróma [†]
Pszichiátriai kórképek	Álmatlanság			
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás neuropathia Fejfájás Dysgeusia Perifériás szenzoros neuropathia Szédülés Paraesthesia			
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Fokozott könnyezés			
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Balkamrai diszfunkció ^{**}	Pangásos szívelégtelenség ^{**}	
Érbetegségek és tünetek	Hőhullámok			
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Köhögés Orrvérzés Dyspnoe		Intersticiális tüdőbetegség Pleurális folyadékgyülem	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés Hányás Stomatitis Émelygés Székrekedés Emésztési zavar Hasi fájdalom			
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia Bőrkiütés [†] Körömelváltozás Pruritus Bőrszárazság			

<u>Szervrendszer</u>	<u>Nagyon gyakori</u>	<u>Gyakori</u>	<u>Nem gyakori</u>	<u>Ritka</u>
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia Arthralgia Végtagfájdalom			
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nyálkahártyagyulladás Perifériás oedema † Láz Fáradékonyság Asthenia	Hidegrázás Fájdalom Oedema		

[^] A 2. táblázat a CLEOPATRA vizsgálat teljes kezelési periódusából (adatárás időpontja: 2014. február 11., a Perjeta ciklusok medián száma 24); a NEOSPHERE (a Perjeta ciklusok medián száma 4, az összes kezelési karban) és a TRYPHAENA (a Perjeta ciklusok medián száma 3-6, az összes kezelési karban) vizsgálatok neoadjuváns kezelési periódusából és az APHINITY (a Perjeta ciklusok medián száma 18) vizsgálat kezelési periódusából származó összesített adatokat tartalmazza.

*Halálos kimenetelű mellékhatásokat jelentettek.

**A teljes kezelési periódusra vonatkozóan, mind a négy vizsgálatban. A balkamrai diszfunkció és a pangásos szívelégtelenség előfordulási gyakorisága az egyes vizsgálatokban jelentett MedDRA által preferált szervrendszer szerinti megnevezésnél található.

° Túlérzékenység/anafilaxiás reakció alatt tünetek egy csoportja értendő.

°° Az infúziós reakció több különböző, az infúziót követően bizonyos időn belül fellépő eseményt foglal magában, lásd Kiválasztott mellékhatások leírása fejezetet alább.

† A forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Bal kamrai diszfunkció (LVD)

A pivotális CLEOPATRA vizsgálatban metasztatikus emlőkarcinóiban az LVD előfordulása magasabb volt a placebóval kezelt csoportban mint a Perjeta-val kezelt csoportban (8,6% illetve 6,6%). A tünetekkel járó LVD előfordulási gyakorisága szintén alacsonyabb volt a Perjeta-val kezelt csoportban (1,8 % a placebóval kezelt csoportban, míg 1,5% a Perjeta-val kezelt csoportban) (lásd 4.4 pont).

A neoadjuváns NEOSPHERE vizsgálatban, amelyben a betegek 4 ciklus Perjeta-t kaptak neoadjuváns kezelésként, LVD előfordulása (a teljes kezelési periódusban) magasabb volt a Perjeta, trasztuzumab és docetaxel kezelési csoportban (7,5%), mint a trasztuzumab és docetaxel kezelési csoportban (1,9%). A Perjeta-trasztuzumab kezelési csoportban tünetekkel járó LVD egy esetben fordult elő.

A neoadjuváns TRYPHAENA vizsgálatban az LVD előfordulása (a teljes kezelési periódusban) 8,3% volt abban a csoportban, amely Perjeta plusz trasztuzumab és FEC (5-fluorouracil, epirubicin, ciklofoszfamid) , majd Perjeta plusz trasztuzumab és docetaxel kezelésben részesült; 9,3% volt a FEC kezelést követően a Perjeta plusz trasztuzumab és docetaxel kezelésben részesülő csoportban; és 6,6% volt a TCH (docetaxel, karboplatin, trasztuzumab)-val kombinált Perjeta-kezelésben részesülő csoportban. A tünetekkel járó LVD (pangásos szívelégtelenség) előfordulása 1,3% volt a FEC kezelést követően a Perjeta plusz trasztuzumab és docetaxel kezelésben részesülő csoportban (kivéve egy beteget, akinél tünetekkel járó LVD jelentkezett a FEC kezelés alatt, a Perjeta plusz trasztuzumab és docetaxel kezelést megelőzően), és szintén 1,3% volt a TCH-val kombinált Perjeta-kezelésben részesülő csoportban. Nem fordult elő tünetekkel járó LVD abban a csoportban, amely Perjeta plusz trasztuzumab és FEC, majd Perjeta plusz trasztuzumab- és docetaxel-kezelésben részesült.

A BERENICE vizsgálat neoadjuváns periódusában a NYHA [New York Heart Association] szerinti osztályozás III/IV. stádiumú tünetekkel járó LVD (pangásos szívelégtelenség a NCI-CTCAE v.4 szerint) incidenciája 1,5% volt abban a csoportban, amelyben a betegek „dose dense (sűrített adagolású)” doxorubicin és ciklofoszfamid (AC), majd Perjeta plusz trasztuzumab- és

paklitaxel-kezelésben részesültek, és nem fordult elő (0%) tünetekkel járó LVD abban a csoportban, amelyben a betegek FEC kezelést követően Perjeta-t kaptak trasztuzumabbal és docetaxellel kombinálva. A tünetekkel járó LVD előfordulása (csökkent bal kamrai ejekciós frakció a NCI-CTCAE v.4 szerint) 7% volt a „dose dense AC”, majd azt követően Perjeta plusz trasztuzumab és paklitaxel kezelésben részesülő csoportban és 3,5% volt a FEC kezelést követő Perjeta plusz trasztuzumab és docetaxel kezelésben részesülő csoportban.

Az APHINITY vizsgálatban az olyan tünetekkel járó szívelégtelenség (NYHA III. vagy IV. stádium) előfordulási gyakorisága kevesebb mint 1% volt, amely során az LVEF 50%-nál alacsonyabb értékre, és a kiindulási LVEF-értékhez képest legalább 10 százalékponttal csökkent (a Perjeta-kezelésben részesülő betegek 0,6%-a, illetve a placebo-kezelésben részesülő betegek 0,3%-a). Azoknál a betegeknél, akiknél tünetekkel járó szívelégtelenséget tapasztaltak, a Perjeta-kezelésben részesülő betegek 46,7%-ánál és a placebóval kezelt betegek 57,1%-ánál rendeződött az LVEF-érték (két egymást követő 50% feletti LVEF-érték méréssel meghatározva). Az események többségét az antraciklinnel kezelt betegeknél jelentették. Az LVEF-érték olyan tünetmentes vagy enyhe tünetekkel (NYHA II. stádium) járó, 50%-nál alacsonyabb értékre történő csökkenését, amely során az LVEF-érték a kiindulási értékhez képest legalább 10 százalékponttal csökkent, a Perjeta-kezelésben részesülő betegek 2,7%-ánál és a placebóval kezelt betegek 2,8%-ánál jelentették, akik közül a Perjeta-val kezelt betegek 79,7%-ánál és a placebóval kezelt betegek 80,6%-ánál rendeződött az LVEF-érték az adatzárás befejezéséig.

Infúziós reakciók

A pivotális klinikai vizsgálatokban infúziós reakcióként jelentettek minden olyan eseményt, amelyet túlérzékenységgént, anafilaxiás reakcióként, akut infúziós reakcióként vagy citokin felszabadulási szindrómaként írtak le és az infúzió beadása alatt vagy az infúzió beadásának napján lépett fel. A pivotális CLEOPATRA vizsgálatban a Perjeta első adagját a trasztuzumab és docetaxel beadása előtti napon adták, hogy meg tudják határozni a Perjeta-val összefüggő reakciókat. Az első napon, amikor még csak a Perjeta került beadásra, az infúziós reakciók (amiből a legtöbb enyhe vagy közepesen súlyos volt) előfordulási gyakorisága összesen 9,8% volt a placebóval kezelt csoportban és 13,2% a Perjeta-val kezelt csoportban. A leggyakoribb infúziós reakció ($\geq 1,0\%$) a Perjeta-val kezelt csoportban a láz, hidegrázás, fáradtság, fejfájás, asthenia, túlérzékenység és hányás volt.

A második ciklusban, amikor mindegyik gyógyszert ugyanazon a napon adták be, a leggyakoribb infúziós reakció ($\geq 1,0\%$) a Perjeta-val kezelt csoportban a fáradékonyság, dysgeusia, gyógyszer-túlérzékenység, myalgia és a hányás volt (lásd 4.4 pont).

A neoadjuváns és adjuváns klinikai vizsgálatokban a Perjeta-t az összes ciklusban ugyanazon a napon adták be, mint a többi vizsgálati készítményt. Infúziós reakciók a betegek 18,6% - 25,0%-nál fordultak elő a Perjeta (trasztuzumabbal és kemoterápiával kombinációban) beadásának első napján. Az események típusai és súlyossági fokozatai konzisztensek voltak a CLEOPATRA vizsgálat azon ciklusaiban tapasztaltakkal, amelyekben a Perjeta-t a trasztuzumabbal és docetaxellel megegyező napon adták, és a legtöbb reakció enyhe vagy közepes súlyossági fokozatú volt.

Túlérzékenységi reakciók/ anafilaxia

A metasztatikus emlőkarcinómás betegeken végzett pivotális CLEOPATRA vizsgálatban a vizsgálók által jelentett túlérzékenységi /anafilaxiás események általános gyakorisága a teljes kezelési periódus alatt összesen 9,3% volt a placebóval kezelt csoportban, és 11,3% a Perjeta-val kezelt csoportban, amelyek közül 2,5%, és 2,0% volt NCI-CTCAE 3-4-es fokozatú. A placebóval kezelt csoportban összesen 2 betegnél, a Perjeta-val kezelt csoportban 4 betegnél fordult elő vizsgáló által anafilaxiásként minősített esemény (lásd 4.4 pont).

Összességében a túlérzékenységi reakciók enyhék vagy közepesen súlyosak voltak és a kezelést követően megszűntek. A vizsgálati kezelés módosítása alapján a legtöbb reakciót a docetaxel-infúzió következményeként értékelték.

A neoadjuváns és adjuváns klinikai vizsgálatokban a túlérzékenységgel/anafilaxiával kapcsolatos események konzisztensek voltak a CLEOPATRA vizsgálatban tapasztaltakkal. A NEOSPHERE vizsgálatban a Perjeta-val és docetaxellel kezelt csoportban két betegnél lépett fel anafilaxia. A

TRYPHAENA és az APHINITY vizsgálatban is a túlérzékenység/anafilaxia előfordulásának teljes gyakorisága a Perjeta-val és TCH-val kezelt csoportban volt a legmagasabb (13,2% és 7,6% sorrendben), amelyből az események 2,6%-a és 1,3%-a sorrendben a NCI-CTCAE v.3 szerint 3-4-es fokozatú volt.

Lázás neutropenia

A pivotális CLEOPATRA vizsgálatban mindkét kezelési csoportban a legtöbb betegnél előfordult legalább egy leukopeniás esemény (a Perjeta-val kezelt csoportban a betegek 63,0%-ánál, a placebóval kezelt csoportban a betegek 58,3%-ánál), amely döntően neutropenia (lásd 4.4 pont) volt. Lázás neutropenia a Perjeta-val kezelt csoportban a betegek 13,7%-ánál fordult elő, a placebóval kezelt csoportban a betegek 7,6%-ánál. Mindkét kezelési csoportban a lázas neutropeniában szenvedő betegek aránya a kezelés első ciklusában volt a legnagyobb, majd azt követően folyamatosan csökkent. Mindkét kezelési csoportban a lázas neutropenia incidenciája nagyobb volt az ázsiai betegek körében, más etnikumú, és más földrajzi régiókból származó betegekkel összehasonlítva. Az ázsiai betegek között a lázas neutropenia incidenciája nagyobb volt a Perjeta-val kezelt csoportban (25,8%), mint a placebóval kezelt csoportban (11,3%).

A NEOSPHERE vizsgálatban a neoadjuváns Perjeta plusz trasztuzumab és docetaxel-kezelésben részesülő betegek 8,4%-ánál, míg a trasztuzumabbal és docetaxellel kezelt betegek 7,5%-ánál tapasztaltak lázas neutropeniát. A TRYPHAENA vizsgálatban a lázas neutropenia a betegek 17,1%-ánál fordult elő a neoadjuváns Perjeta plusz TCH kezelés során, és 9,3%-nál a FEC kezelést követően neoadjuváns Perjeta-val, trasztuzumabbal és docetaxellel kezelt betegeknél. A TRYPHAENA vizsgálatban a lázas neutropenia gyakorisága magasabb volt azoknál a betegeknél, akiket 6 ciklus Perjeta-val kezeltek, összehasonlítva a 3 ciklus Perjeta-kezelésben részesülő betegekkal, a kombinációban alkalmazott kemoterápiától függetlenül. A CLEOPATRA vizsgálatban tapasztaltakhoz hasonlóan mindkét neoadjuváns vizsgálatban a neutropenia és a lázas neutropenia magasabb incidenciáját figyelték meg az ázsiai betegek körében, mint más betegeknél. A NEOSPHERE vizsgálatban a neoadjuváns Perjeta plusz trasztuzumab és docetaxel kezelésben részesülő ázsiai betegek 8,3%-ánál, míg a neoadjuváns trasztuzumabbal és docetaxellel kezelt ázsiai betegek 4,0%-ánál tapasztaltak lázas neutropeniát.

Az APHINITY vizsgálatban a lázas neutropenia a Perjeta-kezelésben részesült betegek 12,1%-ánál és a placebóval kezelt betegek 11,1%-ánál fordult elő. A CLEOPATRA, a TRYPHAENA és a NEOSPHERE vizsgálatokhoz hasonlóan az APHINITY vizsgálatban is gyakoribb volt a lázas neutropenia előfordulása a Perjeta-val kezelt ázsiai betegeknél, mint az egyéb rasszoknál (a Perjeta-kezelésben részesülő betegeknél 15,9% és a placebóval kezelt betegeknél 9,9%).

Hasmenés

A metasztatikus emlőkarcinómás betegeken végzett pivotális CLEOPATRA vizsgálatban a hasmenés a Perjeta-val kezelt betegek 68,4%-ánál, a placebóval kezelt betegek 48,7%-ánál fordult elő (lásd 4.4 pont). A legtöbb esemény enyhe vagy közepesen súlyos volt és a kezelés első néhány ciklusában fordult elő. Az NCI-CTCAE 3-4-es fokozatú hasmenés incidenciája 9,3% volt a Perjeta-val kezelt csoportban és 5,1% a placebóval kezelt csoportban. A leghosszabb epizód medián időtartama 18 nap volt a Perjeta-val kezelt csoportban és 8 nap a placebóval kezelt csoportban. A hasmenéses események jól kezelhetőek voltak a hasmenés ellenes szerek proaktív adásával.

A NEOSPHERE vizsgálatban a neoadjuváns Perjeta plusz trasztuzumab és docetaxel-kezelésben részesülő betegek 45,8%-ánál, míg a trasztuzumabbal és docetaxellel kezelt betegek 33,6%-ánál fordult elő hasmenés. A TRYPHAENA vizsgálatban a neoadjuváns Perjeta plusz TCH kezelés során a betegek 72,3%-ánál fordult elő hasmenés, míg ez az arány a FEC kezelést követően neoadjuváns Perjeta plusz trasztuzumab és docetaxel-kezelésben részesülő csoportban 61,4% volt. Mindkét vizsgálatban a legtöbb reakció súlyossága enyhe vagy közepes fokú volt.

Az APHINITY vizsgálatban a Perjeta kezelési karon magasabb (71,2%) volt a hasmenés előfordulási gyakorisága, mint a placebo-karon (45,2%). 3. súlyossági fokozatú vagy annál súlyosabb hasmenést a Perjeta-karon lévő betegek 9,8%-ánál, míg a placebo-karon lévő betegek 3,7%-ánál jelentettek. A jelentett esetek többsége 1. vagy 2. súlyossági fokozatú volt. A hasmenéses esetek legmagasabb

előfordulási gyakoriságát (valamennyi súlyossági fokozatra vonatkozóan) a célzott terápia + taxán kemoterápia kezelési periódusban jelentették (a Perjeta karon lévő betegek 61,4%-ánál versus a placebóval kezelt betegek 33,8%-ánál). A kemoterápia befejezése után a hasmenés előfordulási gyakorisága sokkal alacsonyabb volt; a Perjeta karon lévő betegek 18,1%-a volt érintett szemben a placebo karon lévő betegek 9,2%-ával a kemoterápia utáni célzott terápia időszakában.

Bőrkiütés

A metasztatikus emlőkarcinómás betegeken végzett pivotális CLEOPATRA vizsgálatban a bőrkiütés a Perjeta-val kezelt betegek 51,7%-ánál és a placebóval kezelt betegek 38,9%-ánál fordult elő. A legtöbb esemény súlyossága 1-es vagy 2-es fokozatú volt, az első két ciklusban fordult elő és jól reagált a hagyományos kezelésekre, pl. helyi vagy orális acne-ellenes kezelésre.

A NEOSPHERE vizsgálatban a neoadjuváns Perjeta plusz trasztuzumab és docetaxel-kezelésben részesülő betegek 40,2%-ánál, míg a trasztuzumabbal és docetaxellel kezelt betegek 29,0%-ánál fordult elő bőrkiütés. A TRYPHAENA vizsgálatban a betegek 36,8%-ánál fordult elő bőrkiütés a neoadjuváns Perjeta plusz TCH kezelés során, míg a FEC kezelést követően neoadjuváns Perjeta-val, trasztuzumabbal és docetaxellel kezelt betegek 20,0%-ánál. A kiütés gyakorisága magasabb volt a 6 ciklus Perjeta-val kezelt, mint a 3 ciklus Perjeta-val kezelt betegeknél, az alkalmazott kemoterápiától függetlenül.

Az APHINITY vizsgálatban a bőrkiütés a Perjeta-karon lévő betegek 25,8%-nál, a placebo karon lévő betegek 20,3%-nál fordult elő. A bőrkiütés eseteinek többsége 1-es vagy 2-es súlyossági fokozatú volt.

Laboratóriumi eltérések

A metasztatikus emlőkarcinómás betegeken végzett pivotális CLEOPATRA vizsgálatban az NCI-CTCAE v.3 3-4-es fokozatú neutropenia incidenciája kiegyenlített volt a két kezelési csoportban (86,3% a Perjeta-val kezelt csoportban és 86,6% a placebóval kezelt csoportban, amelyből egyenként 60,7% és 64,8% 4-es fokozatú neutropénia volt).

A NEOSPHERE vizsgálatban az NCI-CTCAE v.3 3-4-es fokozatú neutropenia incidenciája 74,5% volt a neoadjuváns Perjeta plusz trasztuzumab és docetaxel-kezelésben részesülő betegeknél, míg 84,5% volt a trasztuzumabbal és docetaxellel kezelt betegeknél, beleértve a 4-es fokozatú neutropeniát, melynek gyakorisága rendre 50,9% és 60,2% volt. A TRYPHAENA vizsgálatban az NCI-CTCAE v.3 3-4-es fokozatú neutropenia incidenciája 85,3% volt a neoadjuváns Perjeta plusz TCH kezelés során, míg 77,0% volt a FEC kezelést követően neoadjuváns Perjeta-val, trasztuzumabbal és docetaxellel kezelt betegeknél, beleértve a 4-es fokozatú neutropeniát, melynek gyakorisága rendre 66,7% és 59,5% volt.

Az APHINITY vizsgálatban az NCI-CTCAE v.4 3-4-es fokozatú neutropenia előfordulási gyakorisága 40,6% volt a Perjeta-val, trasztuzumabbal és kemoterápiával kezelt betegeknél, míg 39,1% volt a placebóval, trasztuzumabbal és kemoterápiával kezelt betegeknél, beleértve a 4. súlyossági fokozatú neutropenia előfordulási gyakoriságát, amely 28,3% illetve 26,5% volt sorrendben.

Idősek

A következő mellékhatások (minden fokozat) előfordulása legalább 5%-kal magasabb volt a 65 éves vagy annál idősebb betegeknél, mint a 65 évesnél fiatalabbaknál: csökkent étvágy, anaemia, testtömeg-csökkenés, asthenia, disgeusia, perifériás neuropathia, hypomagnesemia és hasmenés. Korlátozott adatok állnak rendelkezésre a 75 évesnél idősebb betegekre vonatkozóan.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A pertuzumab maximális tolerálható adagját nem állapították meg. Klinikai vizsgálatokban nem vizsgáltak 25 mg/kg-nál (1727 mg) nagyobb egyszeri adagokat.

Túladagolás esetén a beteget szoros megfigyelés alatt kell tartani a mellékhatások miatt és szükség esetén megfelelő tüneti kezelést kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, monoclonalis antitestek, ATC kód: L01XC13

Hatásmechanizmus

A pertuzumab egy rekombináns humanizált monoklonális antitest, amely specifikusan a humán epidermális növekedési faktor receptor 2 fehérje (HER2) extracelluláris dimerizációs domain-jéhez (szub-domain II) kötődik, és ezáltal megakadályozza a HER2 ligand-függő heterodimerizációját más HER családtagokkal, mint pl. EGFR, HER3 és HER4. Ennek eredményeképpen a pertuzumab gátolja a ligand által indukált két fő útvonalat (mitogén-aktivált protein [MAP] kináz és foszfoinozítid 3-kináz [PI3K]) magában foglaló intracelluláris jeltovábbítást. Ezen jeltovábbító útvonalak gátlása a sejtnövekedés megállításához és apoptózishoz vezet. Továbbá, a pertuzumab az antitest-függő sejt-közvetítette citotoxicitást (ADCC) is fokozza.

A pertuzumab önmagában is gátolta a humán tumorsejtek proliferációját, de a pertuzumab és trastuzumab kombináció szignifikánsan növelte az antitumor aktivitást a fokozott HER2-expressziót mutató xenograft modellekben.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

HER2-pozitív emlőkarcinómában a Perjeta hatásosságát egy randomizált, fázis III vizsgálat; egy egykarú fázis II metasztatikus emlőkarcinómában végzett vizsgálat; valamint két, randomizált, neoadjuváns, korai emlőkarcinómában végzett fázis II vizsgálat (egyik kontrollált); egy nem randomizált neoadjuváns fázis II vizsgálat; és egy, az adjuváns kezelésben végzett randomizált fázis III vizsgálat igazolta.

A HER2 fokozott expressziója volt kimutatható egy központi laboratóriumban, definíció szerint 3+ intenzitású, immunhisztokémiai (IHC) vagy $\geq 2,0$ amplifikációs arányú ISH (in situ hibridizáció) módszerrel mérve.

Metasztatikus emlőkarcinóma

Perjeta trastuzumabbal és docetaxellel kombinálva

A CLEOPATRA (WO20698) egy multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollált, fázis III klinikai vizsgálat, amelyben 808 HER2-pozitív metasztatikus vagy lokálisan kiújuló inoperábilis emlőkarcinómában szenvedő beteg vett részt. Klinikailag jelentős cardialis rizikófaktorú betegeket nem választottak be a vizsgálatba (lásd 4.4 pont). Az agyi metasztázisban szenvedő betegek vizsgálatból történő kizárása miatt nincs adat a Perjeta agyi metasztázisra kifejtett hatásáról. Inoperábilis, lokálisan kiújuló emlőkarcinómában szenvedő betegekre vonatkozóan nagyon korlátozott számú adat áll rendelkezésre. A betegeket 1:1 arányban randomizálták placebo + trastuzumab + docetaxel vagy Perjeta + trastuzumab + docetaxel-kezelésre.

A Perjeta-t és trasztuzumabot a szokásos adagokban 3-hetente adták. A betegek mindaddig kapták a Perjeta-t és a trasztuzumabot, amíg betegség progressziója be nem következett, a belegegyezést nem vonták vissza, vagy nem alakult ki elfogadhatatlan toxicitás. A docetaxel kezdő adagja intravénás infúzióban 75 mg/m² volt, háromhetente, legalább 6 cikluson keresztül. A vizsgáló döntése alapján a docetaxel adagját fel lehetett emelni 100 mg/m²-ig, amennyiben az első adagot a beteg jól tolerálta.

A vizsgálat elsődleges végpontja egy független ellenőrző bizottság (IRF) által megállapított progressziómentes túlélés (PFS) volt, amelyet a következők szerint definiáltak: a randomizáció napjától a betegség progressziójáig vagy (bármilyen ok miatt bekövetkezett) elhalálozásig eltelt idő, ha a halál a legutolsó tumorértékelést követő 18 héten belül következett be. A másodlagos hatásossági végpontok a teljes túlélés (OS), a progressziómentes túlélés (vizsgálók által értékelt), az objektív válaszarány (ORR), a válasz időtartama, és a FACT B életminőség-kérdőív szerinti, a tünetek progressziójáig eltelt idő voltak.

Mindkét kezelési csoportban a betegek kb. fele hormonreceptor-pozitív volt (ösztrogén-receptor (ER) pozitív és/vagy progesteron-receptor (PgR) pozitív) és mindkét kezelési csoportban a betegek kb. fele részesült korábban adjuváns vagy neoadjuváns kezelésben. A legtöbb beteg ezek közül korábban antraciklin-kezelést kapott és az összes beteg 11%-a kapott korábban trasztuzumabot. Mindkét kezelési csoportban összesen a betegek 43%-a kapott korábban sugárkezelést. A betegeknél a medián LVEF kiinduláskor 65,0% volt (50% és 88% közötti tartományban) mindkét csoportban.

A CLEOPATRA vizsgálat hatásossági eredményeinek összefoglalása a 3. táblázatban található. Az IRF által megállapított PFS statisztikailag szignifikánsan nagyobb mértékű növekedést mutatott a Perjeta-kezelési csoportban, mint a placeboval kezelt csoportban. A vizsgáló által megállapított PFS eredmények hasonlóak voltak az IRF által megállapított PFS eredményekhez.

3. táblázat: A CLEOPATRA vizsgálat hatásossági eredményeinek összefoglalása

Paraméter	Placebo + trasztuzumab + docetaxel n=406	Perjeta + trasztuzumab + docetaxel n=402	Relatív hazárd (HR) (95% CI)	p-érték
Progressziómentes túlélés (független vizsgálat) – elsődleges végpont*				
eseményt mutató betegek száma	242 (59%)	191 (47,5%)	0,62	<0,0001
Medián hónapok	12,4	18,5	[0,51; 0,75]	
Teljes túlélés – másodlagos végpont**				
eseményt mutató betegek száma*	221 (54,4%)	168 (41,8%)	0,68	0,0002
Medián hónapok	40,8	56,5	[0,56; 0,84]	
Objektív válaszarány (ORR)[^] -másodlagos végpont				
mérhető betegséggel rendelkező betegek száma	336	343	ORR közti különbség: 10,8% [4,2; 17,5]	0,0011
Reszponderek*** 95% CI az objektív válaszarányra	233 (69,3%) [64,1; 74,2]	275 (80,2%) [75,6; 84,3]		
Teljes válasz (CR)	14 (4,2%)	19 (5,5%)		
Részleges válasz (PR)	219 (65,2%)	256 (74,6%)		
Stabil betegség (SD)	70 (20,8%)	50 (14,6%)		
Progresszív betegség (PD)	28 (8,3%)	13 (3,8%)		
A válasz időtartama[†] ^				
n=	233	275		
Medián idő (hét)	54,1	87,6		
95% CI a mediánra	[46; 64]	[71; 106]		

*Elsődleges progressziómentes túlélés elemzés, az adatbázis zárásának időpontja: 2011 május 13.

** Eseményvezérelt végső teljes túlélés analízis, az adatbázis zárásának időpontja: 2014 február 11.

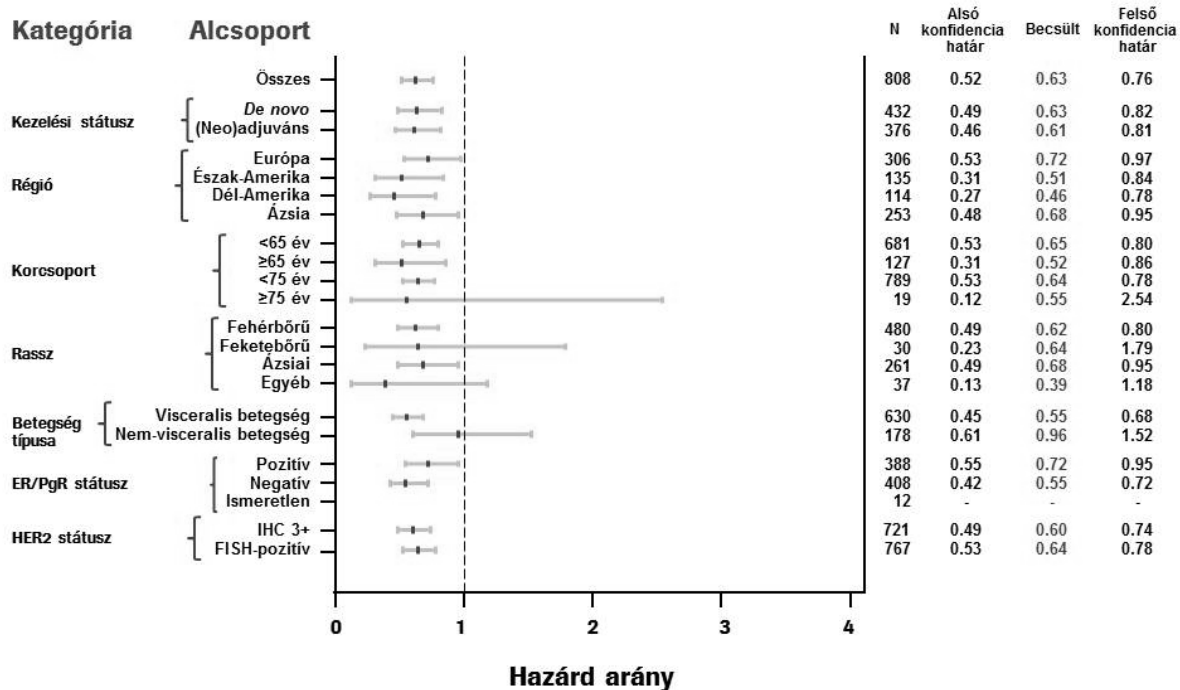
*** *Legjobb (RECIST szerint meghatározott CR vagy PR) választ mutató betegek

† A legjobb választ (CR vagy PR) mutató betegeknél értékelték

^ Az objektív válaszarány és a válasz időtartama az IRF által elemzett tumor-értékeléseken alapul

Az eredmények konzisztensek voltak a különböző, előre meghatározott alcsoportokban, beleértve a földrajzi hely, illetve korábbi adjuváns/neoadjuváns kezelés vagy de novo metasztatikus emlőkarcinóma stratifikációs faktorok alapján létrehozott alcsoportokat (lásd 1. ábra). Egy post hoc feltáró analízis azt mutatta, hogy az IRF által meghatározott PFS érték relatív hazárdja 0,62 (95% CI 0,35; 1,07) volt azoknál a betegeknél, akik kaptak korábban trasztuzumabot (n=88), ill. 0,60 (95% CI 0,43; 0,83) volt azoknál, akiknek a korábbi kezelése nem tartalmazott trasztuzumabot (n=288).

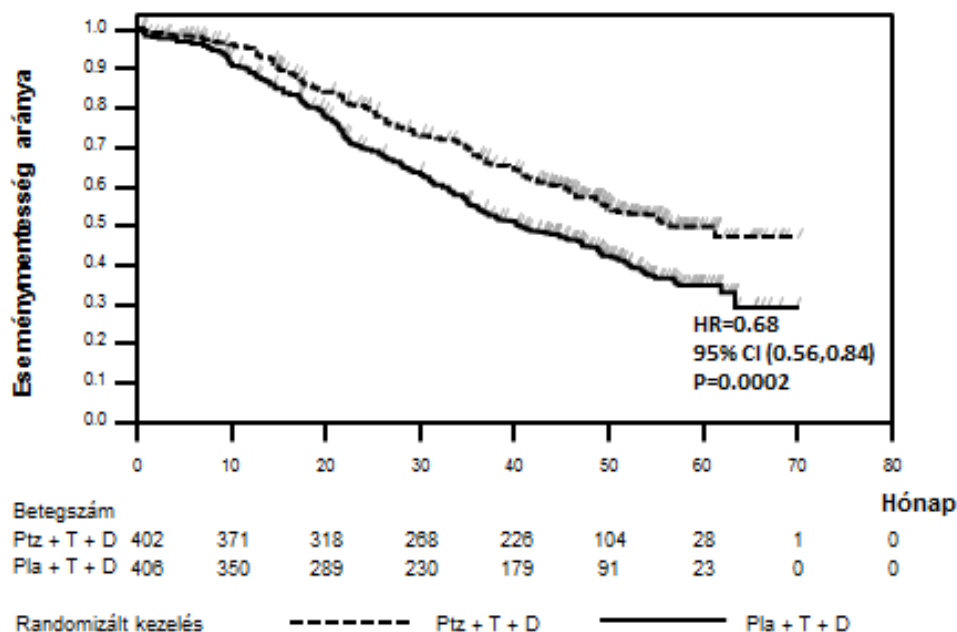
1. ábra IRF által megállapított PFS a betegek alcsoportjai szerint



389 beteg halála után végezték el az eseményvezérelt végső teljes túlélés elemzést (221-en a placebóval kezelt csoportban, 168-an a Perjeta-val kezelt csoportban voltak). A statisztikailag szignifikáns teljes túlélési előny a Perjeta-val kezelt csoport javára volt kimutatható (HR 0,68, logrank próba $p = 0,0002$), amelyet korábban egy – 1 évvel az elsődleges elemzés után végzett – időközi teljes túlélés elemzés során már megfigyeltek. A halálozásig eltelt medián időtartam 40,8 hónap volt a placebóval kezelt csoportban és 56,5 hónap volt a Perjeta-val kezelt csoportban. (lásd 3. táblázat, 2. ábra).

A vizsgálat végén, 515 beteg halála után (280 beteg a placebóval kezelt csoportban és 235 beteg a Perjetával kezelt csoportban) végezték el a teljes túlélés leíró elemzését, amely statisztikailag szignifikáns teljes túlélési előnyt mutatott a Perjetával kezelt csoport javára az idő előrehaladtával, 99 hónapos medián utánkövetés után (HR 0,69, $p < 0,0001$ log-rank teszt, a halál bekövetkezéséig eltelt median idő 40,8 hónap [placebo-kezelésben részesülő csoport] versus 57,1 hónap [Perjeta-kezelésben részesülő csoport]). A túlélés landmark becslése 8 évnél, 37% a Perjetával kezelt és 23% a placebóval kezelt csoportban.

2. ábra Az eseményvezérelt teljes túlélés Kaplan-Meier görbéje



HR=relatív hazard, CI=konfidencia intervallum, Pla=placebo, Ptz=pertuzumab (Perjeta), T=trasztuzumab (Herceptin), D=docetaxel

Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a két kezelési csoport között az egészségi állapottal összefüggő életminőség vonatkozásában, amelyet a FACT-B TOI-PFB pontszámok alapján értékelték.

További támogató klinikai vizsgálati adatok

BO17929 – egykarú vizsgálat metasztatikus emlőkarcinómában

A BO17929 II. fázisú, egykarú, nem-randomizált vizsgálatban olyan metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő betegek vettek részt, akiknél a trasztuzumab-kezelés alatt a tumor progrediált. A Perjeta és trasztuzumab-kezelés 24,2%-os válaszarányt eredményezett és a betegek további 25,8%-ában tapasztalták, hogy a betegség legalább 6 hónapig stabilizálódott, ami azt mutatja, hogy a Perjeta hatékony trasztuzumab-kezelést követő progresszió esetén.

Korai emlőkarcinóma

Neoadjuváns kezelés

Neoadjuváns kezelésben a lokálisan előrehaladott és gyulladásszerű emlőkarcinóma a hormon-receptor státusztól függetlenül magas kockázatúnak minősül. Korai stádiumú emlőkarcinómában a tumor méretét, gradinget, hormon-receptor státuszát és a nyirokcsomó metasztázisokat kell figyelembe venni a kockázatértékelés során.

Az emlőkarcinóma neoadjuváns kezelésének indikációja azon alapul, hogy a patológiai komplett válaszarány emelkedése igazolható és tendencia mutatkozik a betegségmentes túlélés emelkedésében, ugyanakkor nem állapítható meg, illetve nem mérhető pontosan az előny az olyan hosszú távú következmények vonatkozásában, mint a teljes túlélés vagy a betegségmentes túlélés.

NEOSPHERE (WO20697)

A NEOSPHERE egy II. fázisú, multicentrikus, multinacionális randomizált, kontrollos Perjeta-vizsgálat, amelyben 417 olyan újonnan diagnosztizált, korai, gyulladós vagy lokálisan előrehaladott HER2-pozitív emlőkarcinómában (T2-4d; primer tumor átmérője > 2cm) szenvedő fenőtt nőbeteg vett részt, aki korábban nem kapott trastuzumab-kezelést, kemoterápiát vagy sugárkezelést. A vizsgálatból kizárták a metasztázisos betegségben, a mindkét oldali emlőkarcinómában, és a klinikailag jelentős kockázatú szívbetegségben szenvedő betegeket (lásd 4.4 pont) vagy akinél az LVEF értéke 55%-nál alacsonyabb volt. A betegek többsége 65 évesnél fiatalabb volt.

A műtét előtt a betegek randomizációt követően az alábbi neoadjuváns kezelések közül az egyiket kapták 4 cikluson keresztül:

- Trasztuzumab plusz docetaxel
- Perjeta plusz trastuzumab és docetaxel
- Perjeta plusz trastuzumab
- Perjeta plusz docetaxel.

A randomizációt az emlőkarcinóma típusa (operábilis, lokálisan előrehaladott vagy gyulladós) és az ER vagy PgR pozitívítás szerint stratifikálták.

A pertuzumabot intravénásan adták, a kezdő adag 840 mg volt, majd háromhetente 420 mg-ot adtak. A trastuzumabot intravénásan adták, a kezdő adag 8 mg/ttkg volt, majd háromhetente 6 mg/ttkg-ot adtak. A docetaxelt intravénásan adták, a kezdő adag 75 mg/m² volt, majd háromhetente 75 mg/m²-t vagy 100 mg/m²-t (ha tolerálható volt) adtak. A műtét után minden beteg kapott 3 ciklus 5-fluorouracil (600 mg/m²), epirubicin (90 mg/m²), ciklofoszfamid (600 mg/m²) (FEC) kezelést, amelyet intravénásan háromhetente adtak, valamint háromhetente intravénásan adagolt trastuzumabot az egy éves kezelés befejezéséig. Azok a betegek, akik a műtét előtt csak Perjeta plusz trastuzumab kezelésben részesültek, a műtét után mind FEC, mind docetaxel kezelést is kaptak.

A vizsgálat elsődleges végpontja az emlőben észlelt patológiai teljes válaszarány (pCR) volt (ypT0/is). Másodlagos hatásossági végpont volt a klinikai válaszarány, az emlőmegtartó műtét aránya (csak a T2-3 daganatoknál), a betegségmentes túlélés (DFS) és a progressziómentes túlélés (PFS). Ezen túlmenően a vizsgált pCR arányok közé tartozott a nyirokcsomó státusz (ypT0/isN0 és ypT0N0) is.

A demográfiai tulajdonságok jól kiegyensúlyozottak voltak (medián életkor 49-50 év, a többség fehér bőrű (71%) volt), és az összes beteg nő volt. Összesen a betegek 7%-ának volt gyulladós, 32%-ának lokálisan előrehaladott és 61%-ának operábilis emlőkarcinómája. Mindegyik kezelési csoportban a betegek kb. felének volt hormonreceptor-pozitív betegsége (igazolt ER pozitívítás és/vagy PgR pozitívítás).

A hatásossági eredményeket a 4. táblázat mutatja. A Perjeta plusz trastuzumab és docetaxel-kezelésben részesülő betegeknél a pCR arány (ypT0/is) statisztikailag szignifikáns javulását észlelték, a trastuzumab és docetaxel-kezelésben részesülő betegekhez képest (45,8% vs. 29,0%, p-érték = 0,0141). Az eredmények konzisztensek voltak, függetlenül a pCR definíciójától. A pCR arányban megmutatkozó különbség valószínűleg megnyilvánul a betegség hosszútávú kimenetelében észlelhető klinikailag jelentős különbségben, amelyet a PFS (HR 0,69; 95% CI 0,34, 1,40) és DFS adatokban (HR 0,60; 95% CI 0,28, 1,27) mutatkozó pozitív tendenciák is alátámasztanak.

A pCR arányok, valamint a Perjeta előnyének mértéke (Perjeta plusz trastuzumab és docetaxel szemben a trastuzumabbal és docetaxellel kezelt betegekkal) alacsonyabb volt a betegek azon alcsoportjában, akiknek tumora hormonreceptor-pozitív volt (6%-os különbség az emlő pCR-ban), szemben a hormonreceptor- negatív tumoros betegekkal (26,4%-os különbség az emlő pCR-ban). Az operábilis és lokálisan előrehaladott betegségben szenvedő betegeket összehasonlítva a pCR arányok hasonlóak voltak. Túl kevés gyulladós emlőkarcinómában szenvedő beteg volt bevonva ahhoz, hogy

határozott következtetéseket lehessen levonni, de a pCR arány magasabb volt a Perjeta plusz trastuzumab és docetaxel-kezelésben részesülő betegeknél.

TRYPHAENA (BO22280)

A TRYPHAENA egy multicentrikus, randomizált, II. fázisú klinikai vizsgálat, amelyben 225 olyan HER2 pozitív, lokálisan előrehaladott, operábilis vagy gyulladós (T2-4d; primer tumor átmérője > 2cm) emlőkarcinómában szenvedő felnőtt nőbeteg vett részt, akik előzetesen nem kaptak trastuzumabot, kemoterápiát vagy sugárkezelést. A vizsgálatból kizárták a metasztázisos betegségben, a kétoldali emlőkarcinómában, a klinikailag jelentős kockázatú szívbetegségben szenvedő betegeket (lásd 4.4 pont) vagy akinél az LVEF érték 55%-nál alacsonyabb volt. A betegek többsége 65 évesnél fiatalabb volt. Műtét előtt a betegek randomizációt követően az alábbi három neoadjuváns kezelés közül az egyiket kapták:

- 3 ciklus FEC, majd 3 ciklus docetaxel, mindkettő egyidejűleg Perjeta-val és trastuzumabbal kombinálva
- 3 ciklus FEC önmagában, majd 3 ciklus docetaxel, egyidejűleg Perjeta-val és trastuzumabbal kombinálva
- 6 ciklus TCH Perjeta-val kombinálva.

A randomizációt az emlőkarcinóma típusa (operábilis, lokálisan előrehaladott vagy gyulladós) és az ER és/vagy PgR pozitivitás szerint stratifikálták.

A pertuzumabot intravénásan adták, kezdő adagja 840 mg volt, majd háromhetente 420 mg-ot adtak. A trastuzumabot intravénásan adták, kezdő adagja 8 mg/ttkg volt, majd háromhetente 6 mg/ttkg-ot adtak. A FEC kezelést (5-fluorouracil [500 mg/m²], epirubicin [100 mg/m²], ciklofoszfamid [600 mg/m²]) intravénásan háromhetente adták 3 cikluson keresztül. A docetaxelt intravénásan adták, kezdő adagja 75 mg/m² volt háromhetente, majd amennyiben a kezdő dózist a beteg jól tolerálta, a vizsgáló belátása szerint az adagot 100 mg/m²-re emelhette. Azonban a TCH-val kombinált Perjeta-kezelésben részesülő betegcsoportban a docetaxelt intravénásan 75 mg/m² adagban adták (az adag emelése nem volt engedélyezett), valamint háromhetente karboplatint (AUC 6) adták intravénásan. A műtét után minden beteg kapott trastuzumabot az egy éves kezelés befejezéséig.

Ennek a vizsgálatnak az elsődleges végpontja a vizsgálat neoadjuváns kezelési periódusa alatt megfigyelt kardiális biztonságosság volt. Másodlagos hatásossági végpontok voltak a pCR arány az emlőben (ypT0/is), a DFS, a PFS és az OS.

A demográfiai tulajdonságok a karok között jól kiegyensúlyozottak voltak (medián életkor 49-50 év, a többség fehér bőrű [77%]) volt és az összes beteg nő volt. Összesen a betegek 6%-ának volt gyulladós, 25%-ának lokálisan előrehaladott és 69%-ának operábilis emlőkarcinómája. Mindegyik kezelési csoportban a betegek kb. felének volt ER pozitív és/vagy PgR pozitív betegsége.

Mindhárom kezelési karon magas pCR arányokat észleltek (lásd 4. táblázat) összehasonlítva a pertuzumabot nem tartalmazó hasonló kezelési sémák publikált adataival. Az eredmények konzisztensek voltak függetlenül az alkalmazott pCR definíciótól. A pCR arányok alacsonyabbak voltak a betegek azon alcsoportjában, akiknek hormonreceptor-pozitív tumora volt (tartomány 46,2%-50,0%), szemben a hormonreceptor-negatív tumoros betegekkkel (tartomány 65,0%-83,8%).

Az operábilis és lokálisan előrehaladott betegségben szenvedő betegek pCR arányai hasonlóak voltak. Túl kevés gyulladós emlőkarcinómában szenvedő beteg volt bevonva ahhoz, hogy határozott következtetéseket lehessen levonni.

4. táblázat NEOSPHERE (WO20697) és TRYPHAENA (BO22280) vizsgálat: Hatásossági adatok összefoglalása (kezelésbe bevont populáció)

Paraméter	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
	Trasztuzumab+Docetaxel N=107	Perjeta+Trasztuzumab+Docetaxel N=107	Perjeta+Trasztuzumab N=107	Perjeta+Docetaxel N=96	Perjeta+Trasztuzumab+FEC→Perjeta+Trasztuzumab+Docetaxel N=73	FEC→Perjeta+Trasztuzumab+Docetaxel N=75	Perjeta+TCH N=77
pCR arány az emlőben (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]
a pCR arányok közti különbség 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
p-érték (CMH próba Simes korrekcióval.) ⁴		0,0141 (vs. Trasztuzumab+Docetaxel)	0,0198 (vs. Trasztuzumab+Docetaxel)	0,0030 (vs. Perjeta+Trasztuzumab+Docetaxel)	NA	NA	NA
pCR arány az emlőben és nyirokcsomóban (ypT0/is) N0) 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 N0 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]
Klinikai válasz 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, ciklofoszfamid; TCH: docetaxel, karboplatin és trasztuzumab, CMH: Cochran–Mantel–Haenszel

1. 95% CI egy binomiális mintára, Pearson-Clopper módszerrel meghatározva
2. A Perjeta+Trasztuzumab+Docetaxel és a Perjeta+Trasztuzumab-kezelés összehasonlítása a Trasztuzumab+Docetaxel-kezeléssel, míg a Perjeta +Docetaxel-kezelés összehasonlítása a Perjeta+Trasztuzumab+Docetaxel-kezeléssel.
3. Hozzávetlő 95%-os CI a két válaszarány különbségére vonatkozóan, Hauck-Anderson módszerrel meghatározva.
4. p-érték a Cochran-Mantel-Haenszel próbából, Simes multiplicitás korrekcióval.
5. A klinikai válasz azokat a betegeket reprezentálja, akiknél a neoadjuváns periódus alatt (az elsődleges emlőlézióban) a legjobb CR vagy PR válasz észlelhető.

BERENICE (WO29217)

A BERENICE vizsgálat egy nem randomizált, nyílt, multicentrikus, multinacionális, nemzetközi, II. fázisú vizsgálat, amelyet 401, HER2-pozitív, lokálisan előrehaladott, gyulladásoos vagy korai stádiumú emlőrákban szenvedő beteg (primer tumorméret > 2 cm, vagy nyirokcsomó érintettség) bevonásával végeztek.

A BERENICE-vizsgálatban két párhuzamos betegcsoport volt. Azok a betegek, akiket alkalmasnak ítélték a trastuzumab plusz antraciklin/taxán-bázisú neoadjuváns kemoterápiára, a műtétet megelőzően az alábbi két kezelési séma valamelyikében részesültek:

- Kohorsz A: 4 ciklus, kéthetente alkalmazott „dose dense (sűrű dózisú)” doxorubicin és ciklofoszamid, amelyet 4 ciklus Perjeta követett trastuzumabbal és paklitaxellel kombinációban,
- Kohorsz B: 4 ciklus FEC, amelyet 4 ciklus Perjeta követett trastuzumabbal és docetaxellel kombinációban.

A műtétet követően minden beteg Perjeta-t és trastuzumab-ot kapott 3 hetente intravénásan az összesen 1 évig tartó kezelés befejezéséig.

A BERENICE vizsgálat elsődleges végpontja a neoadjuváns kezelési időszak alatti cardialis biztonságosság volt. A cardialis biztonságosság elsődleges végpontja, pl.: a NYHA szerinti III/IV. stádiumú LVD és LVEF csökkenés, megegyezett a neoadjuváns kezelési szakaszban tapasztalt korábbi adatokkal (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Adjuváns kezelés

Az adjuváns kezelésnél, az APHINITY vizsgálatból származó adatok alapján, azokat a HER2-pozitív, korai emlőkarcinómás betegeket határozták meg magas kiújulási kockázatú betegekként, akiknek nyirokcsomó-pozitív vagy hormonreceptor negatív betegségük van.

APHINITY (BO25126)

Az APHINITY egy multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebokontrollos III. fázisú vizsgálat, amelyet 4804 HER2-pozitív, korai emlőkarcinómában szenvedő betegen végeztek, akiknek a primer tumorát sebészeti úton eltávolították a randomizáció előtt. A betegeket ezután véletlenszerűen randomizálták Perjeta vagy placebo karra, adjuváns trastuzumabbal és kemoterápiával kombinálva. A vizsgálok az alábbi antraciklin-alapú vagy nem antraciklin-alapú kemoterápiás kezelési protollok egyikét választották az egyes betegeknek:

- 3 vagy 4 ciklus FEC vagy 5-fluorouracil, doxorubicin és ciklofoszfamid (FAC), amelyet 3 vagy 4 ciklus docetaxel vagy 12 ciklus hetente alkalmazott paklitaxel követett
- 4 ciklus AC vagy epirubicin és ciklofoszfamid (EC), amelyet 3 vagy 4 ciklus docetaxel vagy 12 ciklus hetente alkalmazott paklitaxel követett.
- 6 ciklus docetaxel karboplatinnal kombinációban.

A pertuzomabot és a trastuzumabot intravénásan alkalmazták (lásd 4.2 pont) az első taxántartalmú ciklus 1. napjától háromhetente, összesen 52 héten keresztül (legfeljebb 18 ciklus) vagy a betegség kiújulásáig, vagy a beleegyezés visszavonásáig, vagy kezelhetetlen toxicitás fellépéséig. Az 5-fluorouracil, az epirubicin, a doxorubicin, a ciklofoszfamid, a docetaxel, a paklitaxel és a karboplatin esetében a standard dózisokat alkalmazták. A kemoterápia befejezése után a betegek sugárkezelést és/vagy hormonterápiát kaptak a helyi klinikai gyakorlat szerint.

A vizsgálat elsődleges végpontja az invazív betegségtől mentes túlélés (IDFS) volt, amelyet a randomizációtól az emlőrák azonos oldali lokális vagy regionális invazív kiújulásáig, távoli kiújulásáig, illetve a kontralaterális invazív emlőrák megjelenéséig, vagy bármely okból történő elhalálozásig eltelt időben határoztak meg. A másodlagos hatásossági végpontok az IDFS, beleértve a második primer nem emlődaganat megjelenését, a teljes túlélés (OS), a betegségmentes túlélés (DFS), a kiújulásmentes időszak (RFI) és a távoli kiújulásmentes időszak (DRFI) voltak.

A demográfiai adatok jól kiegyensúlyozottak voltak a két kezelési kar között. A medián életkor 51 év volt, és a betegek több mint 99%-a nő volt. A betegek többségének nyirokcsomó-pozitív (63%) és/vagy hormonreceptor-pozitív betegsége volt (64%), és kaukázusi volt (71%).

A 45,4 hónapig tartó medián követés után az APHINITY vizsgálat a kiújulás vagy a halálozás kockázatának 19%-os csökkenését (relatív hazard [HR] = 0,81; 95-os CI: 0,66, 1,00; p-érték: 0,0446) mutatta ki azoknál a betegeknél, akiket a Perjeta-karra randomizáltak összehasonlítva a placebo-karra randomizált betegekkel.

Az APHINITY vizsgálat hatásossági eredményeit az 5. táblázat és a 3. ábra mutatja be.

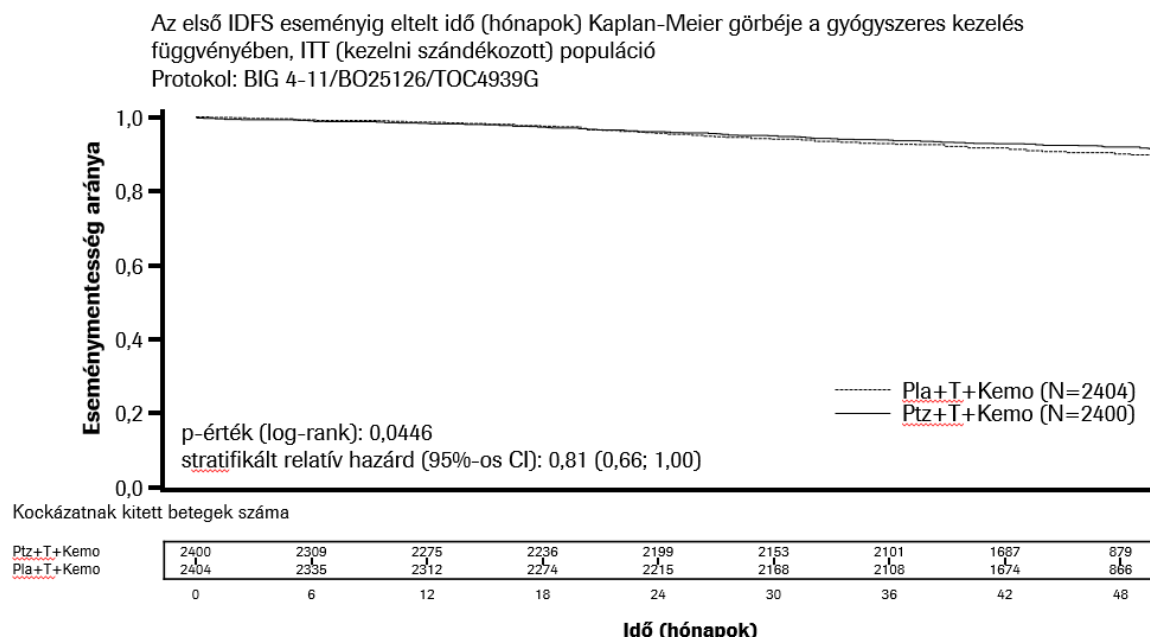
5. táblázat: Összesített hatásossági adatok, ITT (kezelni szándékozott) populáció

	Perjeta + trasztuzumab + kemoterápia n = 2400	Placebo + trasztuzumab + kemoterápia n = 2404
Elsődleges végpont		
Invaszív betegségmentes túlélés (IDFS)		
Eseményt mutató betegek száma (%)	171 (7,1%)	210 (8,7%)
HR [95%-os CI]	0,81 [0,66; 1,00]	
p-érték (log-rank teszt, stratifikált ¹)	0,0446	
3 éves eseménymentes arány ² [95%-os CI]	94,1 [93,1; 95,0]	93,2 [92,2; 94,3]
Másodlagos végpontok¹		
IDFS, beleértve a második primer nem emlődaganat megjelenését is		
Eseményt mutató betegek száma (%)	189 (7,9%)	230 (9,6%)
HR [95%-os CI]	0,82 [0,68; 0,99]	
p-érték (log-rank teszt, stratifikált ¹)	0,0430	
3 éves eseménymentes arány ² [95%-os CI]	93,5 [92,5; 94,5]	92,5 [91,4; 93,6]
Betegségmentes túlélés (DFS)		
Eseményt mutató betegek száma (%)	192 (8,0%)	236 (9,8%)
HR [95%-os CI]	0,81 [0,67; 0,98]	
p-érték (log-rank teszt, stratifikált ¹)	0,0327	
3 éves eseménymentes arány ² [95%-os CI]	93,4 [92,4; 94,4]	92,3 [91,2; 93,4]
Teljes túlélés (OS)³		
Eseményt mutató betegek száma (%)	80 (3,3%)	89 (3,7%)
HR [95%-os CI]	0,89 [0,66; 1,21]	
p-érték (log-rank teszt, stratifikált ¹)	0,4673	
3 éves eseménymentes arány ² [95%-os CI]	97,7 [97,0; 98,3]	97,7 [97,1; 98,3]

Rövidítések magyarázata (5. táblázat): HR = relatív hazard, CI = konfidencia intervallum

1. Minden elemzést a nyirokcsomók státusza, a protokoll verziója, a központi hormonreceptor státusza és az adjuváns kemoterápiás kezelés szerint stratifikáltak.
2. A Kaplan-Meier becslésekből származtatott 3 éves eseménymentes arány.
3. Az első időközi elemzés adatai.

3. ábra: Az invazív betegségtől mentes túlélés Kaplan-Meier görbéje



IDFS = Invazív betegségtől mentes túlélés, CI = Konfidencia intervallum, Pla = Placebó, Ptz = Pertuzumab (Perjeta), T = Trasztuzumab, Kemo = Kemoterápia

A 4 éves invazív betegségtől mentes túlélés (IDFS) becsült értéke 92,3% volt a Perjeta-kezelésben részesülők csoportjában, míg 90,6% volt a placebo kezelésben részesülők csoportjában. A becslés időpontjában a medián követési idő 45,4 hónap volt.

Az alcsoportelemzés eredményei

Az elsődleges elemzéskor a Perjeta előnyei sokkal nyilvánvalóbbak voltak a magas kiújulási kockázatú csoportokban; a nyirokcsomó-pozitív vagy a hormonreceptor-negatív betegségben szenvedő betegeknel (lásd 6. táblázat).

6. táblázat: Hatásossági eredmények a nyirokcsomó-státusz és a hormonreceptor-státusz¹ alapján meghatározott alcsoportokban

Populáció	IDFS események száma/összes N (%)		Nem stratifikált Relatív Házárd (95%-os CI)
	Perjeta + trasztuzumab + kemoterápia	Placebo + trasztuzumab + kemoterápia	
Nyirokcsomó-státusz			
Pozitív	139/1503 (9,2%)	181/1502 (12,1%)	0,77 (0,62; 0,96)
Negatív	32/897 (3,6%)	29/902 (3,2%)	1,13 (0,68; 1,86)
Hormonreceptor státusz			
Negatív	71/864 (8,2%)	91/858 (10,6%)	0,76 (0,56; 1,04)
Pozitív	100/1536 (6,5%)	119/1546 (7,7%)	0,86 (0,66; 1,13)

¹Előre meghatározott alcsoport elemzések többszörös összehasonlításra irányuló kiigazítás nélkül, ezért az eredmények leíró jellegűnek tekinthetők.

A nyirokcsomó-pozitív alcsoportban az IDFS-arány becslés értéke 3 év után 92,0% versus 90,2% volt, míg 4 év után 89,9% versus 86,7% volt rendre a Perjeta-kezelésben részesülő versus placebo kezelésben részesülő betegeknél. A nyirokcsomó-negatív alcsoportban az IDFS-arány becslés értéke 3 év után 97,5% versus 98,4% volt, míg 4 év után 96,2% versus 96,7% rendre a Perjeta-kezelésben részesülő versus placebo kezelésben részesülő betegeknél. A hormonreceptor-negatív alcsoportban az IDFS-arány becslés értéke 3 év után 92,8% versus 91,2% illetve 4 év után 91,0% versus 88,7% rendre a Perjeta-kezelésben részesülő versus placebo kezelésben részesülő betegeknél. A hormonreceptor-pozitív alcsoportban az IDFS-arány becslés értéke 3 év után 94,8% versus 94,4% volt, míg 4 év után 93,0% versus 91,6% volt rendre a Perjeta-kezelésben részesülő versus placebo kezelésben részesülő betegeknél.

A beteg által jelentett kimenetek (PRO)

A másodlagos végpontok közé tartozott a betegek által jelentett általános egészségi állapot, szerepkör és fizikai állapot, valamint kezeléssel összefüggő tünetek, amelyeket az EORTC QLQ-C30 (Európai Rákkutató és Terápiás Szervezet életminőség kérdőív) és EORTC QLQ-BR23 (Európai Rákkutató és Terápiás Szervezet életminőség kérdőív, emlődaganat-specifikus kiegészítő modul) kérdőívek használatával értékelték. A betegek által jelentett kimenetek elemzésekor a 10 pontos különbséget tekintették klinikailag jelentősnek.

A betegek fizikai funkciójára, általános egészségi állapotára és hasmenésére vonatkozó pontszámai mindkét kezelési karon klinikailag jelentős változást mutattak a kemoterápia során. A kiindulási értékhez viszonyított átlagos csökkenés a fizikai állapot esetében -10,7 (95%-os CI -11,4; -10,0) volt a Perjeta-karon és -10,6 (95%-os CI -11,4; -9,9) a placebo karon; az általános egészségi állapot csökkenése -11,2 (95%-os CI -12,2; -10,2) volt a Perjeta-karon és -10,2 (95%-os CI -11,1; -9,2) a placebo karon. A hasmenéses tünetek változása +22,3 (95%-os CI 21,0; 23,6) volt a Perjeta-karon és +9,2 (95%-os CI 8,2; 10,2) a placebo karon.

Ezt követően a célzott kezelés alatt a fizikai funkció és az általános egészségi állapot pontszámai mindkét karon visszatértek a kiindulási értékre. A Perjeta-karon a hasmenéses tünetek a HER2-terápia után visszatértek a kiindulási értékre. A Perjeta trasztuzumabhoz és kemoterápiához való hozzáadása nem befolyásolta a betegek általános szerepkörét a vizsgálat időtartama alatt.

Immunogenitás

A pivotális CLEOPATRA vizsgálatban részt vevő betegeknél több időpontban is ellenőrizték a Perjeta-val szembeni gyógyszer-ellenes antitestek (ADA) szintjét. A Perjeta-val kezelt csoportban kb. a betegek 3,3%-ánál (13/389), a placebóval kezelt csoportban a betegek 6,7%-ánál (25/372) észleltek ADA pozitivitást. A BERENICE vizsgálatban a Perjeta-val kezelt betegek 4,1%-ának (16/392) volt az ADA-tesztje pozitív. Egyetlen ilyen esetben sem észleltek anafilaxiát/túlérzékenységet, amely egyértelműen az ADA-val függött össze.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Perjeta vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől emlőrákban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Összesen 481 olyan különböző előrehaladott malignus betegségben szenvedő beteg adatain végeztek populációs farmakokinetikai analízist, akik különböző (I., II. és III. fázisú) klinikai vizsgálatokban vettek részt és a Perjeta-t önmagában vagy más gyógyszerrel kombinálva kapták, háromhetente, 2-25 mg/kg közötti pertuzumab dózisban, 30-60 perces intravénás infúzió formájában.

Felszívódás

A Perjeta-t intravénás infúzióban kell beadni. Nem végeztek vizsgálatokat más adagolási móddal.

Eloszlás

Az átlagos betegnél a centrális kompartment (V_c) és a perifériás kompartment (V_p) megoszlási térfogata minden klinikai vizsgálatban 3,11 liter, ill. 2,46 liter volt.

Biotranszformáció

A pertuzumab metabolizmusát nem vizsgálták közvetlenül. Az antitestek döntően katabolizmus révén távoznak.

Elimináció

A pertuzumab medián clearance értéke 0,235 liter/nap, a medián felezési ideje pedig 18 nap volt.

Linearitás/nem-linearitás

A javasolt dózistartományban a Perjeta farmakokinetikája lineárisnak bizonyult.

Idősek

Populációs farmakokinetikai analízis során nem észleltek szignifikáns különbséget a pertuzumab farmakokinetikájában a 65 évnél fiatalabb (n=306), ill. a 65 éves vagy annál idősebb (n=175) betegeknél.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Nem végeztek Perjeta-val vizsgálatot vesekárosodásban szenvedő betegeknél. A populációs farmakokinetikai analízis eredményei alapján a pertuzumab expozíciója hasonló az enyhe (kreatinin clearance 60-90 ml/perc, N=200) és a közepesen súlyos (kreatinin clearance 30-60 ml/perc, N=71) vesekárosodásban szenvedő betegeknél, valamint a normális vesefunkciójú (90 ml/perc feletti kreatinin clearance, N=200) betegeknél. A kreatinin clearance 27-244 ml/perc kívüli tartományában nem észleltek összefüggést a kreatinin clearance és a pertuzumab-expozíció között.

Egyéb különleges betegcsoportok

A populációs farmakokinetikai analízis nem utalt kortól, nemtől és etnikumtól (japán vs. nem-japán) függő farmakokinetikai eltérésekre. A clearance-t legnagyobb mértékben befolyásoló kovariáns a kiindulási albumin szint és a zsírmentes testtömeg volt. A betegeknél a clearance csökkent magasabb kiindulási albumin koncentráció esetén és nőtt nagyobb zsírmentes testtömeg esetén. Azonban a Perjeta javasolt adagjaival és adagolásával preklinikai tumor xenograft modellekben végzett érzékenységi elemzések azt mutatták, hogy ezen két kovariáns extrém értékei nem befolyásolták szignifikánsan az egyensúlyi állapotra jellemző célkoncentrációk kialakulását. Emiatt, ezen kovariánsok alapján, nem kell a pertuzumab adagját módosítani.

A NEOSPHERE és APHINITY vizsgálatokban a pertuzumab farmakokinetikai eredményei összhangban voltak a korábbi populációs farmakokinetikai modellből származó becslésekkel. A pertuzumab farmakokinetikájában nem figyeltek meg különbségeket a korai emlőkarinómában szenvedő betegek csoportja és a metasztatikus emlőkarinómában szenvedő betegek csoportja között.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A pertuzumab hatásának vizsgálatára nem végeztek specifikus termékenységi vizsgálatokat állatokon. A jávai makákókon végzett ismételt adagolású toxicitási vizsgálatok alapján nem lehet egyértelmű következtetéseket levonni a hím reproduktív szerveket érintő nemkívánatos hatások tekintetében.

Reprodukcióra kifejtett toxicitási vizsgálatokat végeztek terhes jávai makákóknál (a 19. és az 50. gesztációs nap között) 30-150 mg/kg kezdőadaggal, amelyet kéthetente 10-100 mg/kg adag követett. Ezek az adagok klinikailag releváns expozíciót eredményeztek, amely a C_{max} alapján a javasolt humán adag 2,5-20-szerese. A 19. gesztációs naptól az 50. napig (az organogenezis periódusában) a pertuzumab intravénás adagolása embriotoxikusnak bizonyult, és az embriofötális halálozás dóziszfüggő módon nőtt a 25. és a 70. gesztációs nap között. Az embrio-fötális veszteség 33, 50, ill. 85% volt kéthetente adagolt 10, 30, ill. 100 mg/kg pertuzumab adaggal kezelt (C_{max} alapján a javasolt humán adag 2,5-20-szerese) vemhes nősténymajmokban. A 100. gesztációs napon végzett császármetszés

során minden pertuzumab dózis csoportban oligohydramniont, csökkent relatív tüdő és vesesúlyt és a vesefejlődés elmaradására utaló renális hypoplasia mikroszkópikus jeleit észleltek. Továbbá az oligohydramnionnal összefüggő korlátozott magzati növekedésre utaló tüdő hypoplasiát (6-ból 1 eset a 30 mg/kg és 2-ből 1 eset a 100 mg/kg csoportban), kamrai septum defektust (6-ból 1 eset a 30 mg/kg csoportban), vékony kamrafalat (2-ből 1 eset a 100 mg/kg csoportban) és kismértékű szkeletális defektusokat (külső- 6-ból 3 eset a 30 mg/kg csoportban) is észleltek. Minden kezelt csoportban az utódállatokban kimutatható volt a pertuzumab, amelynek szintje a 100. gesztációs napon mért anyai szint 29-40%-a volt.

Jávai makákók általában jól tolerálták az intravénás pertuzumab heti legfeljebb 150 mg/kg/adagját. 15 mg/kg vagy nagyobb adagoknál intermittáló, enyhe, a kezeléssel összefüggő hasmenést észleltek. A majmok egy alcsoportjában hosszú távú adagolás (7-26 heti adag) során időszakosan súlyos szekretoros hasmenés jelentkezett. A hasmenés intravénás folyadékpótlással kezelhető volt (kivéve egy állatot az 50 mg/kg/adag csoportban, ahol eutanáziát alkalmaztak).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Jégecet
L-hisztidin
Szacharóz
Poliszorbát 20
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Glükóz (5%) oldat nem használható a Perjeta hígításához, mivel az ilyen oldatokban a Perjeta kémiai és fizikailag instabil.

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

2 év.

Hígított oldat

30°C-on alkalmazás közben a készítmény kémiai és fizikai stabilnak bizonyult. Mikrobiológiai szempontból a gyógyszert azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználás előtt az eltartási idő hossza és az eltartás feltételei a felhasználó felelőssége. Általában nem lehet 24 óránál hosszabb ideig 2°C - 8°C közötti hőmérsékleten tárolni, kivéve, ha a hígítást kontrollált és validált aszeptikus körülmények között végezték.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14 ml oldat (butil) gumidugóval lezárt injekciós üvegben (I. típusú üveg).

Egy csomagolási egység 1 db injekciós üveget tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Perjeta nem tartalmaz antimikrobiális tartósítószert, ezért elővigyázatosság szükséges az elkészített infúziós oldat sterilitásának biztosítása érdekében, és az oldatot egészségügyi szakembernek kell elkészítenie.

A Perjeta egyszer használatos gyógyszer.

Az injekciós üveget tilos rázni. Az injekciós üvegben lévő Perjeta koncentrátumból 14 ml-t kell felszívni egy steril tű és fecskendő alkalmazásával és egy 250 ml-es 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos infúziót tartalmazó PVC vagy nem-PVC poliolefin infúziós zsákban kell felhígítani. Hígítás után egy ml oldat a kezdő adag esetén, amelyhez kettő injekciós üveg szükséges, hozzávetőleg 3,02 mg pertuzumabot tartalmaz (840 mg/278 ml), ill. a fenntartó adag esetén, amelyhez egy injekciós üveg szükséges, hozzávetőleg 1,59 mg (420 mg/264 ml) pertuzumabot tartalmaz. A zsákot az oldat elkeverésére óvatosan kell megfordítani a habzás megakadályozása érdekében.

A parenterálisan alkalmazott gyógyszereket a beadás előtt ellenőrizni kell, hogy nem tartalmazznak-e szabad szemmel látható szilárd részecskéket, illetve az oldat nem színeződött-e el. Amennyiben szabad szemmel látható szilárd részecskéket vagy az oldat elszíneződését észleli, ne használja fel az oldatot. Elkészítés után az infúziót azonnal be kell adni (lásd 6.3 pont).

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

A Perjeta kompatibilis a polivinil-klorid (PVC) vagy nem PVC poliolefin (beleértve a polietilént is) zsákokkal.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/813/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. március 4.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. december 8.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben is:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
MO28047 (PERUSE) Trasztuzumabbal és egy taxánnal kombinált pertuzumab multicentrikus, nyílt, egykarú vizsgálat HER2 pozitív, előrehaladott (metasztatikus vagy lokálisan kiújuló) emlőkarcinómában szenvedő betegek elsővonalbeli kezelésében.	2020. szeptember

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Perjeta 420 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
pertuzumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy 14 ml-es injekciós üveg 420 mg, 30 mg/ml koncentrációjú pertuzumabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Jégecet, L-hisztidin, szacharóz, poliszorbát 20, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
420 mg/14 ml
1 x 14 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítás után intravénás alkalmazásra
Nem szabad rázni
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/813/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

<Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.>

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Perjeta 420 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
pertuzumab
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Hígítás után intravénás alkalmazásra.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

420 mg/14 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Perjeta 420 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz pertuzumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mely az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Perjeta és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Perjeta alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Perjeta-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Perjeta-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Perjeta és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Perjeta hatóanyaga a pertuzumab, amit az emlődaganat kezelésére alkalmaznak felnőtteknél, ha:

- az emlődaganatot „HER2-pozitív” típusúnak azonosítják – kezelőorvosa ellenőrzi ezt.
- a daganat átterjedt a szervezet más részeire, mint például a tüdőbe vagy májba (áttétes), és korábban nem kezelték más daganatellenes gyógyszerekkel (kemoterápia) vagy más, célzottan a HER2-höz kapcsolódó gyógyszerekkel, illetve abban az esetben, ha az emlődaganat kiújul egy előzetes kezelést követően.
- a daganat nem terjedt át a szervezet más részeire, és a műtétet megelőzően Ön kezelésben fog részesülni (a műtétet megelőző kezelés neve neoadjuváns terápia).
- a daganat nem terjedt át a szervezet más részeire, és Ön a kezelést a műtét után fogja kapni (a műtét utáni kezelést adjuváns kezelésnek nevezik).

A Perjeta mellett Ön a trastuzumabot és más kemoterápiás gyógyszereket is fog kapni. További információk ezekről a gyógyszerekről a hozzájuk tartozó betegájékoztatókban találhatóak. Ezekre a gyógyszerekre vonatkozó információkért kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Hogyan hat a Perjeta?

A Perjeta a „monoklonális antitest” nevű gyógyszerek csoportjába tartozik, melyek a test sajátos célpontjaihoz és a rákos sejtekhez kötődnek a szervezetben.

A Perjeta felismeri és hozzákötődik az ún. „humán epidermális növekedési faktor receptor 2” (HER2) nevű célpontoz. A HER2 nagy mennyiségben található egyes daganatsejtek felszínén és fokozza azok növekedését. A HER2 daganatsejtekhez való kötődéssel a Perjeta lassítja vagy megállítja a daganatsejtek növekedését, vagy el is pusztíthatja őket.

2. Tudnivalók a Perjeta alkalmazása előtt

A Perjeta nem alkalmazható Önnél:

- ha allergiás a pertuzumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Ha ebben bizonytalan, beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel a Perjeta alkalmazása előtt.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Perjeta-kezelés befolyásolhatja a szív működését. A Perjeta alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- Ha Önnél korábban szívproblémák fordultak elő (pl. szívelégtelenség, súlyos szívritmuszavar elleni kezelés, nem megfelelően beállított magasvérnyomás, nemrégiben lezajlott szívroham) – a Perjeta-kezelés előtt és a kezelés alatt az Ön kezelőorvosa vizsgálatokkal fogja ellenőrizni, hogy a szíve megfelelően működik-e.
- Ha Önnél szívproblémák fordultak elő korábbi trasztuzumab kezelés során.
- Ha Ön korábban az úgynevezett antraciklinek csoportjába tartozó kemoterápiás szert kapott, pl. doxorubicint vagy epirubicint – ezek a gyógyszerek károsíthatják a szívizmot és fokozzák a szívproblémák kialakulásának kockázatát a Perjeta-kezelés során.

Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel a Perjeta alkalmazása előtt. A szívproblémák okozta további panaszokra vonatkozó részletes információkat lásd a 4 pont, „Súlyos mellékhatások” című bekezdésében.

Infúziós reakciók

Infúziós reakciók, allergiás vagy anafilaxiás (súlyosabb allergiás) reakciók előfordulhatnak. Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember az infúzió beadása alatt és 30-60 perccel utána ellenőrizni fogja az Önnél jelentkező esetleges mellékhatásokat. Ha Önnél bármilyen súlyos reakció alakul ki, kezelőorvosa leállíthatja a Perjeta-kezelést. Nagyon ritkán a Perjeta infúzió beadása alatti anafilaxiás reakció következtében betegek haltak meg. Az infúzió beadása alatt és beadása után fellépő esetleges infúziós reakciókkal kapcsolatos további információkért lásd 4. pont „Súlyos mellékhatások”.

Láz as neutropenia (lázal járó alacsony fehérvérsejtszám)

Ha a Perjeta-t más daganatellenes-szerekkel (trasztuzumabbal és kemoterápiával) együtt adják, csökkenhet a fehérvérsejtek száma és láz léphet fel. Ha Önnek emésztőrendszeri fertőzése van (pl. szájnyálkahártya-gyulladás vagy hasmenés) valószínűbb Önnél ennek a mellékhatásnak a kialakulása.

Hasmenés

A Perjeta-kezelés súlyos hasmenést okozhat. A 65 évesnél idősebb betegeknél magasabb a hasmenés előfordulásának a kockázata mint a 65 évesnél fiatalabbnál. A hasmenés olyan állapot, amikor a szervezet hígabb székletet termel, mint normál esetben. Ha Ön súlyos hasmenést tapasztal a rákellenes-kezelés alatt, a kezelőorvosa hasmenés elleni kezelést kezdhet el Önnél, és leállíthatja a Perjeta-kezelést, amíg a hasmenés el nem múlik.

Gyermekek és serdülők

A Perjeta nem adható 18 éves kor alatti betegeknél, mivel nem ismert, hogy milyen hatásai vannak ebben a korcsoportban.

Idősek

A 65 év feletti Perjeta-kezelésben részesülő betegek - összehasonlítva a 65 évesnél fiatalabb betegekkel - nagyobb valószínűséggel tapasztalnak olyan mellékhatásokat, mint például a csökkent étvágy, a vörösvértetek számának csökkenése, testtömeg-csökkenés, fáradtságérzés, az ízérzékelés

megváltozása vagy elvesztése, gyengeség, bizsergés vagy szúró érzés elsősorban a lábfej és a lábak érintettségével, hasmenés.

Egyéb gyógyszerek és a Perjeta

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, vagy úgy gondolja, hogy fennáll Önnél a terhesség lehetősége, illetve ha gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel. Tájékoztatni fogják, hogy a Perjeta terhesség alatti alkalmazása Önre és gyermekére nézve milyen előnyökkel és kockázatokkal jár.

- Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha teherbe esik a Perjeta-kezelés alatt vagy a kezelés befejezését követő 6 hónapon belül.
- Kérdezze meg kezelőorvosát, hogy szoptathat-e a Perjeta-kezelés alatt vagy után.

A Perjeta a születendő gyermeke károsodását okozhatja. A Perjeta-kezelés alatt és a kezelés befejezése után 6 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia. Beszéljen kezelőorvosával, hogy melyik a legmegfelelőbb fogamzásgátló-módszer az Ön számára.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Perjeta kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban ha Önnél szédülés, infúziós reakció, allergiás vagy anafilaxiás reakció alakul ki, ne vezessen gépjárművet, és ne kezeljen gépeket, amíg az meg nem szűnik.

Nátrium

A Perjeta kevesebb, mint 1 mmol nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Perjeta-t?

A gyógyszer beadása

A Perjeta-t egy orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja Önnek beadni egy kórházban vagy egészségügyi intézményben.

- A gyógyszert az egyik vénájába csepegtetve fogja kapni (intravénás infúzió formájában) háromhetente egy alkalommal.
- A gyógyszer mennyisége és az infúzió beadásának időtartama különbözik az első adagnál, ill. az ezt követő adagoknál.
- A beadott infúziók száma attól függ, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre, illetve attól, hogy a kezelést műtétet megelőzően vagy a műtét után kapja (neoadjuváns vagy adjuváns terápia) vagy azért, mert betegsége a szervezet más részeire áttérjedt.
- A Perjeta-t más daganatellenes kezelésekkel (trasztuzumabbal és kemoterápiával) együtt alkalmazzák.

Az első infúzió

- 840 mg Perjeta-t fognak beadni Önnek 60 perc alatt. Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember az infúzió beadása alatt és azt követően még további 60 percig ellenőrizni fogja, hogy nem alakult-e ki Önnél mellékhatás.
- trasztuzumabot és kemoterápiát is fog kapni.

Minden további infúzió, ha az első infúziót jól tolerálta

- 420 mg Perjeta-t fognak beadni Önnek 30-60 perc alatt. Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember az infúzió ideje alatt és azt követően még további 30-60 percig ellenőrizni fogja, hogy nem alakult-e ki Önnél mellékhatás.

- trasztuzumabot és kemoterápiát is fog kapni.

A trasztuzumab és a kemoterápia adagolásával kapcsolatos további információkért (mindegyik gyógyszer okozhat mellékhatásokat is) olvassa el ezeknek a készítményeknek a betegtájékoztatóját is. Ha bármilyen további kérdése van ezekkel a gyógyszerekkel kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Ha elfelejtette alkalmazni a Perjeta-t

Ha Ön elfelejtett elmenni a megbeszélte időpontban, vagy kihagyott egy Perjeta infúziót, a lehető leghamarabb kérjen egy új időpontot. Amennyiben az utolsó alkalom óta 6 hét vagy annál több idő telt el, egy magasabb Perjeta adagot, 840 mg-ot fog kapni.

Ha idő előtt abbahagyja a Perjeta-kezelést

Ne hagyja abba ezt a kezelést anélkül, hogy kezelőorvosával megbeszélte volna. Fontos, hogy az Ön számára javasolt valamennyi infúziót megkapja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Azonnal értesítse kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha az alábbi mellékhatások közül bármelyiket tapasztalja:

- Nagyon súlyos vagy tartós hasmenés (naponta 7 vagy több székletürítés).
- Fehérvérsejtszám csökkenés vagy alacsony fehérvérsejtszám (vérvizsgálattal mutatható ki), amely lázzal vagy láz nélkül jelentkezik és növelheti a fertőzés kockázatát.
- Tünetekkel járó infúziós reakciók, amelyek enyhék vagy súlyosabbak lehetnek: hányinger, láz, hidegrázás, fáradtságérzés, fejfájás, étvágycsökkenés, ízületi és izomfájdalmak, hőhullámok.
- Tünetekkel járó allergiás és anafilaxiás (súlyosabb allergiás) reakciók, amelyek az alábbiak lehetnek: az arc és torok feldagadása, amely légzési nehézséget okozhat. Nagyon ritkán a Perjeta infúzió beadása alatti anafilaxiás reakciók következtében betegek haltak meg.
- Tünetekkel járó szívproblémák (szívelégtelenség), amelyek az alábbiak lehetnek: köhögés, légszomj, a lábak vagy a karok duzzanata (folyadékviszatartás).
- Tumor lízis szindróma (az az állapot, amely akkor fordulhat elő, ha a daganatsejtek gyorsan elpusztulnak, ami a vér ásványianyag- és metabolitszintjének változását okozhatja, amely vérvizsgálattal mutatható ki. A tünetek az alábbiak lehetnek: veseproblémák (gyengeség, légszomj, fáradtság és zavartság), szívproblémák (szabálytalan, gyorsabb vagy lassabb szívverés), görcsrohamok, hányás vagy hasmenés és a száj, a kéz vagy a lábfej bizsergése.

Ha Önnél bármelyik fent említett mellékhatás jelentkezik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Egyéb mellékhatások:

Nagyon gyakori (10 -ből több mint 1 beteget érinthet)

- Hasmenés
- Hajhullás
- Hányinger vagy fáradtság
- Bőrkiütés
- Az emésztőrendszer gyulladása (pl. szájnyálkahártya-gyulladás)
- Csökkent vörösvértestszám - vérvizsgálattal mutatható ki

- Ízületi vagy izomfájdalom, izomgyengeség
- Székrekedés
- Étvágycsökkenés
- Ízérzés elvesztése vagy megváltozása
- Láz
- A boka vagy más testrészek duzzanata, mert a szervezete túl sok vizet tart vissza
- Álmatlanság
- Hőhullámok
- Gyengeség, zsibbadás, bizsergő vagy szúrásszerű érzés leginkább a lábfejekon és a lábszárakon
- Orrvérzés
- Köhögés
- Gyomorégés
- Száraz, viszkető vagy pattanásos bőr
- Körömelváltozások
- Torokfájás, vörös, fájó orr vagy orrfolyás, influenzaszerű tünetek és láz
- Fokozott könnyezés
- Láz, amely összefüggésben van a fehérvérsejtek egy típusának (neutrofilek) veszélyesen alacsony szintjével
- A test, a karok, a lábak és a has fájdalma
- Légszomj
- Szédülésérzet

Gyakori (10 -ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- A lábak vagy a kezek zsibbadása, szúró vagy bizsergő érzése; éles szúró, lüktető, a fagyáshoz vagy az égéshez hasonló fájdalom; olyan dolgok fájdalomként való érzékelése, amelyek valójában nem járnak fájdalommal, mint például: finom érintés; kevésbé képes érzékelni a meleg vagy a hideg változásait; egyensúlyvesztés vagy koordinációs zavar.
- Körömágy (ott ahol a köröm és a bőr találkozik) gyulladása.
- Fül-, orr- és torokgyulladás.
- A szív bal kamrájának tünetekkel vagy tünetekkel nem járó működészavara.

Nem gyakori (100 –ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Mellkasi tünetek, mint pl. száraz köhögés vagy légzési nehézség (intersticiális tüdőbetegség tünetei lehetnek, melynek során károsodik a tüdőben lévő léghólyagokat körülvevő szövet).
- Folyadék a tüdőben, amely légzési nehézséget okoz.

Ha Ön a fenti tünetek közül bármelyikét tapasztalja a Perjeta-kezelés befejezése után, azonnal forduljon kezelőorvosához és tájékoztassa őt arról, hogy Ön korábban Perjeta-kezelésben részesült.

Az Önnél kialakuló mellékhatások némelyikét az emlődaganat okozhatja. Ha Ön a Perjeta-t trasztuzumabbal és kemoterápiával együtt kapja, bizonyos mellékhatásokat ezek a gyógyszerek is okozhatnak.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#).

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Perjeta-t tárolni?

A Perjeta-t egészségügyi szakszemélyzet tárolja kórházakban vagy egészségügyi intézményekben. A gyógyszer tárolására a következők vonatkoznak:

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon feltüntetett lejárati idő {EXP} után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó.
- Nem fagyasztható.
- A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.
- Ne használja a gyógyszert, ha az oldatban bármilyen szilárd részecskét, illetve az oldat elszíneződését észleli (lásd 6. pont).
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Perjeta?

- A készítmény hatóanyaga a pertuzumab. Injekciós üvegenként összesen 420 mg, 30 mg/ml koncentrációjú pertuzumab-ot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: jégecet, L-hisztidin, szacharóz, poliszorbát 20 és injekcióhoz való víz.

Milyen a Perjeta külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Perjeta koncentrátum oldatos infúzióhoz. Tiszta - enyhén gyöngyfényű (opálos), színtelen - halvány sárga színű folyadék. A készítmény injekciós üvegben kerül forgalomba, amely 14 ml koncentrátumot tartalmaz.

Egy doboz egy injekciós üveget tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.