

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Perjeta 420 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica s 14 ml koncentrata sadrži 420 mg pertuzumaba u koncentraciji od 30 mg/ml. Nakon razrjeđivanja jedan ml otopine sadrži približno 3,02 mg pertuzumaba za početnu dozu i približno 1,59 mg pertuzumaba za dozu održavanja (vidjeti dio 6.6).

Pertuzumab je humanizirano IgG1 monoklonsko protutijelo proizvedeno u kulturi stanica sisavaca (stanice jajnika kineskog hrčka) tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedožuta tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rani rak dojke

Perjeta je indicirana za primjenu u kombinaciji s trastuzumabom i kemoterapijom za:

- neoadjuvantno liječenje odraslih bolesnika s HER2 pozitivnim, lokalno uznapredovalim, upalnim ili rakom dojke u ranom stadiju s velikim rizikom od recidiva (vidjeti dio 5.1).
- adjuvantno liječenje odraslih bolesnika s HER2 pozitivnim ranim rakom dojke s velikim rizikom od recidiva (vidjeti dio 5.1).

Metastatski rak dojke

Perjeta je indicirana za primjenu u kombinaciji s trastuzumabom i docetakselom u odraslih bolesnika s HER2 pozitivnim metastatskim ili lokalno recidivirajućim neresektabilnim rakom dojke koji prethodno nisu primali anti-HER2 terapiju ni kemoterapiju za liječenje metastatske bolesti.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Perjeta smije započeti samo pod nadzorom liječnika s iskustvom u primjeni antineoplastičnih lijekova. Lijek Perjeta smije primijeniti samo zdravstveni radnik koji zna kako postupati u slučaju anafilaksije, i to u uvjetima u kojima je neposredno dostupno svo potrebno osoblje i oprema za oživljavanje.

Doziranje

Bolesnici liječeni lijekom Perjeta moraju imati HER2 pozitivan tumor, koji se definira kao imunohistokemijski nalaz (IHC) 3+ i/ili omjer od $\geq 2,0$ dobiven *in situ* hibridizacijom (ISH) uz pomoć validiranog testa.

Kako bi se osigurali točni i ponovljivi rezultati, testiranje se mora provesti u specijaliziranom laboratoriju, u kojemu se može osigurati validacija testnih postupaka. Za cjelovite upute o izvođenju testova i interpretaciji nalaza, vidjeti upute priložene u pakiranju validiranih testova na HER2.

Preporučena početna udarna doza pertuzumaba je 840 mg, primijenjeno u obliku 60-minutne intravenske infuzije, nakon čega se svaka 3 tjedna daje doza održavanja od 420 mg koja se primjenjuje tijekom razdoblja od 30 do 60 minuta. Preporučuje se promatranje u trajanju od 30 do 60 minuta nakon završetka svake infuzije. Infuziju trastuzumaba ili kemoterapije koja slijedi treba primijeniti tek nakon završetka tog razdoblja promatranja (vidjeti dio 4.4).

Lijek Perjeta i trastuzumab treba primijeniti jedan za drugim, a ne pomiješane u istoj infuzijskoj vrećici. Perjeta i trastuzumab mogu se dati bilo kojim redoslijedom. Kada se primjenjuje s Perjetom, preporučuje se slijediti raspored primjene svaka 3 tjedna, prema kojem se trastuzumab primjenjuje u obliku:

- i.v. infuzije, s početnom udarnom dozom trastuzumaba od 8 mg/kg tjelesne težine, nakon čega se svaka 3 tjedna primjenjuje doza održavanja od 6 mg/kg tjelesne težine.
- ili
- fiksne supkutane doze trastuzumaba injekcijom (600 mg) svaka 3 tjedna, neovisno o bolesnikovoj tjelesnoj težini.

U bolesnika koji primaju taksan, lijek Perjeta i trastuzumab treba primijeniti prije taksana.

Kada se primjenjuje s lijekom Perjeta, početna doza docetaksela može iznositi 75 mg/m², a kasnije se povećati na 100 mg/m² ovisno o odabranom protokolu liječenja i podnošenju početne doze. Druga je mogućnost od početka primjenjivati docetaksel u dozi od 100 mg/m² svaka 3 tjedna, opet ovisno o odabranom protokolu. Ako se primjenjuje protokol utemeljen na karboplatini, preporučena doza docetaksela je 75 mg/m² cijelo vrijeme liječenja (bez povećavanja doze). Kada se primjenjuje s lijekom Perjeta kod adjuvantnog liječenja, preporučena doza paklitaksela iznosi 80 mg/m² jedanput tjedno tijekom 12 tjednih ciklusa.

U bolesnika koji primaju protokol utemeljen na antraciklinu, lijek Perjeta i trastuzumab treba primijeniti nakon završetka cijelog ciklusa antraciklina (vidjeti dio 4.4).

Metastatski rak dojke

Lijek Perjeta treba primjenjivati u kombinaciji s trastuzumabom i docetakselom. Liječenje lijekom Perjeta i trastuzumabom može se nastaviti do progresije bolesti ili do pojave toksičnosti koja se ne može zbrinuti, čak i ako se prekine liječenje docetakselom.

Rani rak dojke

Kod neoadjuvantnog liječenja lijek Perjeta treba primjenjivati tijekom 3 do 6 ciklusa u kombinaciji s trastuzumabom i kemoterapijom, kao dio cjelovitog protokola za liječenje ranog raka dojke (vidjeti dio 5.1).

Kod adjuvantnog liječenja lijek Perjeta treba primjenjivati u kombinaciji s trastuzumabom tijekom ukupno godinu dana (do 18 ciklusa, do recidiva bolesti ili do pojave toksičnosti koja se ne može zbrinuti, što god nastupi prvo), kao dio cjelovitog protokola za liječenje ranog raka dojke, neovisno o vremenu kirurškog zahvata. Liječenje treba uključivati standardnu kemoterapiju utemeljenu na antraciklinu i/ili taksanu. Liječenje lijekom Perjeta i trastuzumabom treba započeti 1. dan prvog ciklusa kemoterapije koja sadrži taksan, a treba ga nastaviti čak i ako se kemoterapija prekine.

Odgođene ili propuštene doze

Za preporuke u slučaju odgođene ili propuštene doze vidjeti Tablicu 1 u nastavku.

Tablica 1 Preporuke za odgođene ili propuštene doze

Vrijeme između dviju uzastopnih infuzija	Perjeta	Trastuzumab	
		Intravenska primjena	Supkutana primjena
< 6 tjedana	Dozu od 420 mg pertuzumaba treba primijeniti što je prije moguće. Ne smije se čekati do sljedeće planirane doze. Nakon toga liječenje treba nastaviti prema prvotno planiranom rasporedu.	Intravensku dozu trastuzumaba od 6 mg/kg treba primijeniti što je prije moguće. Ne smije se čekati do sljedeće planirane doze. Nakon toga liječenje treba nastaviti prema prvotno planiranom rasporedu.	Fiksnu supkutanu dozu trastuzumaba od 600 mg treba primijeniti što je prije moguće. Ne smije se čekati do sljedeće planirane doze.
≥ 6 tjedana	Udarnu dozu od 840 mg pertuzumaba treba ponovno primijeniti u obliku 60-minutne infuzije, a nakon toga nastaviti liječenje intravenskom dozom održavanja od 420 mg, svaka 3 tjedna.	Treba ponovno primijeniti udarnu intravensku dozu trastuzumaba od 8 mg/kg tijekom približno 90 minuta, a nakon toga nastaviti liječenje intravenskom dozom održavanja od 6 mg/kg, svaka 3 tjedna.	

Prilagođavanje doze

Ne preporučuje se smanjivati dozu lijeka Perjeta ni trastuzumaba. Za pojedinosti o trastuzumabu vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za trastuzumab.

Bolesnici mogu nastaviti s liječenjem tijekom razdoblja reverzibilne mijelosupresije izazvane kemoterapijom, ali ih tijekom tog vremena treba pomno nadzirati zbog mogućih komplikacija povezanih s neutropenijom. Za prilagođavanje doze docetaksela i drugih kemoterapija vidjeti odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka.

Ako se obustavi liječenje trastuzumabom, mora se obustaviti i liječenje lijekom Perjeta.

Disfunkcija lijeve klijetke

Liječenje lijekom Perjeta i trastuzumabom mora se prekinuti na najmanje 3 tjedna ako se pojave bilo kakvi znakovi i simptomi koji ukazuju na kongestivno zatajenje srca. Perjeta se mora trajno obustaviti ako se potvrdi simptomatsko zatajenje srca (vidjeti dio 4.4 za više informacija).

Bolesnici s metastatskim rakom dojke

Ejekcijska frakcija lijeve klijetke prije liječenja mora biti ≥ 50 %. Liječenje lijekom Perjeta i trastuzumabom mora se prekinuti na najmanje 3 tjedna u slučaju:

- smanjenja ejekcijske frakcije lijeve klijetke na manje od 40 %
- ejekcijske frakcije lijeve klijetke od 40 do 45 % uz smanjenje za ≥ 10 postotnih bodova u odnosu na vrijednost prije liječenja.

Liječenje lijekom Perjeta i trastuzumabom može se nastaviti ako se ejekcijska frakcija lijeve klijetke oporavi na > 45 % ili na 40-45 % uz smanjenje za < 10 postotnih bodova u odnosu na vrijednost prije liječenja.

Bolesnici s ranim rakom dojke

Ejekcijska frakcija lijeve klijetke prije liječenja mora biti $\geq 55\%$ ($\geq 50\%$ nakon završetka liječenja antraciklinskom sastavnicom kemoterapije, ako se ona primjenjuje). Liječenje lijekom Perjeta i trastuzumabom mora se prekinuti na najmanje 3 tjedna u slučaju:

- smanjenja ejakcijske frakcije lijeve klijetke na manje od 50% uz smanjenje za ≥ 10 postotnih bodova u odnosu na vrijednost prije liječenja.

Liječenje lijekom Perjeta i trastuzumabom može se nastaviti ako se ejakcijska frakcija lijeve klijetke oporavi na $\geq 50\%$ ili ako se razlika u odnosu na vrijednost prije liječenja smanji na < 10 postotnih bodova.

Stariji bolesnici

Sveukupno nisu primijećene razlike u djelotvornosti lijeka Perjeta između bolesnika u dobi od ≥ 65 godina i onih mlađih od 65 godina. Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika u dobi od ≥ 65 godina. Dostupni su ograničeni podaci za bolesnike starije od 75 godina. Vidjeti dio 4.8 za procjenu sigurnosti lijeka Perjeta u starijih bolesnika.

Oštećenje bubrežne funkcije

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije nije potrebno prilagođavati dozu pertuzumaba. Zbog ograničenih dostupnih farmakokinetičkih podataka ne mogu se dati preporuke za doziranje u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nisu ispitivane sigurnost i djelotvornost lijeka Perjeta u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Ne mogu se dati posebne preporuke za doziranje.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Perjeta u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema relevantne primjene lijeka Perjeta u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju raka dojke.

Način primjene

Perjeta se primjenjuje intravenskom infuzijom. Ne smije se primijeniti brзом niti bolusnom intravenskom injekcijom. Za uputu o razrjeđivanju lijeka Perjeta prije primjene, vidjeti dijelove 6.2 i 6.6.

Kod početne je doze preporučeno trajanje infuzije 60 minuta. Ako bolesnik dobro podnese prvu infuziju, sljedeće infuzije mogu se primjenjivati tijekom vremena od 30 do 60 minuta (vidjeti dio 4.4).

Reakcije na infuziju

Ako se u bolesnika javi reakcija na infuziju, može se smanjiti brzina infuzije ili privremeno prekinuti njezina primjena (vidjeti dio 4.8). Primjena infuzije može se nastaviti nakon povlačenja simptoma. Ublažavanju simptoma može pridonijeti i liječenje kisikom, beta agonistima, antihistaminicima, brзом intravenskom nadoknadom tekućine te antipireticima.

Reakcije preosjetljivosti/anafilaksija

Infuzija se mora odmah i trajno prekinuti ako se u bolesnika pojavi reakcija stupnja 4 prema NCI-CTCAE klasifikaciji (anafilaksija), bronhospazam ili sindrom akutnog respiratornog distresa (vidjeti dio 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Disfunkcija lijeve klijetke (uključujući kongestivno zatajenje srca)

Kod primjene lijekova koji blokiraju aktivnost HER2 receptora, uključujući lijek Perjeta, prijavljeno je smanjenje ejekcijske frakcije lijeve klijetke. Incidencija simptomatske sistoličke disfunkcije lijeve klijetke (kongestivno zatajenje srca) bila je viša u bolesnika liječenih lijekom Perjeta u kombinaciji s trastuzumabom i kemoterapijom nego u onih koji su primali trastuzumab i kemoterapiju. U bolesnika koji su prethodno bili liječeni antraciklinima ili radioterapijom prisišta rizik od smanjenja ejekcijske frakcije lijeve klijetke može biti povećan. Većina slučajeva simptomatskog zatajenja srca prijavljenih kod adjuvantnog liječenja javila se u bolesnika koji su primali kemoterapiju utemeljenu na antraciklinima (vidjeti dio 4.8).

Perjeta nije ispitivana u bolesnika s: ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke prije liječenja od $< 50\%$; kongestivnim zatajenjem srca u anamnezi; smanjenjem ejekcijske frakcije lijeve klijetke na $< 50\%$ tijekom prethodnog adjuvantnog liječenja trastuzumabom; ili stanjima koja bi mogla narušiti funkciju lijeve klijetke, poput nekontrolirane hipertenzije, nedavnog infarkta miokarda, teške srčane aritmije koja zahtijeva liječenje ili prethodne kumulativne izloženosti antraciklinima od $> 360 \text{ mg/m}^2$ doksorubicina ili njegova ekvivalenta.

Prije početka liječenja lijekom Perjeta i u redovitim intervalima tijekom liječenja lijekom Perjeta (npr. jednom tijekom neoadjuvantnog liječenja te svakih 12 tjedana tijekom adjuvantnog liječenja ili liječenja metastatske bolesti) treba procijeniti ejekcijsku frakciju lijeve klijetke kako bi se potvrdilo da se ona nalazi unutar normalnih vrijednosti. Ako se ejekcijska frakcija lijeve klijetke smanji kako je opisano u dijelu 4.2 te se ne poboljša ili se dodatno pogorša pri sljedećoj ocjeni, neophodno je ozbiljno razmotriti obustavu liječenja lijekom Perjeta i trastuzumabom, osim ako se smatra da su koristi liječenja za pojedinog bolesnika veće od rizika.

Prije primjene lijeka Perjeta s antraciklinom potrebno je pažljivo razmotriti srčani rizik i balansirati ga s medicinskim potrebama pojedinog bolesnika. Na temelju farmakološkog djelovanja lijekova koji ciljano djeluju na HER2 i antraciklina, mogao bi se očekivati povećan rizik od kardiotsičnosti kod istodobne primjene lijeka Perjeta i antraciklina u odnosu na njihovu sekvencijsku primjenu.

Sekvencijska primjena lijeka Perjeta (u kombinaciji s trastuzumabom i taksanom) nakon primjene epirubicina ili doksorubicina kao sastavnica mnogih protokola utemeljenih na antraciklinu ocjenjivala se u ispitivanjima APHINITY i BERENICE. Međutim, dostupni su samo ograničeni podaci o sigurnosti kod istodobne primjene lijeka Perjeta i antraciklina. U ispitivanju TRYPHAENA Perjeta se primjenjivala istodobno s epirubicinom kao dijelom protokola FEC (5-fluorouracil, epirubicin, ciklofosamid) (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Liječile su se samo bolesnice koje prethodno nisu primale kemoterapiju i primile su niske kumulativne doze epirubicina (do 300 mg/m^2). U tom je ispitivanju sigurnost za srce bila slična onoj opaženoj u bolesnika koji su primali isti protokol, ali uz sekvencijsku primjenu lijeka Perjeta (nakon kemoterapije FEC).

Reakcije na infuziju

Perjeta se povezuje s reakcijama na infuziju, uključujući događaje sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se pomno nadzirati bolesnika tijekom i 60 minuta nakon prve infuzije lijeka Perjeta te tijekom i 30-60 minuta nakon svake sljedeće infuzije. Ako dođe do značajne reakcije na infuziju, infuziju treba usporiti ili privremeno prekinuti te uvesti odgovarajuće liječenje. Bolesnike treba procijeniti i pomno nadzirati do potpunog povlačenja znakova i simptoma. U bolesnika s teškim reakcijama na infuziju potrebno je razmotriti trajnu obustavu liječenja. Ova se klinička procjena mora temeljiti na težini prethodne reakcije i odgovoru na primijenjeno liječenje nuspojava (vidjeti dio 4.2).

Reakcije preosjetljivosti/anafilaksija

Bolesnike se mora pomno nadzirati zbog moguće pojave reakcija preosjetljivosti. Kod primjene lijeka Perjeta primijećena je teška preosjetljivost, uključujući anafilaksiju i događaje sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Lijekovi za liječenje takvih reakcija kao i oprema za hitne slučajeve moraju biti odmah dostupni. Liječenje lijekom Perjeta mora se trajno obustaviti u slučaju reakcija preosjetljivosti stupnja 4 prema NCI-CTCAE klasifikaciji (anafilaksija), bronhospazma ili sindroma akutnog respiratornog distresa (vidjeti dio 4.2).

Febrilna neutropenija

Bolesnici liječeni lijekom Perjeta, trastuzumabom i docetakselom izloženi su povećanom riziku od febrilne neutropenije u usporedbi s bolesnicima koji primaju placebo, trastuzumab i docetaksel, naročito tijekom prvih 3 ciklusa liječenja (vidjeti dio 4.8). U ispitivanju u metastatskom raku dojke pod nazivom CLEOPATRA, nadir neutrofila bio je podjednak u bolesnika liječenih lijekom Perjeta i onih koji su primali placebo. Veća incidencija febrilne neutropenije u bolesnika liječenih lijekom Perjeta bila je povezana s većom incidencijom mukozitisa i proljeva u tih bolesnika. Treba razmotriti simptomatsko liječenje mukozitisa i proljeva. Nisu prijavljeni slučajevi febrilne neutropenije nakon prestanka primjene docetaksela.

Proljev

Perjeta može izazvati težak proljev. Proljev se najčešće javlja tijekom istodobne primjene s taksanom. Rizik od proljeva veći je u starijih (≥ 65 godina) nego u mlađih bolesnika (< 65 godina). Proljev treba liječiti u skladu sa standardnom praksom i smjernicama. Treba razmotriti ranu intervenciju primjenom loperamida i nadomještanjem tekućine i elektrolita, osobito u starijih bolesnika i u slučaju teškog ili dugotrajnog proljeva. Treba razmotriti privremen prekid liječenja pertuzumabom ako se bolesnikovo stanje ne poboljša. Kad se proljev stavi pod kontrolu, liječenje pertuzumabom može se ponovno započeti.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U podispitivanju 37 bolesnika u sklopu randomiziranog pivotalnog ispitivanja CLEOPATRA u metastatskom raku dojke, nisu primijećene farmakokinetičke interakcije između pertuzumaba i trastuzumaba ni između pertuzumaba i docetaksela. Osim toga, u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi nije bilo znakova interakcije između pertuzumaba i trastuzumaba ni između pertuzumaba i docetaksela. Taj izostanak interakcija između lijekova potvrdili su farmakokinetički podaci iz ispitivanja NEOPHERE i APHINITY.

U pet su ispitivanja ispitani učinci pertuzumaba na farmakokinetiku istodobno primijenjenih citotoksičnih lijekova: docetaksela, paklitaksela, gemcitabina, kapecitabina, karboplatina i erlotiniba. Nisu pronađeni dokazi farmakokinetičkih interakcija između pertuzumaba i bilo kojeg od tih lijekova. U navedenim je ispitivanjima farmakokinetika pertuzumaba bila slična onoj opaženoj u ispitivanjima u kojima je primijenjen samostalno.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija

Žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati djelotvornu kontracepciju dok primaju lijek Perjeta i još 6 mjeseci nakon posljednje doze pertuzumaba.

Trudnoća

Podaci o primjeni pertuzumaba u trudnica su ograničeni.

Istraživanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Perjeta se ne preporučuje za primjenu tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Budući da se humani IgG izlučuje u majčino mlijeko, a moguća apsorpcija i štetno djelovanje na dojenče nisu poznati, mora se donijeti odluka hoće li se prekinuti dojenje ili obustaviti liječenje, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i dobit liječenja lijekom Perjeta za ženu (vidjeti dio 5.2).

Plodnost

Nisu provedena posebna istraživanja na životinjama kojima bi se procijenio učinak pertuzumaba na plodnost. U ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza na makaki majmunima nisu se mogli donijeti konačni zaključci o štetnom učinku na reproduktivne organe mužjaka. U spolno zrelih ženki makaki majmuna izloženih pertuzumabu nisu primijećeni štetni učinci (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

S obzirom na prijavljene nuspojave, Perjeta malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Tijekom liječenja lijekom Perjeta može se javiti omaglica (vidjeti dio 4.8). Bolesnicima u kojih se javi reakcije na infuziju treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima dok se simptomi ne povuku.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost lijeka Perjeta ocijenjena je u više od 6000 bolesnika u ispitivanjima faze I, II i III u kojima su sudjelovali bolesnici s različitim zloćudnim tumorima koji su uglavnom bili liječeni lijekom Perjeta u kombinaciji s drugim antineoplastcima. Ta su ispitivanja uključivala pivotalna ispitivanja CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417), TRYPHAENA (n=225) i APHINITY (n=4804) [objedinjeni podaci navedeni su u Tablici 2]. Sigurnost lijeka Perjeta načelno je bila dosljedna u svim ispitivanjima, iako su se incidencija i najčešće nuspojave lijeka razlikovale ovisno o tome je li se Perjeta primjenjivala u monoterapiji ili istodobno s antineoplastcima.

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 2 prikazane su nuspojave lijeka u skupinama liječenima lijekom Perjeta iz sljedećih pivotalnih kliničkih ispitivanja:

- CLEOPATRA, u kojem je Perjeta primjenjivana u kombinaciji s docetakselom i trastuzumabom u bolesnika s metastatskim rakom dojke (n=453)
- NEOSPHERE (n=309) i TRYPHAENA (n=218), u kojima se Perjeta primjenjivala neoadjuvantno u kombinaciji s trastuzumabom i kemoterapijom u bolesnika s lokalno uznapredovalim, upalnim ili ranim rakom dojke.
- APHINITY, u kojem se Perjeta primjenjivala adjuvantno u kombinaciji s trastuzumabom i kemoterapijom (utemeljenom na antraciklinu ili nekom drugom lijeku) koja je sadržavala taksan u bolesnika s ranim rakom dojke (n=2364)

Osim toga, u Tablicu 2 uključene su i nuspojave lijeka prijavljene nakon njegova stavljanja u promet. Budući da se u tim ispitivanjima Perjeta primjenjivala s trastuzumabom i kemoterapijom, teško je odrediti uzročnu vezu između pojedine nuspojave i određenog lijeka.

U nastavku su nuspojave lijeka navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti:

vrlo često ($\geq 1/10$)

često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Unutar iste kategorije učestalosti i organskog sustava nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Najčešće nuspojave lijeka ($\geq 30\%$) prema tim objedinjenim podacima bile su proljev, alopecija, mučnina, umor, neutropenija i povraćanje. Najčešće nuspojave lijeka stupnja 3-4 prema NCI-CTCAE klasifikaciji ($\geq 10\%$) bile su neutropenija i febrilna neutropenija.

Tablica 2 Sažetak nuspojava lijeka u bolesnika liječenih lijekom Perjeta u kliničkim ispitivanjima[^] i onih prijavljenih nakon stavljanja lijeka u promet[†]

Organski sustav	<i>Vrlo često</i>	<i>Često</i>	<i>Manje često</i>	<i>Rijetko</i>
Infekcije i infestacije	nazofaringitis	paronihija infekcije gornjih dišnih putova		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	febrilna neutropenija* neutropenija leukopenija anemija			
Poremećaji imunološkog sustava	reakcija na infuziju ^{oo,*}	preosjetljivost ^{o,*} preosjetljivost na lijek ^{o,*}	anafilaktička reakcija ^{o,*}	sindrom otpuštanja citokina ^{oo}
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjen tek			sindrom tumorske lize [†]
Psijatrijski poremećaji	nesanica			
Poremećaji živčanog sustava	periferna neuropatija glavobolja disgeuzija periferna senzorna neuropatija omaglica parestezija			
Poremećaji oka	pojačano suzenje			
Srčani poremećaji		disfunkcija lijeve klijetke**	kongestivno zatajenje srca**	
Krvožilni poremećaji	navale vrućine			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	kašalj epistaksa dispneja		intersticijska bolest pluća pleuralni izljev	
Poremećaji probavnog sustava	proljev povraćanje stomatitis mučnina konstipacija dispepsija bol u abdomenu			

Organski sustav	<i>Vrlo često</i>	<i>Često</i>	<i>Manje često</i>	<i>Rijetko</i>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija osip poremećaj noktiju pruritus suha koža			
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija artralgija bol u ekstremitetima			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	upala sluznice periferni edem pireksija umor astenija	zimica bol edem		

[^] Tablica 2 prikazuje objedinjene podatke prikupljene tijekom cjelokupnog razdoblja liječenja u ispitivanju CLEOPATRA (završni datum prikupljanja podataka: 11. veljače 2014.; medijan broja ciklusa liječenja lijekom Perjeta bio je 24), tijekom razdoblja neoadjuvantnog liječenja u ispitivanjima NEOSPHERE (medijan broja ciklusa liječenja lijekom Perjeta bio je 4 u svim liječenim skupinama) i TRYPHAENA (medijan broja ciklusa liječenja lijekom Perjeta bio je 3-6 u svim liječenim skupinama) i tijekom razdoblja liječenja u ispitivanju APHINITY (medijan broja ciklusa liječenja lijekom Perjeta bio je 18).

* Prijavljene su nuspojave sa smrtnim ishodom.

** Za cjelokupno razdoblje liječenja u sva 4 ispitivanja. Incidencija disfunkcije lijeve klijetke i kongestivnog zatajenja srca odražava MedDRA preporučene termine prijavljene u pojedinačnim ispitivanjima.

° Reakcija preosjetljivosti/anafilaktička reakcija temelji se na skupini termina.

°° Reakcija na infuziju obuhvaća niz različitih termina unutar određenog razdoblja; vidjeti "Opis odabranih nuspojava" u nastavku.

† Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet

Opis odabranih nuspojava

Disfunkcija lijeve klijetke

U pivotalnom ispitivanju CLEOPATRA u metastatskom raku dojke, incidencija disfunkcije lijeve klijetke tijekom liječenja u ispitivanju bila je veća u skupini koja je primala placebo nego u skupini liječenoj lijekom Perjeta (8,6 % odnosno 6,6 %). Incidencija simptomatske disfunkcije lijeve klijetke također je bila niža u skupini liječenoj lijekom Perjeta (1,8 % u skupini koja je primala placebo naspram 1,5 % u skupini liječenoj lijekom Perjeta) (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanju neoadjuvantnog liječenja NEOSPHERE, u kojem su bolesnici neoadjuvantno primili 4 ciklusa lijeka Perjeta, incidencija disfunkcije lijeve klijetke (tijekom cjelokupnog razdoblja liječenja) bila je veća u skupini liječenoj lijekom Perjeta, trastuzumabom i docetakselom (7,5 %) nego u onoj liječenoj trastuzumabom i docetakselom (1,9 %). Zabilježen je jedan slučaj simptomatske disfunkcije lijeve klijetke u skupini liječenoj lijekom Perjeta i trastuzumabom.

U ispitivanju neoadjuvantnog liječenja TRYPHAENA, incidencija disfunkcije lijeve klijetke (tijekom cjelokupnog razdoblja liječenja) iznosila je 8,3 % u skupini liječenoj lijekom Perjeta plus trastuzumabom i FEC-om (5-fluorouracil, epirubicin, ciklofosamid), a nakon toga lijekom Perjeta plus trastuzumabom i docetakselom; 9,3 % u skupini liječenoj lijekom Perjeta plus trastuzumabom i docetakselom nakon terapije FEC-om te 6,6 % u skupini liječenoj lijekom Perjeta u kombinaciji s TCH-om (docetaksel, karboplatin i trastuzumab). Incidencija simptomatske disfunkcije lijeve klijetke (kongestivnog zatajenja srca) iznosila je 1,3 % u skupini liječenoj lijekom Perjeta plus trastuzumabom i docetakselom nakon terapije FEC-om (što ne uključuje bolesnika u kojeg je nastupila disfunkcija lijeve klijetke tijekom liječenja FEC-om prije nego što je primio lijek Perjeta plus trastuzumab i docetaksel) te također 1,3 % u skupini liječenoj lijekom Perjeta u kombinaciji s TCH-om. Simptomatska disfunkcija lijeve klijetke nije nastupila ni u jednog bolesnika liječenog lijekom Perjeta plus trastuzumabom i FEC-om, a nakon toga lijekom Perjeta plus trastuzumabom i docetakselom.

U neoadjuvantnom razdoblju ispitivanja BERENICE incidencija simptomatske disfunkcije lijeve klijetke NYHA stupnja III/IV (kongestivno zatajenje srca prema verziji 4 NCI-CTCAE kriterija) iznosila je 1,5 % u skupini liječenoj zgusnutim dozama (engl. *dose dense*) doksorubicina i ciklofosfamida (AC protokol) nakon čega je uslijedila primjena lijeka Perjeta plus trastuzumab i paklitaksel te 0 % (nije se javila ni u jednog bolesnika) u skupini liječenoj FEC protokolom nakon kojega je uslijedila primjena lijeka Perjeta u kombinaciji s trastuzumabom i docetakselom. Incidencija asimptomatske disfunkcije lijeve klijetke (smanjenje ejekcijske frakcije prema verziji 4 NCI-CTCAE kriterija) iznosila je 7 % u skupini liječenoj zgusnutim AC protokolom nakon kojega je uslijedila primjena lijeka Perjeta plus trastuzumab i paklitaksel te 3,5 % u skupini liječenoj FEC protokolom nakon kojega je uslijedila primjena lijeka Perjeta u kombinaciji s trastuzumabom i docetakselom.

U ispitivanju APHINITY incidencija simptomatskog zatajenja srca (NYHA stupnja III ili IV) uz smanjenje ejekcijske frakcije lijeve klijetke za najmanje 10 postotnih bodova u odnosu na početnu vrijednost te do < 50 % iznosila je < 1 % (0,8 % u bolesnika liječenih lijekom Perjeta naspram 0,4 % u onih koji su primali placebo). Među bolesnicima u kojih je došlo do simptomatskog zatajenja srca, u 62,5 % bolesnika liječenih lijekom Perjeta i 66,7 % onih koji su primali placebo zabilježen je oporavak (koji se definirao kao dvije uzastopno izmjerene vrijednosti ejekcijske frakcije lijeve klijetke iznad 50 %) na dan prestanka prikupljanja podataka. Većina događaja prijavljena je u bolesnika liječenih antraciklinom. Asimptomatska ili blago simptomatska (NYHA stupnja II) smanjenja ejekcijske frakcije lijeve klijetke za najmanje 10 postotnih bodova u odnosu na početnu vrijednost i do < 50 % prijavljena su u 2,7 % bolesnika liječenih lijekom Perjeta i 2,9 % onih koji su primali placebo. Među njima je oporavak na dan prestanka prikupljanja podataka zabilježen u 84,4 % bolesnika liječenih lijekom Perjeta i 87,0 % onih koji su primali placebo.

Reakcije na infuziju

U pivotalnim je ispitivanjima reakcija na infuziju definirana kao bilo koji događaj prijavljen kao preosjetljivost, anafilaktička reakcija, akutna reakcija na infuziju ili sindrom otpuštanja citokina, koji se javio tijekom infuzije ili na dan primjene infuzije. U pivotalnom ispitivanju CLEOPATRA početna doza lijeka Perjeta primijenjena je dan prije trastuzumaba i docetaksela kako bi se mogle istražiti reakcije povezane s lijekom Perjeta. Prvog dana, kada je primijenjena samo Perjeta, ukupna učestalost reakcija na infuziju bila je 9,8 % u skupini koja je primala placebo te 13,2 % u skupini liječenoj lijekom Perjeta, pri čemu je većina reakcija na infuziju bila blaga ili umjereno teška. Najčešće reakcije na infuziju ($\geq 1,0$ %) u skupini liječenoj lijekom Perjeta bile su pireksija, zimica, umor, glavobolja, astenija, preosjetljivost i povraćanje.

Tijekom drugog ciklusa liječenja, u kojem su svi lijekovi primijenjeni istoga dana, najčešće reakcije na infuziju u skupini liječenoj lijekom Perjeta ($\geq 1,0$ %) bile su umor, disgeuzija, preosjetljivost na lijek, mialgija i povraćanje (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanjima neoadjuvantnog i adjuvantnog liječenja Perjeta se u svim ciklusima primjenjivala istoga dana kad i druge ispitivane terapije. Reakcije na infuziju zabilježene su u 18,6 % - 25,0 % bolesnika prvog dana primjene lijeka Perjeta (u kombinaciji s trastuzumabom i kemoterapijom). Vrsta i težina događaja bile su u skladu s onima primijećenima u ispitivanju CLEOPATRA u onim ciklusima u kojima se Perjeta primjenjivala istoga dana kad i trastuzumab i docetaksel, a većina tih reakcija bila je blage do umjerene težine.

Reakcije preosjetljivosti/anafilaksija

U pivotalnom ispitivanju CLEOPATRA u metastatskom raku dojke, ukupna učestalost slučajeva preosjetljivosti/anafilaksije koje su prijavili ispitivači tijekom cijelog razdoblja liječenja iznosila je 9,3 % u skupini koja je primala placebo i 11,3 % u skupini liječenoj lijekom Perjeta, od kojih je njih 2,5 % odnosno 2,0 % bilo NCI-CTCAE stupnja 3-4. Ukupno su u 2 bolesnika koja su primala placebo i u 4 bolesnika liječena lijekom Perjeta nastupili događaji koje je ispitivač opisao kao anafilaksiju (vidjeti dio 4.4).

Ukupno gledajući, reakcije preosjetljivosti većinom su bile blage do umjerene težine i povukle su se nakon liječenja. Na temelju prilagodbi ispitivanog liječenja za većinu je reakcija ocijenjeno da su posljedica infuzija docetaksela.

U ispitivanjima neoadjuvantnog i adjuvantnog liječenja događaji preosjetljivosti/anafilaksije bili su u skladu s onima primijećenima u ispitivanju CLEOPATRA. U ispitivanju NEOSPHERE, anafilaksija se javila u dva bolesnika u skupini liječenoj lijekom Perjeta i docetakselom. I u ispitivanju TRYPHAENA i u ispitivanju APHINITY, ukupna učestalost preosjetljivosti/anafilaksije bila je najveća u skupini koja je primala lijek Perjeta i TCH (13,2 % odnosno 7,6 %), a 2,6 % odnosno 1,3 % događaja bilo je stupnja 3-4 prema NCI-CTCAE kriterijima.

Febrilna neutropenija

U pivotalnom ispitivanju CLEOPATRA u većine se bolesnika u obje ispitivane skupine javila najmanje jedna epizoda leukopenije (u 63,0 % bolesnika liječenih lijekom Perjeta i 58,3 % bolesnika koji su primali placebo), od kojih je većina bila neutropenija (vidjeti dio 4.4). Febrilna neutropenija javila se u 13,7 % bolesnika liječenih lijekom Perjeta te u 7,6 % bolesnika koji su primali placebo. U obje terapijske skupine je udio bolesnika u kojih se javila febrilna neutropenija bio najveći tijekom prvog ciklusa liječenja, nakon čega se stalno smanjivao. U obje je terapijske skupine primijećena povećana incidencija febrilne neutropenije u bolesnika azijskog podrijetla u usporedbi s bolesnicima drugih rasa ili iz drugih geografskih područja. Među ispitanicima azijskog podrijetla incidencija febrilne neutropenije bila je viša u skupini liječenoj lijekom Perjeta (25,8 %) nego u skupini koja je primala placebo (11,3 %).

U ispitivanju NEOSPHERE, febrilna neutropenija javila se u 8,4 % bolesnika neoadjuvantno liječenih lijekom Perjeta, trastuzumabom i docetakselom, u odnosu na 7,5 % onih liječenih trastuzumabom i docetakselom. U ispitivanju TRYPHAENA, febrilna neutropenija nastupila je u 17,1 % bolesnika neoadjuvantno liječenih lijekom Perjeta + TCH-om te u 9,3 % onih neoadjuvantno liječenih lijekom Perjeta, trastuzumabom i docetakselom nakon FEC-a. U ispitivanju TRYPHAENA, incidencija febrilne neutropenije bila je veća u bolesnika koji su primili šest ciklusa lijeka Perjeta nego u onih koji su primili tri ciklusa lijeka Perjeta, neovisno o primijenjenoj kemoterapiji. Kao i u ispitivanju CLEOPATRA, u oba je neoadjuvantna ispitivanja primijećena veća incidencija neutropenije i febrilne neutropenije među bolesnicima azijskog podrijetla u usporedbi s ostalim bolesnicima. U ispitivanju NEOSPHERE, febrilna neutropenija javila se u 8,3 % bolesnika azijskog podrijetla neoadjuvantno liječenih lijekom Perjeta, trastuzumabom i docetakselom, u odnosu na 4,0 % bolesnika azijskog podrijetla neoadjuvantno liječenih trastuzumabom i docetakselom.

U ispitivanju APHINITY, febrilna neutropenija javila se u 12,1 % bolesnika liječenih lijekom Perjeta te 11,1 % onih koji su primali placebo. Kao i u ispitivanjima CLEOPATRA, TRYPHAENA i NEOSPHERE, veća incidencija febrilne neutropenije u bolesnika azijskog podrijetla liječenih lijekom Perjeta nego u bolesnika drugih rasa primijećena je i u ispitivanju APHINITY (15,9 % bolesnika liječenih lijekom Perjeta i 9,9 % bolesnika koji su primali placebo).

Proljev

U pivotalnom ispitivanju CLEOPATRA u metastatskom raku dojke, proljev se javio u 68,4 % bolesnika liječenih lijekom Perjeta te u 48,7 % bolesnika koji su primali placebo (vidjeti dio 4.4). Većina događaja bili su po težini blagi do umjereni, a javili su se tijekom prvih nekoliko ciklusa liječenja. Incidencija proljeva NCI-CTCAE stupnja 3-4 iznosila je 9,3 % u bolesnika liječenih lijekom Perjeta i 5,1 % u bolesnika koji su primali placebo. Medijan trajanja najdulje epizode iznosio je 18 dana u bolesnika liječenih lijekom Perjeta te 8 dana u bolesnika koji su primali placebo. Kod slučajeva proljeva zabilježen je dobar odgovor na proaktivno liječenje antidijaroičima.

U ispitivanju NEOSPHERE, proljev se javio u 45,8 % bolesnika neoadjuvantno liječenih lijekom Perjeta, trastuzumabom i docetakselom u odnosu na 33,6 % bolesnika liječenih trastuzumabom i docetakselom. U ispitivanju TRYPHAENA, proljev se javio u 72,3 % bolesnika neoadjuvantno liječenih lijekom Perjeta + TCH-om te u 61,4 % onih koji su neoadjuvantno primali lijek Perjeta, trastuzumab i docetaksel nakon FEC-a. U oba je ispitivanja većina događaja bila blage do umjerene težine.

U ispitivanju APHINITY, veća incidencija proljeva prijavljena je u skupini liječenoj lijekom Perjeta (71,2 %) nego u skupini koja je primala placebo (45,2 %). Proljev stupnja ≥ 3 prijavljen je u 9,8 % bolesnika liječenih lijekom Perjeta naspram 3,7 % onih koji su primali placebo. Većina prijavljenih događaja bila je stupnja težine 1 ili 2. Najviša incidencija proljeva (bilo kojeg stupnja) prijavljena je tijekom razdoblja primjene ciljane terapije + kemoterapije taksanom (61,4 % bolesnika u skupini liječenoj lijekom Perjeta naspram 33,8 % bolesnika u skupini koja je primala placebo). Incidencija proljeva bila je znatno niža nakon prestanka primjene kemoterapije – javio se u 18,1 % bolesnika u skupini liječenoj lijekom Perjeta naspram 9,2 % bolesnika u skupini koja je primala placebo u razdoblju primjene ciljane terapije nakon kemoterapije.

Osip

U pivotalnom ispitivanju CLEOPATRA u metastatskom raku dojke, osip se javio u 51,7 % bolesnika liječenih lijekom Perjeta te u 38,9 % bolesnika koji su primali placebo. Ti su događaji većinom bili stupnja težine 1 ili 2, javljali su se tijekom prva 2 ciklusa i odgovarali su na standardno liječenje poput topikalne ili peroralne terapije za liječenje akni.

U ispitivanju NEOSPHERE, osip se javio u 40,2 % bolesnika neoadjuvantno liječenih lijekom Perjeta, trastuzumabom i docetakselom u odnosu na 29,0 % bolesnika liječenih trastuzumabom i docetakselom. U ispitivanju TRYPHAENA, osip se javio u 36,8 % bolesnika neoadjuvantno liječenih lijekom Perjeta + TCH-om te u 20,0 % onih koji su neoadjuvantno primali lijek Perjeta, trastuzumab i docetaksel nakon FEC-a. Incidencija osipa bila je veća u bolesnika koji su primili šest ciklusa lijeka Perjeta nego u onih koji su primili tri ciklusa lijeka Perjeta, neovisno o primijenjenoj kemoterapiji.

U ispitivanju APHINITY, štetni događaj osipa javio se u 25,8 % bolesnika u skupini liječenoj lijekom Perjeta naspram 20,3 % bolesnika u skupini koja je primala placebo. Većina događaja osipa bila je stupnja težine 1 ili 2.

Laboratorijska odstupanja

U pivotalnom ispitivanju CLEOPATRA u metastatskom raku dojke, incidencija neutropenije stupnja 3-4 prema NCI-CTCAE v.3 bila je podjednaka u obje terapijske skupine (u 86,3 % bolesnika liječenih lijekom Perjeta i 86,6 % bolesnika koji su primali placebo, uključujući neutropeniju stupnja 4 u 60,7 % bolesnika liječenih lijekom Perjeta te u 64,8 % bolesnika koji su primali placebo).

U ispitivanju NEOSPHERE, incidencija neutropenije stupnja 3-4 prema verziji 3 NCI-CTCAE kriterija iznosila je 74,5 % u bolesnika neoadjuvantno liječenih lijekom Perjeta, trastuzumabom i docetakselom u odnosu na 84,5 % u bolesnika liječenih trastuzumabom i docetakselom, uključujući neutropeniju stupnja 4 u 50,9 % odnosno 60,2 % slučajeva. U ispitivanju TRYPHAENA, incidencija neutropenije stupnja 3-4 prema verziji 3 NCI-CTCAE kriterija iznosila je 85,3 % u bolesnika neoadjuvantno liječenih lijekom Perjeta + TCH-om te 77,0 % u onih koji su neoadjuvantno primali lijek Perjeta, trastuzumab i docetaksel nakon FEC-a, uključujući neutropeniju stupnja 4 u 66,7 % odnosno 59,5 % slučajeva.

U ispitivanju APHINITY, incidencija neutropenije stupnja 3-4 prema verziji 4 NCI-CTCAE kriterija iznosila je 40,6 % u bolesnika liječenih lijekom Perjeta, trastuzumabom i kemoterapijom u odnosu na 39,1 % u bolesnika koji su primali placebo, trastuzumab i kemoterapiju, uključujući neutropeniju stupnja 4 u 28,3 % odnosno 26,5 % slučajeva.

Stariji bolesnici

Incidencija sljedećih nuspojava svih stupnjeva bila je najmanje 5 % viša u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina nego u onih mlađih od 65 godina: smanjen tek, anemija, smanjena tjelesna težina, astenija, disgeuzija, periferna neuropatija, hipomagnezijemija i proljev. Dostupni su ograničeni podaci za bolesnike starije od 75 godina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Maksimalna podnošljiva doza pertuzumaba nije utvrđena. U kliničkim ispitivanjima nisu ispitivane pojedinačne doze veće od 25 mg/kg (1727 mg).

U slučaju predoziranja bolesnike se mora pomno nadzirati kako bi se uočili znakovi ili simptomi nuspojava te treba uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, monoklonska protutijela, ATK oznaka: L01FD02

Mehanizam djelovanja

Pertuzumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko protutijelo koje ciljano djeluje na izvanstaničnu dimerizacijsku domenu (poddmenu II) proteina receptora humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2) i tako blokira heterodimerizaciju receptora HER2 ovisno o ligandu s drugim članovima obitelji HER receptora, uključujući EGFR, HER3 i HER4. Time pertuzumab inhibira ligandom potaknutu unutarstaničnu signalizaciju dvama glavnim signalnim putovima: putom mitogenom-aktivirane proteinske (MAP) kinaze i putom fosfoinozimid-3-kinaze (PI3K). Inhibicija puta MAP kinaze može dovesti do zaustavljanja rasta stanice, a inhibicija puta PI3K do apoptoze. Osim toga, pertuzumab posreduje u staničnoj citotoksičnosti ovisnoj o protutijelima.

Iako je pertuzumab primijenjen samostalno inhibirao proliferaciju tumorskih stanica u ljudi, kombinacija pertuzumaba i trastuzumaba značajno je pojačala protutumorsko djelovanje u ksenotransplantacijskim modelima s povećanom ekspresijom HER2.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost lijeka Perjeta u HER2 pozitivnom raku dojke potvrđena je u randomiziranom ispitivanju faze III i ispitivanju faze II s jednom skupinom u kojem su sudjelovali bolesnici s metastatskim rakom dojke, dvama randomiziranim ispitivanjima faze II za neoadjuvantno liječenje ranog raka dojke (jedno ispitivanje bilo je kontrolirano), nerandomiziranom ispitivanju faze II za neoadjuvantno liječenje i randomiziranom ispitivanju faze III za adjuvantno liječenje.

Prekomjerna ekspresija HER2 određivala se u središnjem laboratoriju, a definirala se kao imunohistokemijski nalaz (IHC) 3+ ili amplifikacijski omjer od $\geq 2,0$ dobiven *in situ* hibridizacijom (ISH) u ispitivanjima koja se opisuju u nastavku.

Metastatski rak dojke

Perjeta u kombinaciji s trastuzumabom i docetakselom

CLEOPATRA (WO20698) je multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje faze III, provedeno u 808 bolesnika s HER2 pozitivnim metastatskim ili lokalno recidivirajućim neresektabilnim rakom dojke. Bolesnici s klinički značajnim faktorima srčanog rizika nisu bili uključeni u ispitivanje (vidjeti dio 4.4). S obzirom da u ispitivanje nisu uključivani bolesnici s metastazama u mozgu, nema podataka o djelovanju lijeka Perjeta na moždane

metastaze. Dostupno je vrlo malo podataka o bolesnicima s neresektabilnom lokalno recidivirajućom bolešću. Bolesnici su randomizirani u omjeru 1:1 u skupinu koja je primala placebo + trastuzumab + docetaksel ili u skupinu koja je primala lijek Perjeta + trastuzumab + docetaksel.

Perjeta i trastuzumab primjenjivani su u standardnim dozama svaka 3 tjedna. Bolesnici su liječeni lijekom Perjeta i trastuzumabom do progresije bolesti, povlačenja pristanka za sudjelovanje u ispitivanju ili pojave toksičnosti koja se ne može zbrinuti. Docetaksel je primijenjen u početnoj dozi od 75 mg/m² u obliku intravenske infuzije svaka 3 tjedna tijekom najmanje 6 ciklusa liječenja. Ako je bolesnik dobro podnio početnu dozu, doza docetaksela mogla se prema odluci ispitivača povećati na 100 mg/m².

Primarna mjera ishoda ispitivanja bilo je preživljenje bez progresije bolesti prema procjeni neovisnog ocjenjivačkog tijela, a definirana je kao razdoblje od datuma randomizacije do datuma progresije bolesti ili smrti (zbog bilo kojeg uzroka) ako je smrt nastupila unutar 18 tjedana od posljednje procjene tumora. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su ukupno preživljenje, preživljenje bez progresije bolesti (prema procjeni ispitivača), stopa objektivnog odgovora, trajanje odgovora i vrijeme do progresije simptoma prema upitniku o kvaliteti života FACT B.

Približno je polovica bolesnika u svakoj terapijskoj skupini imala bolest pozitivnu na hormonske receptore (definirano kao bolest pozitivna na estrogenske receptore (ER-pozitivna) i/ili na progesteronske receptore (PgR-pozitivna)) i približno je polovica bolesnika u svakoj terapijskoj skupini prethodno primala adjuvantno ili neoadjuvantno liječenje. Većina tih bolesnika prethodno je bila liječena antraciklinima, a 11 % svih bolesnika prethodno je primalo trastuzumab. Ukupno je 43 % bolesnika u obje terapijske skupine prethodno bilo liječeno radioterapijom. Medijan ejakcijske frakcije lijeve klijetke bolesnika na početku liječenja iznosio je 65,0 % (raspon 50 % - 88 %) u obje skupine.

Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja CLEOPATRA sažeti su u Tablici 3. U skupini liječenoj lijekom Perjeta zabilježeno je statistički značajno poboljšanje preživljenja bez progresije bolesti prema procjeni neovisnog ocjenjivačkog tijela u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. Rezultati preživljenja bez progresije bolesti prema procjeni ispitivača bili su slični onima prema procjeni neovisnog ocjenjivačkog tijela.

Tablica 3 Sažetak rezultata djelotvornosti iz ispitivanja CLEOPATRA

Parametar	Placebo+ trastuzumab + docetaksel n=406	Perjeta+ trastuzumab + docetaksel n=402	HR (95 % CI)	p-vrijednost
Preživljenje bez progresije bolesti (neovisna ocjena) – primarna mjera ishoda*				
broj bolesnika s događajem medijan mjeseci	242 (59 %) 12,4	191 (47,5 %) 18,5	0,62 [0,51; 0,75]	< 0,0001
Ukupno preživljenje – sekundarna mjera ishoda**				
broj bolesnika s događajem medijan mjeseci	221 (54,4 %) 40,8	168 (41,8 %) 56,5	0,68 [0,56; 0,84]	0,0002
Stopa objektivnog odgovora (ORR)^ - sekundarna mjera ishoda				
broj bolesnika s mjerljivom bolešću	336	343	razlika u ORR-u: 10,8 % [4,2; 17,5]	0,0011
bolesnici koji su ostvarili odgovor na liječenje***	233 (69,3 %) [64,1; 74,2]	275 (80,2 %) [75,6; 84,3]		
95 % CI za ORR				
potpun odgovor (CR)	14 (4,2 %)	19 (5,5 %)		
djelomičan odgovor (PR)	219 (65,2 %)	256 (74,6 %)		
stabilna bolest (SD)	70 (20,8 %)	50 (14,6 %)		
progresivna bolest (PD)	28 (8,3 %)	13 (3,8 %)		
Trajanje odgovora † ^				
n=	233	275		
medijan tjedana	54,1	87,6		
95 % CI za medijan	[46; 64]	[71; 106]		

* Primarna analiza preživljenja bez progresije bolesti, završni datum prikupljanja podataka 13. svibnja 2011.

** Završna analiza ukupnog preživljenja vođena događajima, završni datum prikupljanja podataka 11. veljače 2014.

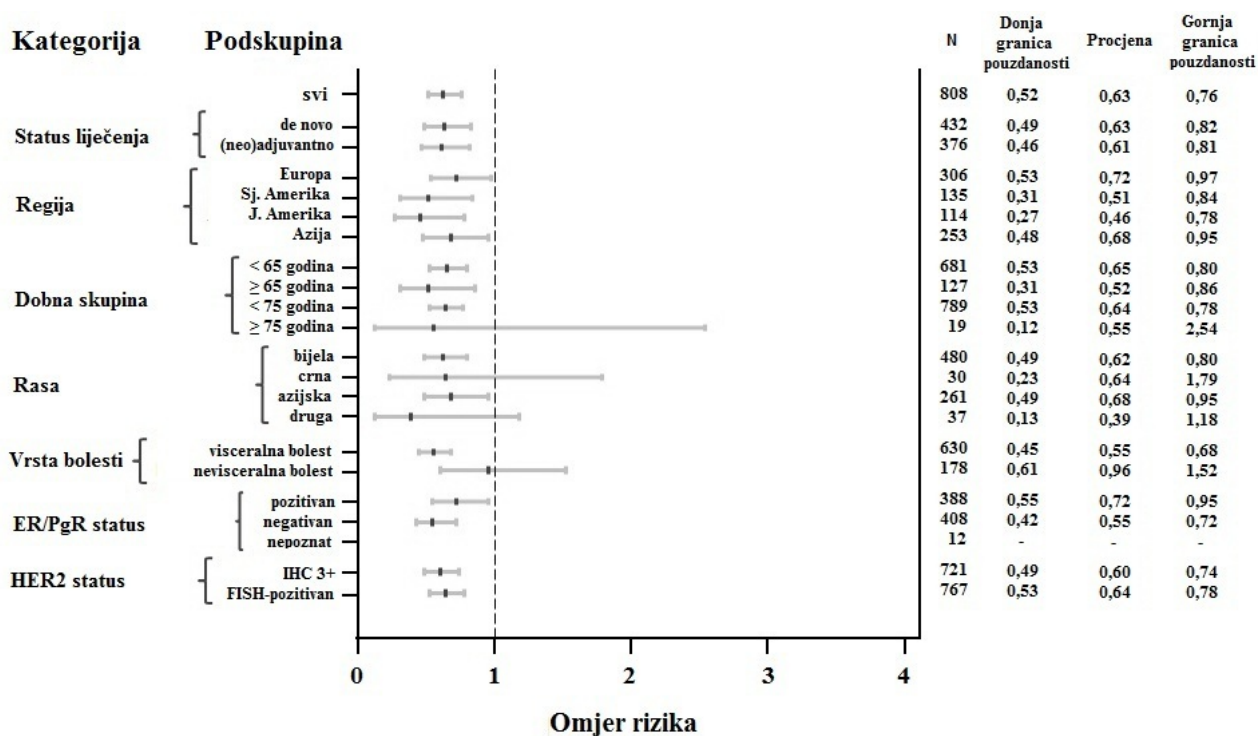
*** Bolesnici s najboljim ukupnim odgovorom, tj. potvrđenim potpunim ili djelomičnim odgovorom prema RECIST-u.

† Ocijenjeno u bolesnika s najboljim ukupnim odgovorom, tj. potvrđenim potpunim ili djelomičnim odgovorom.

^ Stopa objektivnog odgovora i trajanje odgovora temelje se na ocjenama tumora prema procjeni neovisnog ocjenjivačkog tijela.

Zabilježeni su dosljedni rezultati u svim unaprijed određenim podskupinama bolesnika, uključujući podskupine utemeljene na stratifikaciji prema geografskim područjima te prema prethodnom adjuvantnom/neoadjuvantnom liječenju ili *de novo* metastatskom raku dojke (vidjeti Sliku 1). *Post hoc* eksploracijska analiza pokazala je da je u bolesnika koji su prethodno primali trastuzumab (n = 88) omjer hazarda za preživljenje bez progresije bolesti prema procjeni neovisnog ocjenjivačkog tijela iznosio 0,62 (95 % CI 0,35; 1,07), dok je u bolesnika koji su prethodno primali terapiju koja nije uključivala trastuzumab (n = 288) taj omjer hazarda bio 0,60 (95 % CI 0,43; 0,83).

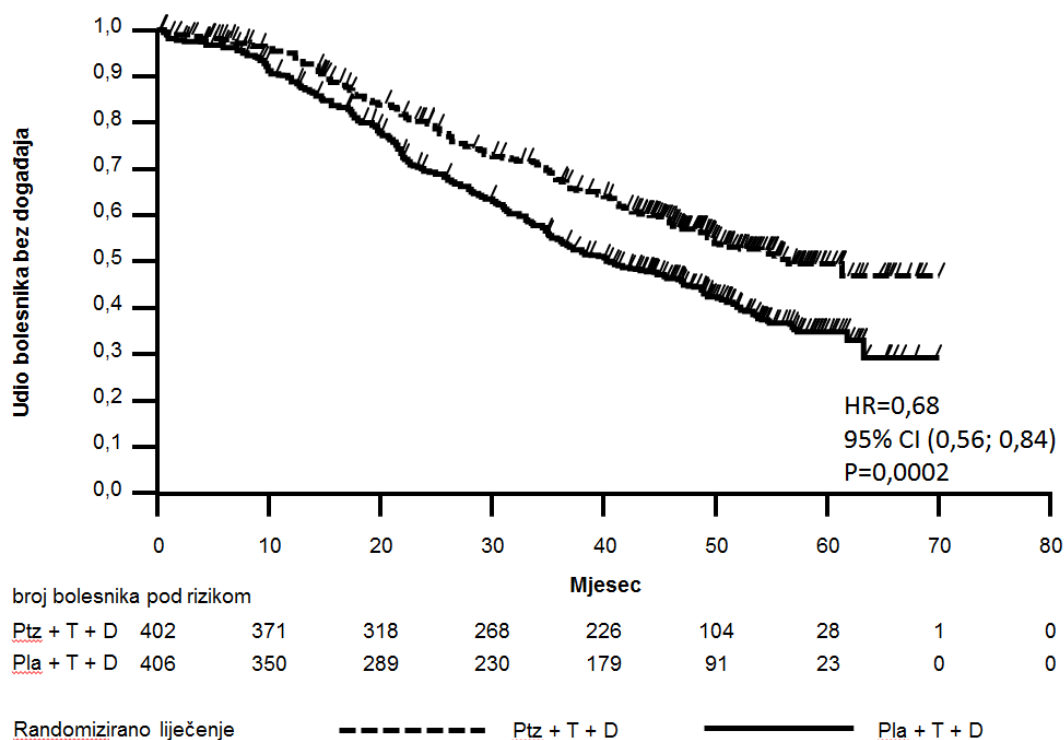
Slika 1 Analiza preživljenja bez progresije bolesti prema procjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva po podskupinama bolesnika



Završna analiza ukupnog preživljenja vođena događajima provedena je kada je umrlo 389 bolesnika (221 u skupini koja je primala placebo i 168 u skupini liječenoj lijekom Perjeta). Statistički značajan koristan učinak na ukupno preživljenje u skupini liječenoj lijekom Perjeta, prethodno opažen prilikom privremene analize ukupnog preživljenja (proveden godinu dana nakon primarne analize), bio je održan (HR: 0,68; p = 0,0002 log-rang test). Medijan vremena do smrti bio je 40,8 mjeseci u skupini koja je primala placebo, a 56,5 mjeseci u skupini liječenoj lijekom Perjeta (vidjeti Tablicu 3, Sliku 2).

Deskriptivna analiza ukupnog preživljenja provedena na kraju ispitivanja kada je umrlo 515 bolesnika (280 u skupini koja je primala placebo i 235 u skupini liječenoj lijekom Perjeta) pokazala je da se statistički značajan koristan učinak na ukupno preživljenje u skupini liječenoj lijekom Perjeta održao tijekom medijana praćenja od 99 mjeseci (HR: 0,69; p < 0,0001 log-rang test; medijan vremena do smrti: 40,8 mjeseci [skupina koja je primala placebo] naspram 57,1 mjesec [skupina liječena lijekom Perjeta]). Procijenjeno preživljenje nakon 8 godina kao ključnoj vremenskoj točki iznosilo je 37 % u skupini liječenoj lijekom Perjeta te 23 % u onoj koja je primala placebo.

Slika 2 Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja prema analizi vođenoj događajima



HR= omjer hazarda; CI= interval pouzdanosti; Pla= placebo; Ptz= pertuzumab (Perjeta); T= trastuzumab (Herceptin); D=docetaxel.

Nije ustanovljena statistički značajna razlika između dviju ispitivanih skupina s obzirom na kvalitetu života vezanu uz zdravlje procijenjenu na temelju rezultata upitnika FACT-B TOI-PFB.

Dodatne informacije o suportivnim kliničkim ispitivanjima

BO17929 - ispitivanje metastatskog raka dojke s jednom skupinom

BO17929 je bilo nerandomizirano ispitivanje faze II u bolesnika s metastatskim rakom dojke u kojih je došlo do progresije tumora tijekom liječenja trastuzumabom. Liječenje lijekom Perjeta i trastuzumabom rezultiralo je stopom odgovora od 24,2 %, a u dodatnih 25,8 % bolesnika došlo je do stabilizacije bolesti koja je potrajala najmanje 6 mjeseci, što ukazuje na to da Perjeta djeluje i nakon progresije bolesti na trastuzumab.

Rani rak dojke

Neoadjuvantno liječenje

U neoadjuvantnim se uvjetima lokalno uznapredovali i upalni rak dojke smatraju visokorizičnima neovisno o statusu hormonskih receptora. Pri ocjeni rizika kod raka dojke u ranom stadiju, u obzir treba uzeti veličinu tumora, stupanj tumora, status hormonskih receptora i metastaze u limfnim čvorovima.

Indikacija za primjenu u neoadjuvantnom liječenju raka dojke temelji se na dokazanom poboljšanju stope patološkog potpunog odgovora i trendovima prema poboljšanju preživljenja bez simptoma bolesti, koji ipak ne potvrđuju ili ne omogućuju precizno određivanje koristi s obzirom na dugoročne ishode kao što su ukupno preživljenje ili preživljenje bez simptoma bolesti.

NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE je multicentrično, multinacionalno randomizirano, kontrolirano ispitivanje lijeka Perjeta faze II, u kojem je sudjelovalo 417 odraslih bolesnica s novodijagnosticiranim, ranim, upalnim ili lokalno uznapredovalim HER2 pozitivnim rakom dojke (T2-4d; promjer primarnog tumora > 2 cm) koje prethodno nisu bile liječene trastuzumabom, kemoterapijom ni radioterapijom. U ispitivanje nisu bile uključene bolesnice s metastazama, obostranim rakom dojke, klinički važnim faktorima rizika za srčane bolesti (vidjeti dio 4.4) ili ejskijskom frakcijom lijeve klijetke od < 55 %. Većina bolesnica bila je mlađa od 65 godina.

Bolesnice su bile randomizirane za liječenje jednim od sljedećih neoadjuvantnih protokola tijekom 4 ciklusa prije kirurškog zahvata:

- trastuzumab plus docetaksel
- Perjeta plus trastuzumab i docetaksel
- Perjeta plus trastuzumab
- Perjeta plus docetaksel

Randomizacija je bila stratificirana prema vrsti raka dojke (operabilan, lokalno uznapredovao ili upalni) te prema tome jesu li bolesnice imale pozitivan ER ili PgR status.

Pertuzumab se primjenjivao intravenski u početnoj dozi od 840 mg, a zatim u dozi od 420 mg svaka tri tjedna. Trastuzumab se primjenjivao intravenski u početnoj dozi od 8 mg/kg, a zatim u dozi od 6 mg/kg svaka tri tjedna. Docetaksel se primjenjivao intravenski u početnoj dozi od 75 mg/m², nakon koje se primjenjivala doza od 75 mg/m² ili 100 mg/m² (ako su bolesnice podnosile tu dozu) svaka 3 tjedna. Nakon kirurškog zahvata, sve su bolesnice primile 3 ciklusa 5-fluorouracila (600 mg/m²), epirubicina (90 mg/m²) i ciklofosfamida (600 mg/m²) (FEC), koji su se primjenjivali intravenski svaka tri tjedna, kao i trastuzumab primijenjen intravenski svaka tri tjedna do završetka 1-godišnjeg razdoblja liječenja. Bolesnice koje su prije kirurškog zahvata primale samo lijek Perjeta plus trastuzumab naknadno su primale i FEC i docetaksel nakon kirurškog zahvata.

Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je stopa patološkog potpunog odgovora (pCR) u dojci (ypT0/is). Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su stopa kliničkog odgovora, stopa poštenog kirurškog zahvata na dojci (samo za tumore veličine T2-3), preživljenje bez simptoma bolesti i preživljenje bez progresije bolesti. Dodatne eksploracijske stope pCR-a uključivale su status zahvaćenosti limfnih čvorova (ypT0/isN0 i ypT0N0).

Demografske su značajke bile ujednačene (medijan dobi iznosio je 49-50 godina, a većina ispitanica bile su bjelkinje [71 %]) i sve su bolesnice bile ženskog spola. Ukupno je 7 % bolesnica imalo upalni rak dojke, 32 % imalo je lokalno uznapredovali rak dojke, a njih 61 % imalo je operabilni rak dojke. Približno polovica bolesnica u svakoj liječenoj skupini imala je bolest pozitivnu na hormonske receptore (koja se definirala kao ER-pozitivna i/ili PgR-pozitivna).

Rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 4. Primijećeno je statistički značajno poboljšanje stope pCR-a (ypT0/is) u bolesnica liječenih lijekom Perjeta plus trastuzumabom i docetakselom u odnosu na one koje su primale trastuzumab i docetaksel (45,8 % naspram 29,0 %, p-vrijednost = 0,0141). Primijećen je dosljedan obrazac rezultata, neovisno o definiciji pCR-a. Smatra se da će se razlika u stopi pCR-a vjerojatno preslikati u klinički značajnu razliku kod dugoročnih ishoda, a tu pretpostavku podupiru pozitivni trendovi preživljenja bez progresije bolesti (HR: 0,69; 95 % CI: 0,34; 1,40) i preživljenja bez znakova bolesti (HR: 0,60; 95 % CI: 0,28; 1,27).

Stope pCR-a i opseg korisnih učinaka ostvarenih primjenom lijeka Perjeta (Perjeta plus trastuzumab i docetaksel u usporedbi s bolesnicama koje su primale trastuzumab i docetaksel) bili su manji u podskupini bolesnica s tumorima pozitivnima na hormonske receptore (razlika pCR-a u dojci od 6 %) nego u bolesnica s tumorima negativnima na hormonske receptore (razlika pCR-a u dojci od 26,4 %). Stope pCR-a bile su slične u bolesnica s operabilnom i onih s lokalno uznapredovalom bolešću. Bilo je

premalu bolesnica s upalnim rakom dojke da bi se mogli donijeti bilo kakvi čvrsti zaključci, ali je stopa pCR-a bila viša u bolesnica koje su primale lijek Perjeta plus trastuzumab i docetaksel.

TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA je multicentrično randomizirano kliničko ispitivanje faze II provedeno u 225 odraslih bolesnica s HER2 pozitivnim lokalno uznapredovalim, operabilnim ili upalnim rakom dojke (T2-4d; primarni tumor promjera > 2 cm) koje prethodno nisu primale trastuzumab, kemoterapiju ni radioterapiju. U ispitivanje nisu bile uključene bolesnice s metastazama, obostranim rakom dojke, klinički važnim faktorima rizika za srčane bolesti (vidjeti dio 4.4) ili ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke od < 55 %. Većina bolesnica bila je mlađa od 65 godina. Bolesnice su bile randomizirane za liječenje jednim od sljedeća tri neoadjuvantna protokola prije kirurškog zahvata:

- 3 ciklusa FEC-a, nakon kojih su primijenjena 3 ciklusa docetaksela, svi istodobno s lijekom Perjeta i trastuzumabom
- 3 ciklusa samo FEC-a, nakon kojih su primijenjena 3 ciklusa docetaksela istodobno s trastuzumabom i lijekom Perjeta
- 6 ciklusa TCH-a u kombinaciji s lijekom Perjeta

Randomizacija je bila stratificirana prema vrsti raka dojke (operabilan, lokalno uznapredovao ili upalni) te prema tome jesu li bolesnice imale pozitivan ER i/ili PgR status.

Pertuzumab se primjenjivao intravenski u početnoj dozi od 840 mg, a zatim u dozi od 420 mg svaka tri tjedna. Trastuzumab se primjenjivao intravenski u početnoj dozi od 8 mg/kg, a zatim u dozi od 6 mg/kg svaka tri tjedna. FEC (5-fluorouracil [500 mg/m²], epirubicin [100 mg/m²] i ciklofosamid [600 mg/m²]) su primjenjivani intravenski svaka tri tjedna tijekom 3 ciklusa. Docetaksel se primjenjivao intravenskom infuzijom u početnoj dozi od 75 mg/m² svaka tri tjedna, koja se prema odluci ispitivača mogla povećati do 100 mg/m² ako je bolesnica dobro podnijela početnu dozu. Međutim, u skupini liječenoj lijekom Perjeta u kombinaciji s TCH-om, docetaksel se primjenjivao intravenski u dozi od 75 mg/m² (nije bilo dopušteno povećanje doze), a karboplatin (AUC 6) se primjenjivao intravenski svaka tri tjedna. Nakon kirurškog zahvata, sve su bolesnice primale trastuzumab do završetka 1-godišnjeg razdoblja liječenja.

Primarna mjera ishoda ovog ispitivanja bila je sigurnost za srce tijekom razdoblja neoadjuvantnog liječenja u sklopu ispitivanja. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su stopa pCR-a u dojci (ypT0/is), preživljenje bez simptoma bolesti, preživljenje bez progresije bolesti i ukupno preživljenje.

Demografske su značajke bile ujednačene među skupinama (medijan dobi iznosio je 49-50 godina, a većina ispitanica bile su bjelkinje [77 %]) i sve su bolesnice bile ženskog spola. Ukupno je 6 % bolesnica imalo upalni rak dojke, 25 % imalo je lokalno uznapredovali rak dojke, a njih 69 % imalo je operabilni rak dojke. Približno polovica bolesnica u svakoj liječenoj skupini imala je ER-pozitivnu i/ili PgR-pozitivnu bolest.

U usporedbi s podacima objavljenima za slične protokole bez pertuzumaba, u sve su 3 liječene skupine primijećene visoke stope pCR-a (vidjeti Tablicu 4). Primijećen je dosljedan obrazac rezultata, neovisno o definiciji pCR-a. Stope pCR-a bile su niže u podskupini bolesnica s tumorima pozitivnima na hormonske receptore (raspon: 46,2-50,0 %) nego u bolesnica s tumorima negativnima na hormonske receptore (raspon: 65,0-83,8 %).

Stope pCR-a bile su slične u bolesnica s operabilnom i onih s lokalno uznapredovalom bolešću. Bilo je premalo bolesnica s upalnim rakom dojke da bi se mogli donijeti bilo kakvi čvrsti zaključci.

Tablica 4 Ispitivanje NEOSPHERE (WO20697) i TRYPHAENA (BO22280): Pregled djelotvornosti (populacija koju se namjeravalo liječiti)

Parametar	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
	Trastuzumab + docetaksel N=107	Perjeta+ trastuzumab + docetaksel N=107	Perjeta + trastuzumab N=107	Perjeta + docetaksel N=96	Perjeta + trastuzumab + FEC→ Perjeta + trastuzumab + docetaksel N=73	FEC→ Perjeta + trastuzumab + docetaksel N=75	Perjeta + TCH N=77
Stopa pCR-a u dojci (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]
Razlika u stopama pCR-a ² [95 % CI] ³		+16,8 % [3,5; 30,1]	-12,2 % [-23,8; -0,5]	-21,8 % [-35,1; -8,5]	NP	NP	NP
p-vrijednost (uz Simesovu korekciju za CMH test) ⁴		0,0141 (naspram trastuzumab + docetaksel)	0,0198 (naspram trastuzumab + docetaksel)	0,0030 (naspram Perjeta + trastuzumab + docetaksel)	NP	NP	NP
Stopa pCR-a u dojci i limfnom čvoru (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]

	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
Parametar	Trastuzumab + docetaksel N=107	Perjeta+trastuzumab + docetaksel N=107	Perjeta + trastuzumab N=107	Perjeta + docetaksel N=96	Perjeta + trastuzumab + FEC→ Perjeta + trastuzumab + docetaksel N=73	FEC→ Perjeta + trastuzumab + docetaksel N=75	Perjeta + TCH N=77
Klinički odgovor 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, ciklofosamid; TCH: docetaksel, karboplatin i trastuzumab, CMH: Cochran–Mantel–Haenszel

1. 95 % CI za binomni test na jednom uzorku primjenom Pearson-Clopperove metode.
2. Liječenje lijekom Perjeta+trastuzumabom+docetakselom i liječenje lijekom Perjeta+trastuzumabom uspoređuju se s trastuzumabom+docetakselom, dok se kombinacija Perjeta+docetaksel uspoređuje s kombinacijom Perjeta+trastuzumab+docetaksel.
3. Približno 95 % CI za razliku između dvaju stopa odgovora primjenom Hauck-Andersonove metode.
4. p-vrijednost iz Cochran-Mantel-Haenszelovog testa, sa Simesovom korekcijom multipliciteta.
5. Klinički odgovor predstavlja bolesnice s najboljim ukupnim odgovorom, tj. potpunim ili djelomičnim odgovorom tijekom neoadjuvantnog razdoblja (u primarnoj leziji u dojci).

BERENICE (WO29217)

BERENICE je nerandomizirano, otvoreno, multicentrično, multinacionalno ispitivanje faze II provedeno u 401 bolesnika s HER2-pozitivnim lokalno uznapredovalim, upalnim ili rakom dojke u ranom stadiju (s primarnim tumorom promjera > 2 cm ili bolešću koja zahvaća limfne čvorove).

Ispitivanje BERENICE uključivalo je dvije paralelne skupine bolesnika. Bolesnici koje se smatralo pogodnima za neoadjuvantno liječenje trastuzumabom plus kemoterapijom temeljenom na antraciklinu/taksanu bili su raspoređeni za primanje jednoga od dvaju sljedećih protokola prije kirurškog zahvata:

- kohorta A – 4 ciklusa zgusnutih doza (engl. *dose dense*) doksorubicina i ciklofosamida svaka dva tjedna, nakon čega su uslijedila 4 ciklusa lijeka Perjeta u kombinaciji s trastuzumabom i paklitakselom
- kohorta B – 4 ciklusa FEC protokola nakon čega su uslijedila 4 ciklusa lijeka Perjeta u kombinaciji s trastuzumabom i docetakselom.

Nakon kirurškog zahvata svi su bolesnici intravenski primali lijek Perjeta i trastuzumab svaka 3 tjedna do završetka 1-godišnjeg razdoblja liječenja.

Primarna mjera ishoda ispitivanja BERENICE bila je sigurnost za srce u razdoblju neoadjuvantnog liječenja u ispitivanju. Primarna mjera ishoda sigurnosti za srce, tj. incidencija disfunkcije lijeve klijetke NYHA stupnja III/IV i smanjenja ejekcijske frakcije lijeve klijetke, bila je u skladu s prethodnim podacima prikupljenima u neoadjuvantnim uvjetima (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Adjuvantno liječenje

U adjuvantnim se uvjetima, na temelju podataka iz ispitivanja APHINTY, bolesnici s HER2 pozitivnim ranim rakom dojke s velikim rizikom od recidiva definiraju kao oni s bolešću koja zahvaća limfne čvorove ili tumorom negativnim na hormonske receptore.

APHINITY (BO25126)

APHINITY je multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje faze III, provedeno u 4804 bolesnika s HER2 pozitivnim ranim rakom dojke kojima je primarni tumor uklonjen ekscizijom prije randomizacije. Bolesnici su zatim bili randomizirani za primanje lijeka Perjeta ili placeba u kombinaciji s adjuvantnim trastuzumabom i kemoterapijom. Ispitivači su za svakog bolesnika pojedinačno odabrali jedan od sljedećih kemoterapijskih protokola utemeljenih na antraciklinu ili nekom drugom lijeku:

- 3 ili 4 ciklusa protokola FEC ili 5-fluorouracila, doksorubicina i ciklofosfamida (FAC), nakon čega su uslijedila 3 ili 4 ciklusa docetaksela ili 12 ciklusa paklitaksela koji se primjenjivao svaki tjedan
- 4 ciklusa protokola AC ili epirubicina i ciklofosfamida (EC), nakon čega su uslijedila 3 ili 4 ciklusa docetaksela ili 12 ciklusa paklitaksela koji se primjenjivao svaki tjedan
- 6 ciklusa docetaksela u kombinaciji s karboplatinom

Perjeta i trastuzumab primjenjivali su se intravenski (vidjeti dio 4.2) svaka 3 tjedna, počevši od 1. dana prvog ciklusa koji je uključivao taksan, tijekom ukupno 52 tjedna (do 18 ciklusa) ili do recidiva bolesti, povlačenja pristanka ili nastupa toksičnosti koja se nije mogla zbrinuti. Primjenjivale su se standardne doze 5-fluorouracila, epirubicina, doksorubicina, ciklofosfamida, docetaksela, paklitaksela i karboplatina. Nakon završetka kemoterapije bolesnici su primili radioterapiju i/ili hormonsku terapiju, u skladu s lokalnim kliničkim standardom.

Primarna mjera ishoda ispitivanja bilo je preživljenje bez invazivne bolesti (engl. *invasive disease-free survival*, IDFS), koje se definiralo kao vrijeme od randomizacije do prvog nastupa ipsilateralnog lokalnog ili regionalnog recidiva invazivnog raka dojke, recidiva bolesti na udaljenom mjestu, kontralateralnog invazivnog raka dojke ili smrti zbog bilo kojeg uzroka. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su IDFS uključujući drugi primarni rak osim raka dojke, ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS), preživljenje bez simptoma bolesti (engl. *disease-free survival*, DFS), razdoblje bez recidiva (engl. *recurrence-free interval*, RFI) te razdoblje bez recidiva bolesti na udaljenom mjestu (engl. *distant recurrence-free interval*, DRFI).

Demografske su značajke bile dobro ujednačene između dviju skupina. Medijan dobi iznosio je 51 godinu, a više od 99 % bolesnika bilo je ženskog spola. Većina bolesnika imala je pozitivan nalaz zahvaćenosti limfnih čvorova (63 %) i/ili tumor pozitivan na hormonske receptore (64 %) te je bila bijele rase (71 %).

Nakon medijana praćenja od 45,4 mjeseca, ispitivanje APHINITY pokazalo je smanjenje rizika od recidiva ili smrti za 19 % (omjer hazarda [engl. *hazard ratio*, HR] = 0,81; 95 % CI: 0,66; 1,00; p-vrijednost: 0,0446) među bolesnicima randomiziranim za liječenje lijekom Perjeta u odnosu na one randomizirane za primanje placeba.

Nakon medijana praćenja od 101,2 mjeseca (8,4 godine), u 3. interim analizi ukupnog preživljenja, broj smrtnih ishoda u bolesnika randomiziranih za liječenje lijekom Perjeta iznosio je 168 [7,0%] naspram 202 smrtna ishoda u bolesnika koji su primali placebo [8,4%]; HR=0.83, 95% CI [0,68; 1,02].

Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja APHINITY sažeto su prikazani u Tablici 5 i na Slici 3.

Tablica 5 Ukupna djelotvornost: populacija predviđena za liječenje (engl. *intent-to-treat*, ITT)

	Perjeta + trastuzumab + kemoterapija N=2400	Placebo + trastuzumab + kemoterapija N=2404
Primarna mjera ishoda		
Preživljenje bez invazivne bolesti (IDFS)*		
Broj (%) bolesnika s događajem	171 (7,1 %)	210 (8,7 %)
HR [95 % CI]	0,81 [0,66; 1,00]	
p-vrijednost (log-rang test, stratificiran ¹)	0,0446	
3-godišnja stopa bez događaja ² [95 % CI]	94,1 [93,1; 95,0]	93,2 [92,2; 94,3]
Sekundarne mjere ishoda¹		
IDFS uključujući drugi primarni rak izvan dojke*		
Broj (%) bolesnika s događajem	189 (7,9 %)	230 (9,6 %)
HR [95 % CI]	0,82 [0,68; 0,99]	
p-vrijednost (log-rang test, stratificiran ¹)	0,0430	
3-godišnja stopa bez događaja ² [95 % CI]	93,5 [92,5; 94,5]	92,5 [91,4; 93,6]
Preživljenje bez simptoma bolesti (DFS)*		
Broj (%) bolesnika s događajem	192 (8,0 %)	236 (9,8 %)
HR [95 % CI]	0,81 [0,67; 0,98]	
p-vrijednost (log-rang test, stratificiran ¹)	0,0327	
3-godišnja stopa bez događaja ² [95 % CI]	93,4 [92,4; 94,4]	92,3 [91,2; 93,4]
Ukupno preživljenje (OS)**		
Broj (%) bolesnika s događajem	168 (7,0 %)	202 (8,4 %)
HR [95 % CI]	0,83 [0,68; 1,02]	

Objašnjenje kratica (Tablica 5): HR: omjer hazarda; CI: interval pouzdanosti

* Primarna analiza preživljenja bez invazivne bolesti, završni datum prikupljanja podataka 19. prosinca 2016.

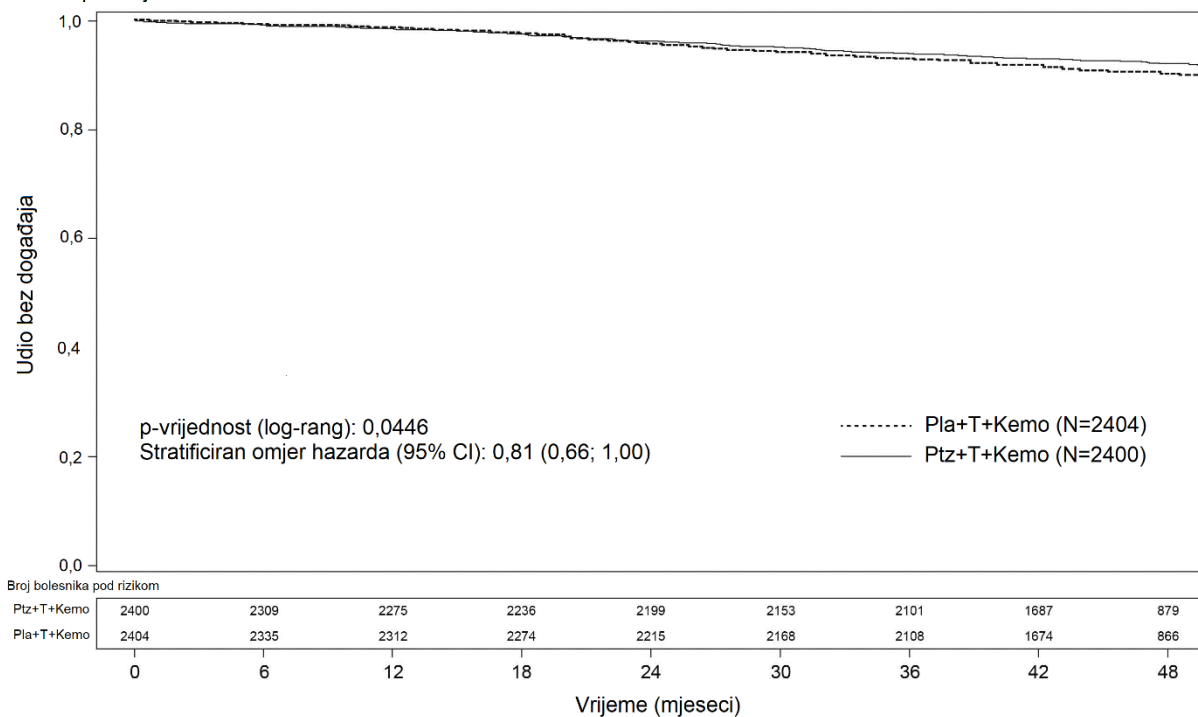
** Podaci iz 3. interim analize ukupnog preživljenja, završni datum prikupljanja podataka 10. siječnja 2022.

1. Sve su analize stratificirane prema statusu zahvaćenosti limfnih čvorova, verziji plana ispitivanja, statusu hormonskih receptora prema ocjeni središnjeg laboratorija i adjuvantnom kemoterapijskom protokolu.

2. 3-godišnja stopa bez događaja temeljila se na procjenama prema Kaplan-Meierovoj metodi.

Slika 3 Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez invazivne bolesti

Kaplan-Meierova krivulja vremena do prvog događaja IDFS-a (mjeseci) prema protokolu liječenja, ITT populacija
Plan ispitivanja: BIG 4-11/BO25126/TOC4939G



IDFS = preživljenje bez simptoma invazivne bolesti; CI = interval pouzdanosti; Pla = placebo; Ptz = pertuzumab (Perjeta); T = trastuzumab.

Procijenjeni IDFS nakon 4 godine iznosio je 92,3 % u skupini liječenoj lijekom Perjeta te 90,6 % u skupini koja je primala placebo. Medijan praćenja u trenutku procjene iznosio je 45,4 mjeseca.

Rezultati analize podskupina

U trenutku provedbe primarne analize koristi lijeka Perjeta bile su izraženije u bolesnika iz određenih visokorizičnih skupina, osobito bolesnika s pozitivnim nalazom zahvaćenosti limfnih čvorova ili bolešću negativnom na hormonske receptore (vidjeti Tablicu 6).

Tablica 6 Rezultati djelotvornosti u podskupinama prema statusu zahvaćenosti limfnih čvorova i statusu hormonskih receptora¹

Populacija	Broj IDFS događaja/Ukupan N (%)		Nestratificiran HR (95 % CI)
	Perjeta + trastuzumab + kemoterapija	Placebo + trastuzumab + kemoterapija	
Status zahvaćenosti limfnih čvorova			
Pozitivan	139/1503 (9,2 %)	181/1502 (12,1 %)	0,77 (0,62; 0,96)
Negativan	32/897 (3,6 %)	29/902 (3,2 %)	1,13 (0,68; 1,86)
Status hormonskih receptora			
Negativan	71/864 (8,2 %)	91/858 (10,6 %)	0,76 (0,56; 1,04)
Pozitivan	100/1536 (6,5 %)	119/1546 (7,7 %)	0,86 (0,66; 1,13)

¹ Budući da se radi o analizama unaprijed određenih podskupina bez prilagodbe za višestruke usporedbe, rezultati se smatraju opisnima.

Procijenjena stopa IDFS-a u podskupini s pozitivnim nalazom zahvaćenosti limfnih čvorova iznosila je nakon 3 godine 92,0 % u bolesnika liječenih lijekom Perjeta naspram 90,2 % u onih koji su primali placebo, a nakon 4 godine 89,9 % naspram 86,7 %. Procijenjena stopa IDFS-a u podskupini s negativnim nalazom zahvaćenosti limfnih čvorova iznosila je 97,5 % u bolesnika liječenih lijekom Perjeta naspram 98,4 % u onih koji su primali placebo nakon 3 godine, a nakon 4 godine 96,2 % naspram 96,7 %. Procijenjena stopa IDFS-a u podskupini negativnoj na hormonske receptore iznosila je 92,8 % u bolesnika liječenih lijekom Perjeta naspram 91,2 % u onih koji su primali placebo nakon 3 godine, a nakon 4 godine 91,0 % naspram 88,7 %. Procijenjena stopa IDFS-a u podskupini pozitivnoj na hormonske receptore iznosila je 94,8 % u bolesnika liječenih lijekom Perjeta naspram 94,4 % u onih koji su primali placebo nakon 3 godine, a nakon 4 godine 93,0 % naspram 91,6 %.

Ishodi koje su prijavljivali bolesnici

Sekundarne mjere ishoda uključivale su bolesnikovu ocjenu općeg zdravstvenog stanja, društvene i tjelesne funkcije te liječenja simptoma uz pomoć upitnika EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-BR23. U analizama ishoda koje su prijavljivali bolesnici klinički značajnom smatrala se razlika od 10 bodova.

U obje je liječene skupine zabilježena klinički značajna promjena bolesnikove ocjene tjelesne funkcije, općeg zdravstvenog stanja i proljeva tijekom kemoterapije. U tom je trenutku srednja vrijednost smanjenja početne ocjene za tjelesnu funkciju iznosila -10,7 (95 % CI: -11,4; -10,0) u skupini liječenoj lijekom Perjeta te -10,6 (95 % CI: -11,4; -9,9) u skupini koja je primala placebo, dok je za opće zdravstveno stanje iznosila -11,2 (95 % CI: -12,2; -10,2) u skupini liječenoj lijekom Perjeta te -10,2 (95 % CI: -11,1; -9,2) u skupini koja je primala placebo. Ocjena za simptome proljeva povećala se na +22,3 (95 % CI: 21,0; 23,6) u skupini liječenoj lijekom Perjeta naspram +9,2 (95 % CI: 8,2; 10,2) među bolesnicima koji su primali placebo.

Nakon toga su se tijekom ciljane terapije ocjene za tjelesnu funkciju i opće zdravstveno stanje u obje skupine vratile na početne vrijednosti. Nakon terapije usmjerene na HER2 ocjena simptoma proljeva u skupini liječenoj lijekom Perjeta vratila se na početnu vrijednost. Dodavanje lijeka Perjeta trastuzumabu plus kemoterapiji nije utjecalo na sveukupno društveno funkcioniranje bolesnika tijekom ispitivanja.

Imunogenost

U pivotalnom ispitivanju CLEOPATRA bolesnici su u više vremenskih točaka testirani kako bi se utvrdila prisutnost protutijela na lijek Perjeta. Utvrđeno je da je 3,3 % (13/389) bolesnika liječenih lijekom Perjeta i 6,7 % (25/372) bolesnika koji su primali placebo imalo pozitivan nalaz ispitivanja na protutijela na lijek. U ispitivanju BERENICE, 4,1 % (16/392) bolesnika liječenih lijekom Perjeta bilo je pozitivno na protutijela na lijek. Ni u jednoga od tih bolesnika nije se javila anafilaktička reakcija/reakcija preosjetljivosti koja bi bila jasno povezana s protutijelima na lijek.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Perjeta u svim podskupinama pedijatrijske populacije za karcinom dojke (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Provedena je populacijska farmakokinetička analiza podataka prikupljenih u različitim kliničkim ispitivanjima (faze I, II i III) u 481 bolesnika s različitim oblicima uznapredovalih zloćudnih tumora koji su lijek Perjeta primali samostalno ili u kombinaciji s drugim lijekovima u rasponu doza pertuzumaba od 2 do 25 mg/kg, koje su se primjenjivale svaka 3 tjedna intravenskom infuzijom u trajanju od 30 do 60 minuta.

Apsorpcija

Perjeta se primjenjuje u obliku intravenske infuzije.

Distribucija

U svim je kliničkim ispitivanjima u prosječnog bolesnika volumen distribucije centralnog odjeljka (Vc) iznosio 3,11 litara, a volumen distribucije perifernog odjeljka (Vp) 2,46 litara.

Biotransformacija

Nisu provedena izravna ispitivanja metabolizma pertuzumaba. Protutijela se prvenstveno uklanjaju katabolizmom.

Eliminacija

Medijan klirensa (CL) pertuzumaba iznosio je 0,235 litara na dan, a medijan poluvijeka 18 dana.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika pertuzumaba bila je linearna u preporučenom rasponu doza.

Stariji bolesnici

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi nije opažena značajna razlika u farmakokinetici pertuzumaba između bolesnika mlađih od 65 godina (n=306) i bolesnika u dobi od ≥ 65 godina (n=175).

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije provedeno posebno ispitivanje lijeka Perjeta u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom. Rezultati populacijske farmakokinetičke analize pokazuju da je izloženost pertuzumabu u bolesnika s blagim (klirens kreatinina [CLcr] 60 do 90 ml/min, N=200) i umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (CLcr 30 do 60 ml/min, N=71) bila podjednaka onoj u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom

(CLcr iznad 90 ml/min, N=200). Nije primijećena veza između klirensa kreatinina i izloženosti pertuzumabu u cjelokupnom rasponu klirensa kreatinina (27 do 244 ml/min).

Druge posebne populacije bolesnika

Populacijska farmakokinetička analiza nije ukazala na razlike u farmakokinetici s obzirom na dob, spol i etničko podrijetlo (japanski ispitanici naspram ispitanika koji nisu japanskog podrijetla). Najznačajnije kovarijante koje su utjecale na klirens bile su vrijednost albumina na početku liječenja i tjelesna težina bez masnog tkiva. Klirens se smanjio u bolesnika s višim početnim koncentracijama albumina, a povećao se u bolesnika s većom tjelesnom težinom bez masnog tkiva. Međutim, analize osjetljivosti provedene pri preporučenoj dozi i rasporedu primjene lijeka Perjeta pokazale su da ekstremne vrijednosti tih dviju kovarijanti ne utječu značajno na sposobnost postizanja ciljnih koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže određenih u nekliničkim ksenotransplantacijskim modelima tumora. Stoga nema potrebe za prilagođavanjem doze pertuzumaba na temelju navedenih kovarijanti.

Farmakokinetički rezultati pertuzumaba u ispitivanjima NEOSPHERE i APHINITY bili su u skladu s predviđanjima iz prethodnog populacijskog farmakokinetičkog modela. Nisu opažene razlike u farmakokinetici pertuzumaba između bolesnika s ranim rakom dojke i bolesnika s metastatskim rakom dojke.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena posebna ispitivanja na životinjama kojima bi se procijenio učinak pertuzumaba na plodnost. Iz ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza na makaki majmunima ne mogu se izvući konačni zaključci o štetnim učincima na muške reproduktivne organe.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti provedena su na skotnim ženjkama makaki majmuna (od 19. do 50. dana gestacije) s početnim dozama od 30 do 150 mg/kg, nakon čega su primjenjivane doze od 10 do 100 mg/kg svaka dva tjedna. Navedene su doze dovele do klinički značajnih izloženosti koje su bile 2,5 do 20 puta veće od onih koje se postižu primjenom preporučene doze u ljudi, izračunato temeljem C_{max} . Intravenska primjena pertuzumaba od 19. do 50. dana gestacije (razdoblje organogeneze) bila je embriotoksična i uzrokovala je o dozi ovisno povećanje incidencije smrtnosti embrija i fetusa između 25. i 70. dana gestacije. Incidencija gubitka embrija/fetusa u skotnih ženki majmuna kojima je primjenjivan pertuzumab iznosila je 33 % uz dozu od 10 mg/kg svaka 2 tjedna, 50 % uz dozu od 30 mg/kg svaka 2 tjedna te 85 % uz dozu od 100 mg/kg svaka 2 tjedna (što je 2,5 - 20 puta više od preporučene doze u ljudi na temelju C_{max}). Nakon carskog reza provedenog 100. dana gestacije u svim skupinama koje su primale različite doze pertuzumaba zabilježeni su oligohidramnion, smanjena relativna težina pluća i bubrega te mikroskopski znakovi hipoplazije bubrega sukladni zastoju u razvoju bubrega. Osim toga, sukladno ograničenom rastu ploda kao posljedice oligohidramniona, zabilježene su hipoplazija pluća (1 od 6 u skupini koja je primala dozu od 30 mg/kg te 1 od 2 u skupini koja je primala dozu od 100 mg/kg), oštećenja ventrikularnog septuma (1 od 6 u skupini koja je primala dozu od 30 mg/kg), tanka stijenka klijetke (1 od 2 u skupini koja je primala dozu od 100 mg/kg) te manja oštećenja kostura (vanjska, 3 od 6 u skupini koja je primala dozu od 30 mg/kg). Izloženost pertuzumabu prijavljena je u mladunčadi iz svih ispitivanih skupina, i to u razinama od 29 % do 40 % koncentracije lijeka u serumu majke na 100. dan gestacije.

Makaki majmuni su u načelu dobro podnosili intravenske infuzije pertuzumaba u dozama do 150 mg/kg tjedno. Kod doza ≥ 15 mg/kg primijećen je intermitentan blag proljev povezan s liječenjem. U jednoj je podskupini majmuna kronična primjena (7 do 26 doza na tjedan) dovela do epizoda teškog sekrecijskog proljeva. Proljev je uspješno zbrinut (osim u slučaju eutanazije jedne životinje koje je primala dozu od 50 mg/kg) suportivnom njegom koja je uključivala intravensku nadoknadu tekućine.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

ledena acetatna kiselina
L-histidin
saharoza
polisorbat 20
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Za razrjeđivanje lijeka Perjeta ne smije se koristiti otopina glukoze (5 %) jer je Perjeta u takvim otopinama kemijski i fizikalno nestabilna.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

2 godine.

Razrijeđena otopina

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni je 24 sata na temperaturi od 30°C i najviše 30 dana na temperaturi 2°C – 8°C zaštićeno od svjetlosti.

S mikrobiološkog stajališta lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i normalno ne bi trebali biti duži od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako se postupak razrjeđivanja proveo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica (staklo tipa I) s čepom (butilna guma) koja sadrži 14 ml otopine.

Pakiranje od 1 bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Perjeta ne sadrži antimikrobne konzervanse, pa je potreban oprez kako bi se osigurala sterilnost pripremljene otopine za infuziju. Otopinu mora pripremiti zdravstveni radnik.

Perjeta je namijenjena isključivo za jednokratnu uporabu.

Bočicu se ne smije tresti. Iz bočice treba izvući 14 ml koncentrata lijeka Perjeta koristeći sterilnu iglu i štrcaljku i razrijediti u infuzijskoj vrećici od polivinilklorida (PVC) ili poliolefina bez PVC-a koja

sadrži 250 ml otopine natrijeva klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9 %). Nakon razrjeđivanja jedan ml otopine treba sadržavati približno 3,02 mg pertuzumaba (840 mg/278 ml) za početnu dozu za koju su potrebne dvije bočice, odnosno približno 1,59 mg pertuzumaba (420 mg/264 ml) za dozu održavanja za koju je potrebna jedna bočica.

Za miješanje otopine vrećicu treba nježno preokrenuti kako bi se izbjeglo pjenjenje.

Lijekove za parenteralnu primjenu treba prije uporabe vizualno pregledati kako bi se utvrdila eventualna prisutnost čestica ili promjena boje. Otopina se ne smije upotrijebiti ako su vidljive čestice ili je promijenila boju. Infuziju treba primijeniti odmah nakon pripreme (vidjeti dio 6.3).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Perjeta je kompatibilna s vrećicama od polivinilklorida (PVC) ili vrećicama od poliolefina koje ne sadrže PVC, uključujući vrećice od polietilena.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/813/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 4. ožujka 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 8. prosinca 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2)

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
<p>Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): Kako bi se osigurali podaci o dugoročnoj djelotvornosti za preživljenje bez simptoma bolesti (engl. <i>disease-free survival</i>, DFS) i ukupno preživljenje (engl. <i>overall survival</i>, OS), nositelj odobrenja mora dostaviti rezultate randomiziranog, multicentričnog, dvostruko slijepog, placebo kontroliranog ispitivanja BO25126 (APHINITY), koje uspoređuje adjuvantnu terapiju kemoterapijom plus trastuzumabom plus placebo naspram kemoterapijom plus trastuzumabom plus pertuzumabom u bolesnika s operabilnim HER2 pozitivnim primarnim rakom dojke</p>	<p>studen 2025.</p>

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Perjeta 420 mg koncentrat za otopinu za infuziju
pertuzumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 14 ml sadrži 420 mg pertuzumaba u koncentraciji od 30 mg/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

ledena acetatna kiselina, L-histidin, saharoza i polisorbitat 20
voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
420 mg/14 ml
1 x 14 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja
Ne tresti bočicu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku

Ne zamrzavati

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/813/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Perjeta 420 mg koncentrat za otopinu za infuziju
pertuzumab
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

420 mg/14 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Perjeta 420 mg koncentrat za otopinu za infuziju pertuzumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Perjeta i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Perjeta
3. Kako ćete primati lijek Perjeta
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Perjeta
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Perjeta i za što se koristi

Perjeta sadrži djelatnu tvar pertuzumab, a koristi se za liječenje odraslih bolesnika s rakom dojke:

- kada je utvrđeno da je rak dojke “HER2 pozitivan” – Vaš će liječnik to utvrditi pretragama
- kada se rak proširio u druge dijelove tijela (metastazirao), kao što su pluća ili jetra, a prethodno nije liječen lijekovima protiv raka (kemoterapijom) ili drugim lijekovima koji se vežu za HER2 receptor ili kada se rak dojke ponovno pojavio nakon prethodnog liječenja.
- kada se rak nije proširio u druge dijelove tijela, a liječenje će se primijeniti prije kirurškog zahvata (liječenje prije kirurškog zahvata naziva se neoadjuvantnom terapijom)
- kada se rak nije proširio u druge dijelove tijela, a liječenje će se primijeniti nakon kirurškog zahvata (liječenje nakon kirurškog zahvata naziva se adjuvantnom terapijom)

Uz lijek Perjeta primat ćete i trastuzumab te lijekove koji se zovu kemoterapija. Informacije o tim lijekovima navedene su u zasebnim uputama o lijeku. Upitajte svog liječnika ili medicinsku sestru za podatke o tim drugim lijekovima.

Kako djeluje Perjeta

Perjeta je vrsta lijeka koji se zove “monoklonsko protutijelo”, a veže se za specifične ciljne molekule u tijelu te za stanice raka.

Perjeta prepoznaje i veže se za ciljnu molekulu koja se zove “receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2” (HER2). HER2 se u velikim količinama nalazi na površini nekih stanica raka, gdje stimulira njihov rast. Kada se Perjeta veže za stanice raka koje sadrže HER2, ona može usporiti ili zaustaviti rast tih stanica ili ih može uništiti.

2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Perjeta

Nemojte primati lijek Perjeta

- ako ste alergični na pertuzumab ili neki drugi sastojak ovoga lijeka (naveden u dijelu 6.)

Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek Perjeta.

Upozorenja i mjere opreza

Liječenje lijekom Perjeta može utjecati na srce. Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek Perjeta:

- ako ste ikada imali srčanih tegoba (poput zatajenja srca, liječenja zbog ozbiljnih nepravilnosti srčanog ritma, nekontroliranog krvnog tlaka, nedavnog srčanog udara), srčana funkcija će se kontrolirati prije i za vrijeme liječenja lijekom Perjeta, a liječnik će provesti pretrage kako bi provjerio radi li Vam srce ispravno.
- ako ste imali srčanih tegoba tijekom prethodnog liječenja trastuzumabom.
- ako ste ikada primali kemoterapijski lijek iz skupine antraciklina, npr. doksorubicin ili epirubicin – ti lijekovi mogu oštetiti srčani mišić i povećati rizik od srčanih tegoba kod primjene lijeka Perjeta.

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek Perjeta. Pogledajte dio 4. “Ozbiljne nuspojave” za više informacija o tome na koje znakove srčanih tegoba treba pripaziti.

Reakcije na infuziju

Mogu se javiti reakcije na infuziju te alergijske ili anafilaktičke (teže alergijske) reakcije. Liječnik ili medicinska sestra će Vas motriti tijekom infuzije te 30 do 60 minuta nakon nje kako bi uočili moguće nuspojave. Ako se pojavi neka ozbiljna reakcija, liječnik će možda prekinuti liječenje lijekom Perjeta. U vrlo rijetkim slučajevima bolesnici su umrli zbog anafilaktičkih reakcija tijekom infuzije lijeka Perjeta. Pogledajte dio 4. “Ozbiljne nuspojave” za dodatne informacije o reakcijama na infuziju na koje treba pripaziti tijekom infuzije i nakon nje.

Neutropenijska vrućica (nizak broj bijelih krvnih stanica praćen vrućicom)

Kada se Perjeta primjenjuje s drugim lijekovima za rak (trastuzumabom i kemoterapijom), može doći do pada broja bijelih krvnih stanica i pojave vrućice (povišene tjelesne temperature). Ako imate upalu u probavnom sustavu (npr. afte u ustima ili proljev), može postojati veća vjerojatnost da dobijete ovu nuspojavu.

Proljev

Liječenje lijekom Perjeta može izazvati težak proljev. Rizik od proljeva veći je u bolesnika starijih od 65 godina nego u onih mlađih od 65 godina. Proljev je stanje kod kojega Vaše tijelo proizvodi više vodenastih stolica nego što je normalno. Ako dobijete težak proljev dok primete liječenje protiv raka, liječnik može započeti liječenje proljeva te će možda prekinuti liječenje lijekom Perjeta dok se proljev ne stavi pod kontrolu.

Primjena u djece i adolescenata

Perjeta se ne smije primjenjivati u bolesnika mlađih od 18 godina jer nema podataka o tome kako lijek djeluje u toj dobnoj skupini.

Primjena u starijih osoba

U usporedbi s bolesnicima mlađima od 65 godina, bolesnici stariji od 65 godina koji se liječe lijekom Perjeta imaju veću vjerojatnost razvoja nuspojava kao što su smanjen tek, smanjenje broja crvenih krvnih stanica, smanjenje tjelesne težine, umor, gubitak ili promjena osjeta okusa, slabost, utrnulost, trnci ili bockanje koji se uglavnom javljaju u stopalima i nogama te proljev.

Drugi lijekovi i Perjeta

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Prije početka liječenja morate obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete. Oni će Vas izvijestiti o prednostima i rizicima liječenja lijekom Perjeta u trudnoći za Vas i Vaše dijete.

- Odmah obavijestite liječnika ako zatrudnite tijekom liječenja lijekom Perjeta ili unutar 6 mjeseci nakon prestanka liječenja.
- Pitajte liječnika smijete li dojiti tijekom ili nakon liječenja lijekom Perjeta.

Perjeta može štetiti nerođenu djetetu. Morate primjenjivati djelotvornu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Perjeta i još 6 mjeseci nakon prestanka liječenja. Razgovarajte s liječnikom o tome koja je najbolja kontracepcija za Vas.

Upravljanje vozilima i strojevima

Perjeta može imati manji utjecaj na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Međutim, ako primijetite omaglicu ili dobijete reakciju na infuziju, alergijsku ili anafilaktičku reakciju, nemojte upravljati vozilima ni rukovati strojevima dok se te nuspojave ne povuku.

Natrij

Perjeta sadrži manje od 1 mmol natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako ćete primiti lijek Perjeta

Način primjene lijeka

Lijek Perjeta će Vam dati liječnik ili medicinska sestra u bolnici ili klinici.

- Lijek se primjenjuje sporom infuzijom u venu (intravenskom infuzijom) jednom svaka tri tjedna.
- Količina lijeka koju ćete primiti i trajanje infuzije različiti su kod primjene prve doze i primjene sljedećih doza.
- Broj infuzija koje ćete primiti ovisi o Vašem odgovoru na liječenje i o tome primete li liječenje prije ili nakon kirurškog zahvata (neoadjuvantna ili adjuvantna terapija) ili za bolest koja se proširila.
- Perjeta se primjenjuje s drugim lijekovima za rak (trastuzumabom i kemoterapijom).

Za prvu infuziju:

- Primit ćete 840 mg lijeka Perjeta tijekom 60 minuta. Liječnik ili medicinska sestra će Vas motriti tijekom infuzije te 60 minuta nakon nje kako bi uočili moguće nuspojave.
- Također ćete primiti trastuzumab i kemoterapiju.

Za svaku sljedeću infuziju, ako dobro podnesete prvu infuziju:

- Primit ćete 420 mg lijeka Perjeta tijekom 30 do 60 minuta. Liječnik ili medicinska sestra će Vas motriti tijekom infuzije te 30 do 60 minuta nakon nje kako bi uočili moguće nuspojave.
- Također ćete primiti trastuzumab i kemoterapiju.

Za dodatne informacije o doziranju trastuzumaba i kemoterapije (koji također mogu izazvati nuspojave) pročitajte uputu o lijeku za navedene lijekove. Ako imate pitanja o navedenim lijekovima, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.

Ako ste zaboravili primiti lijek Perjeta

Ako ste zaboravili ili propustili termin za primanje lijeka Perjeta, dogovorite novi termin što je prije moguće. Ako je od Vašeg posljednjeg posjeta prošlo 6 tjedana ili više, primit ćete veću dozu lijeka Perjeta (840 mg).

Ako prestanete primati lijek Perjeta

Nemojte prestati primati ovaj lijek bez prethodnog savjetovanja s liječnikom. Važno je da primite sve preporučene infuzije.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako opazite neku od sljedećih nuspojava:

- Vrlo težak ili dugotrajan proljev (7 ili više stolica na dan).
- Smanjenje broja ili nizak broj bijelih krvnih stanica (vidi se iz nalaza krvnih pretraga), praćeni vrućicom ili bez nje, što može povećati rizik od infekcije.
- Reakcije na infuziju sa simptomima koji mogu biti blagi ili teži, a mogu uključivati mučninu, vrućicu, zimicu, umor, glavobolju, gubitak teka, bolove u zglobovima i mišićima te navale vrućine.
- Alergijske i anafilaktičke (teže alergijske) reakcije sa simptomima koji mogu uključivati oticanje lica i grla uz otežano disanje. U vrlo rijetkim slučajevima bolesnici su umrli zbog anafilaktičkih reakcija tijekom infuzije lijeka Perjeta.
- Srčane tegobe (zatajenje srca) sa simptomima koji mogu uključivati kašalj, nedostatak zraka i oticanje (zadržavanje tekućine) u nogama ili rukama.
- Sindrom tumorske lize (stanje koje se može javiti uslijed brzog odumiranja stanica raka uzrokujući promjene razina minerala i metabolita u krvi, što se vidi iz nalaza krvnih pretraga). Simptomi mogu uključivati bubrežne tegobe (slabost, nedostatak zraka, umor i smetenost), srčane tegobe (lepršanje stijenke srca uz ubrzane ili usporene otkucaje srca), napadaje, povraćanje ili proljev te trnce u ustima, šakama ili stopalima).

Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako opazite neku od navedenih nuspojava.

Ostale nuspojave uključuju:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- proljev
- gubitak kose
- mučnina ili povraćanje
- osjećaj umora
- osip
- upala u probavnom sustavu (npr. afte u ustima)
- smanjen broj crvenih krvnih stanica – vidi se iz nalaza krvnih pretraga
- bol u zglobovima ili mišićima, slabost mišića
- zatvor
- smanjen tek
- gubitak ili promjena osjeta okusa
- vrućica
- oticanje gležnjeva ili drugih dijelova tijela zbog prekomjernog zadržavanja vode u tijelu
- nesanica
- navale vrućine
- slabost, utrnulost, trnci ili bockanje, uglavnom na području stopala i nogu
- krvarenje iz nosa
- kašalj
- žgaravica

- suhoća ili svrbež kože te promjene na koži nalik aknama
- tegobe s noktima
- grlobolja, crven ili bolan nos, curenje iz nosa, simptomi nalik gripi i vrućica
- pojačano suzenje
- vrućica povezana s opasno niskim razinama jedne vrste bijelih krvnih stanica (neutrofila)
- bol u tijelu, rukama, nogama i trbuhu
- nedostatak zraka
- omaglica

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- utrnulost ili trnci u stopalima ili šakama; oštra probadajuća, pulsirajuća, žareća bol; bol uzrokovana nečime što ne bi trebalo biti bolno, kao što je lagan dodir; smanjena sposobnost osjećanja temperaturnih promjena; gubitak ravnoteže ili koordinacije
- upala ležišta nokta gdje se nokat spaja s kožom
- infekcija uha, nosa ili grla
- stanje kod kojega dolazi do narušavanja funkcije lijeve srčane klijetke, a koje može ili ne mora biti praćeno simptomima

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- simptomi u prsima, poput suhog kašlja ili nedostatka zraka (mogući znakovi intersticijske bolesti pluća, kod koje dolazi do oštećenja tkiva koje okružuje zračne vrećice u plućima)
- tekućina oko pluća koja otežava disanje

Ako nakon prekida liječenja lijekom Perjeta primijetite bilo koji od gore navedenih simptoma, odmah se obratite liječniku i recite mu da ste prethodno bili liječeni lijekom Perjeta.

Neke od nuspojava koje se kod Vas mogu javiti mogu biti uzrokovane samim rakom dojke. Ako s lijekom Perjeta istodobno primete trastuzumab i kemoterapiju, neke od nuspojava mogu biti posljedica primjene tih drugih lijekova.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Perjeta

Lijek Perjeta čuvaju zdravstveni radnici u bolnici ili klinici. Uvjeti čuvanja su sljedeći:

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenoga na kutiji iza „Rok valjanosti“ i na naljepnici bočice iza „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).
- Ne zamrzavati.
- Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako su u tekućini vidljive čestice ili ako je neodgovarajuće boje (vidjeti dio 6.).
- Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svoga ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Perjeta sadrži

- Djelatna tvar je pertuzumab. Jedna bočica sadrži ukupno 420 mg pertuzumaba u koncentraciji od 30 mg/ml.
- Drugi sastojci su ledena acetatna kiselina, L-histidin, saharoza, polisorbitat 20 i voda za injekcije.

Kako Perjeta izgleda i sadržaj pakiranja

Perjeta je koncentrat za otopinu za infuziju. To je bistra do blago opalescentna (ima biserni odsjaj), bezbojna do blijedožuta tekućina. Dolazi u staklenoj bočici koja sadrži 14 ml koncentrata.

Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>