

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Perjeta 420 mg infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna 14 ml injekčná liekovka koncentrátu obsahuje 420 mg pertuzumabu v koncentrácii 30 mg/ml. Po nariadení jeden ml roztoku obsahuje približne 3,02 mg pertuzumabu v úvodnej dávke a približne 1,59 mg pertuzumabu v udržiavacej dávke (pozri časť 6.6).

Pertuzumab je humanizovaná monoklonálna protilátka IgG1 vytvorená v cicavčích (vaječník čínskeho škrečka) bunkách rekombinantnou DNA technológiou.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát.

Číra až jemne opalizujúca, bezfarebná až svetložltá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Včasný karcinóm prsníka

Perjeta je indikovaná v kombinácii s trastuzumabom a chemoterapiou na:

- neoadjuvantnú liečbu dospelým pacientom s HER2-pozitívnym, lokálne pokročilým, inflamatórnym alebo včasným karcinómom prsníka s vysokým rizikom recidívy (pozri časť 5.1)
- adjuvantnú liečbu dospelých pacientov s HER-2 pozitívnym včasným karcinómom prsníka s vysokým rizikom rekurencie (pozri časť 5.1)

Metastatický karcinóm prsníka

Perjeta je indikovaná na použitie v kombinácii s trastuzumabom a docetaxelom dospelým pacientom s HER2-pozitívnym metastatickým alebo lokálne rekurentným neresekovateľným karcinómom prsníka, ktorí nedostali predchádzajúcu anti-HER2 liečbu ani chemoterapiu na ich metastatické ochorenie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Perjetou sa má začať len pod dohľadom lekára so skúsenosťami v podávaní protinádorových látok. Perjetu má podávať zdravotnícky pracovník pripravený zvládnuť anafylaxiu a má sa podávať v zariadení, kde je možná okamžitá resuscitácia.

Dávkovanie

Pacienti liečení Perjetou musia mať HER2-pozitívny nádorový status, definovaný ako skóre 3+ pomocou imunohistochemie (IHC) a/alebo pomer $\geq 2,0$ pomocou in situ hybridizácie (ISH) hodnotené validovaným testom.

Aby sa zaručili presné a opakovateľné výsledky, testovanie sa musí uskutočniť v špecializovanom laboratóriu, ktoré môže zabezpečiť validáciu testovacích postupov. Kompletne inštrukcie na vykonanie a interpretáciu testov nájdete v písomnej informácii validovaných HER2 testov.

Odporúčaná začiatková nasycovacia dávka pertuzumabu je 840 mg podaná vo forme 60-minútovej intravenózne infúzie, po ktorej nasleduje udržiavacia dávka 420 mg každé 3 týždne podávaná počas 30 až 60 minút. Po ukončení podania každej infúzie sa odporúča pozorovanie v trvaní 30 - 60 minút. Pozorovanie má byť ukončené pred podaním akejkoľvek ďalšej infúzie trastuzumabu alebo chemoterapie (pozri časť 4.4).

Perjeta a trastuzumab sa majú podávať postupne a nemajú sa miešať v jednom infúznom vaku. Perjeta a trastuzumab môžu byť podané v akomkoľvek poradí. Ak sa podáva s Perjetou, odporúča sa užívať 3 - týždennú liečbu podávanú buď ako:

- i.v. infúzia so začiatkovou nasycovacou dávkou trastuzumabu 8 mg/kg telesnej hmotnosti, po ktorej nasleduje udržiavacia dávka 6 mg/kg telesnej hmotnosti každé 3 týždne
- alebo
- fixná subkutánna dávka injekčne podávaného trastuzumabu (600mg) každé 3 týždne bez ohľadu na telesnú hmotnosť pacienta.

U pacientov, ktorí užívajú taxány, sa má Perjeta a trastuzumab podávať pred podaním taxánu.

Ak sa s Perjetou podáva docetaxel, môže sa začať podávať v dávke 75 mg/m² a následne zvýšiť na 100 mg/m² v závislosti od zvolenej terapie a od znášanlivosti úvodnej dávky. Eventuálne môže byť docetaxel podávaný v dávke 100 mg/m² každé 3 týždne od počiatkovej dávky, znova v závislosti od zvoleného režimu. Ak sa zvolí terapia na báze karboplatiny, odporúčaná dávka docetaxelu je 75 mg/m² počas celého režimu (bez zvyšovania dávky). Ak je Perjeta podávaná v adjuvantnej liečbe, odporúčaná dávka paklitaxelu je 80 mg/m² raz za týždeň počas 12-tich týždňových cyklov.

U pacientov, ktorí dostávajú liečbu na báze antracyklínu sa majú Perjeta a trastuzumab podať až po úplnom ukončení liečby antracyklínom (pozri časť 4.4).

Metastatický karcinóm prsníka

Perjeta sa má podávať v kombinácii s trastuzumabom a docetaxelom . Liečba Perjetou a trastuzumabom môže pokračovať až do progresie ochorenia alebo do nezvládnuteľnej toxicity aj v prípade, ak je liečba docetaxelom ukončená.

Včasný karcinóm prsníka

Pri neoadjuvantnej liečbe sa má Perjeta podávať počas 3 až 6 cyklov v kombinácii s trastuzumabom a chemoterapiou, ako súčasť komplexného režimu liečby včasného karcinómu prsníka (pozri časť 5.1).

Pri adjuvantnej liečbe sa má Perjeta podávať v kombinácii s trastuzumabom v celkovej dĺžke jedného roka (až do 18 cyklov alebo do recidívy ochorenia, alebo do nezvládnuteľnej toxicity, čo nastane skôr) ako súčasť komplexného režimu liečby včasného karcinómu prsníka a bez ohľadu na načasovanie chirurgického zákroku. Liečba má zahŕňať štandardnú chemoterapiu na báze antracyklínov a/alebo taxánov. Podávanie Perjety a trastuzumabu má začať v 1. deň prvého cyklu podávania taxánu a má pokračovať aj v prípade, ak je chemoterapia ukončená.

Oneskorené alebo vynechané dávky

Odporúčania pre oneskorené alebo vynechané dávky sú uvedené v tabuľke 1 nižšie.

Tabuľka 1 Odporúčania týkajúce sa oneskorených alebo vynechaných dávok

Čas medzi dvomi po sebe nasledujúcimi dávkami infúzií	Perjeta	trastuzumab	
		i.v.	s.c.
< 6 týždňov	420 mg dávka pertuzumabu sa má podať čo najskôr. Nečakajte do ďalšej plánovanej dávky. Následne postupujte podľa pôvodne plánovanej schémy.	Dávka 6 mg/kg trastuzumabu i.v. sa má podať čo najskôr. Nečakajte do ďalšej plánovanej dávky. Následne postupujte podľa pôvodne plánovanej schémy.	Fixná dávka 600 mg trastuzumabu s.c. sa má podať čo najskôr. Nečakajte do ďalšej plánovanej dávky.
≥ 6 týždňov	Začiatková nasycovacia dávka 840 mg pertuzumabu sa má znova podať formou 60 minútovej infúzie, po ktorej bude nasledovať udržiavacia dávka 420 mg podávaná i.v. každé 3 týždne.	Začiatková nasycovacia dávka 8 mg/kg trastuzumabu i.v. sa má znova podať infúziou trvajúcou približne viac ako 90 minút, po ktorej bude nasledovať udržiavacia dávka 6 mg/kg podávaná intravenózne každé 3 týždne.	

Úprava dávky

Zníženie dávky sa pri Perjete a trastuzumabe neodporúča. Pre ďalšie informácie týkajúce sa trastuzumabu, pozri súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).

Pacienti môžu pokračovať v liečbe počas obdobia reverzibilnej, chemoterapiou indukovanej myelosupresie, v priebehu tohto obdobia treba však u nich dôkladne sledovať možné komplikácie neutropénie. Pre úpravy dávky docetaxelu a inej chemoterapie pozri príslušný SPC.

Ak sa preruší liečba trastuzumabom, má sa prerušiť aj liečba Perjetou.

Dysfunkcia ľavej komory

Podávanie Perjety a trastuzumabu sa má prerušiť minimálne počas 3 týždňov pri prejavoch a príznakoch naznačujúcich kongestívne srdcové zlyhávanie. Perjeta sa má vysadiť po potvrdení symptomatického srdcového zlyhávania (pre viac informácií pozri časť 4.4).

Pacienti s metastatickým karcinómom prsníka

Pacienti majú mať pred liečbou ejekčnú frakciu ľavej komory (LVEF) $\geq 50\%$. Podávanie Perjety a trastuzumabu sa má prerušiť minimálne počas 3 týždňov pri

- poklese LVEF na menej ako 40 %
- LVEF 40 % - 45 % spojenej s poklesom o ≥ 10 % bodov pod hodnotou pred liečbou.

Perjeta a trastuzumab sa môžu opätovne nasadiť, ak sa LVEF obnoví na > 45 % alebo na 40 - 45 % v spojení, s rozdielom o < 10 % bodov pod hodnotami pred liečbou.

Pacienti so včasným karcinómom prsníka

Pacienti majú mať pred liečbou LVEF $\geq 55\%$ ($\geq 50\%$ po ukončení liečby antracyklínom, ako súčasť chemoterapie, ak je podávaný). Podávanie Perjety a trastuzumabu sa má prerušiť minimálne počas 3 týždňov pri:

- poklese LVEF na menej ako 50%, spojenej s poklesom o $\geq 10\%$ bodov pod hodnotami pred liečbou

Perjeta a trastuzumab sa môžu opätovne nasadiť, ak sa LVEF obnoví na $> 50\%$ alebo ak sa dosiahne rozdiel o $< 10\%$ bodov pod hodnotami pred liečbou.

Starší pacienti

Nepozorovali sa celkové rozdiely v účinnosti Perjety u pacientov vo veku ≥ 65 a < 65 rokov.

U starších pacientov vo veku ≥ 65 rokov nie je potrebná úprava dávky. U pacientov vo veku > 75 rokov sú k dispozícii len obmedzené údaje. Pozrite si, prosím, časť 4.8 na posúdenie bezpečnosti Perjety u starších pacientov.

Porucha funkcie obličiek

Úpravy dávky pertuzumabu nie sú potrebné u pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. Z dôvodu obmedzených dostupných farmakokinetických údajov nie je možné uviesť pre pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek žiadne odporúčania na dávkovanie (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Bezpečnosť a účinnosť Perjety sa neskúmala u pacientov s poruchou funkcie pečene. Nie je možné stanoviť špecifické odporúčania na dávkovanie.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Perjety u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov nebola stanovená.

Použitie Perjety sa netýka pediatrickej populácie pre indikáciu karcinómu prsníka.

Spôsob podávania

Perjeta sa podáva intravenózne infúziou. Nesmie sa podávať ako intravenózna injekcia ani ako bolusová injekcia. Pokyny na riedenie Perjety pred podaním, pozri časti 6.2 a 6.6.

Pre začiatočnú dávku je odporúčaná doba infúzie 60 minút. Ak je prvá infúzia dobre tolerovaná, ďalšie infúzie sa môžu podávať počas 30 minút až 60 minút (pozri časť 4.4).

Reakcie na infúziu

Rýchlosť infúzie sa môže spomaliť alebo prerušiť, ak sa u pacienta vyvinie reakcia na infúziu (pozri časť 4.8). Po ústupe príznakov sa môže pokračovať v infúzii. Liečba pozostávajúca z kyslíka, beta-agonistov, antihistaminík, rýchlych i.v. tekutín a antipyretík môže tiež pomôcť zmierniť príznaky.

Hypersenzitívne reakcie/anafylaxia

Infúzia sa má okamžite a natrvalo ukončiť, ak sa u pacienta vyskytne reakcia NCI-CTCAE 4. stupňa (anafylaxia), bronchospazmus alebo syndróm akútnej respiračnej tiesne (pozri časť 4.4).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Dysfunkcia ľavej komory (vrátane kongestívneho srdcového zlyhávania)

Pri liekoch, ktoré blokujú aktivitu HER2, vrátane Perjety, sa zaznamenali poklesy LVEF. Incidencia symptomatickej systolickej dysfunkcie ľavej komory (left ventricular systolic dysfunction – LVSD [kongestívne srdcové zlyhávanie]) bola vyššia u pacientov liečených Perjetou v kombinácii s trastuzumabom a chemoterapiou, v porovnaní s trastuzumabom a chemoterapiou. Pacienti, ktorí dostávali predchádzajúcu liečbu antracyklínmi alebo rádioterapiu v oblasti hrudníka, môžu byť vystavení vyššiemu riziku poklesu LVEF. Väčšina prípadov symptomatického zlyhávania srdca bola hlásená u pacientov v adjuvantnej liečbe, ktorí dostávali chemoterapiu na báze antracyklínov (pozri časť 4.8).

Perjeta sa neskúmala u pacientov: s hodnotu LVEF < 50 % pred liečbou; s kongestívnym srdcovým zlyhávaním v predchádzajúcej anamnéze (congestive heart failure - CHF); s poklesom LVEF na < 50 % v priebehu predchádzajúcej adjuvantnej liečby trastuzumabom; alebo s ochoreniami, ktoré mohli porušiť funkciu ľavej komory, ako sú nekontrolovaná hypertenzia, nedávny infarkt myokardu, závažná srdcová arytmia vyžadujúca liečbu alebo kumulatívna predchádzajúca expozícia antracyklínom > 360 mg/m² doxorubicínu alebo jeho ekvivalentu.

Pred nasadením Perjety a v pravidelných intervaloch v priebehu liečby Perjetou (napr. jedenkrát počas neoadjuvantnej liečby a každých 12 týždňov pri adjuvantnej liečbe alebo pri liečbe metastatického ochorenia) vyšetrite LVEF, aby sa zaistilo, že LVEF bude v rozmedzí normálnych hodnôt. Ak LVEF pokleslo ako je uvedené v časti 4.2 a nezlepšilo sa, alebo pri ďalšom hodnotení znova poklesne, má sa dôkladne zvážiť vysadenie liečby Perjetou a trastuzumabom, pokiaľ prínosy pre jednotlivého pacienta neprevýšia riziká.

Pred každým podaním Perjety s antracyklínmi je potrebné starostlivo zvážiť kardiologické riziko a tiež prínos, individuálne u každého pacienta. Na základe farmakologického účinku HER2-cielenej liečby a antracyklínov sa môže očakávať zvýšené riziko kardiotoxicity pri súbežnom užívaní Perjety a antracyklínov, oproti sekvenčnej liečbe.

Sekvenčné podávanie Perjety (v kombinácii s trastuzumabom a taxánom) bolo hodnotené po predošlom podávaní epirubicínu a doxorubicínu, ako súčasť viacerých liečebných režimov na báze antracyklínu v štúdiách APHINITY a BERENICE. Napriek tomu sú dostupné len obmedzené údaje o súbežnom užívaní Perjety a antracyklínov. V štúdii TRYPHAENA bola Perjeta podávaná súbežne s epirubicínom ako súčasť režimu FEC (5-fluóruuracil, epirubicín, cyklofosfamid) (pozri časti 4.8 a 5.1). Liečení boli len pacienti bez predchádzajúcej chemoterapie, dostávali nízke kumulatívne dávky epirubicínu (do 300 mg/m²). V tejto štúdii bola kardiálna bezpečnosť podobná tej, ktorá bola pozorovaná u pacientov, ktorí dostávali rovnakú liečbu, ale s Perjetou podávanou sekvenčne (po predchádzajúcej FEC chemoterapii).

Reakcie na infúziu

Perjeta bola spojená s reakciami na infúziu vrátane prípadov s fatálnymi následkami (pozri časť 4.8). V priebehu prvej infúzie Perjety a ešte 60 minút po nej a v priebehu a tiež 30-60 minút po ďalších infúziách Perjety sa odporúča starostlivé pozorovanie pacienta. Ak sa vyskytne významná reakcia na infúziu, infúzia sa má spomaliť alebo prerušiť a majú sa podať vhodné liečby. Pacienti sa majú vyšetriť a pozorne sledovať až do úplného ústupu prejavov a príznakov. U pacientov so závažnou reakciou na infúziu sa má zvážiť trvalé vysadenie Perjety. Klinické hodnotenie má vychádzať zo závažnosti predchádzajúcej reakcie a odpovede na podanú liečbu nežiaducej reakcie (pozri časť 4.2).

Hypersenzitívne reakcie/anafylaxia

U pacientov je nutné starostlivo sledovať hypersenzitívne reakcie. Pri Perjete bola pozorovaná závažná hypersenzitivita, vrátane anafylaxie a prípadov s fatálnymi následkami (pozri časť 4.8). Na zvládnutie takejto reakcie majú byť okamžite k dispozícii lieky aj pohotovostné vybavenie. Perjeta sa musí natrvalo vysadiť v prípade hypersenzitívnych reakcií NCI-CTCAE 4. stupňa (anafylaxia), bronchospazmu alebo syndrómu akútnej respiračnej tiesne (pozri časť 4.2).

Febrilná neutropénia

Pacienti liečení Perjetou, trastuzumabom a docetaxelom sú vystavení zvýšenému riziku febrilnej neutropénie v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo, trastuzumab a docetaxel, obzvlášť počas prvých 3 cyklov liečby (pozri časť 4.8). V klinickom skúšaní CLEOPATRA s metastatickým karcinómom prsníka boli najnižšie hodnoty počtu neutrofilov podobné u pacientov liečených Perjetou a u pacientov, ktorým bolo podávané placebo. Vyšší výskyt febrilnej neutropénie u pacientov liečených Perjetou súvisel s vyšším výskytom mukozitídy a hnačky u týchto pacientov. Treba zvážiť symptomatickú liečbu mukozitídy a hnačky. Neboli hlásené žiadne udalosti febrilnej neutropénie po vysadení docetaxelu.

Hnačka

Perjeta môže vyvolať závažnú hnačku. Hnačka sa najčastejšie vyskytuje počas súbežného podávania liečby taxánom. Starší pacienti (≥ 65 rokov) majú riziko výskytu hnačky vyššie ako mladší pacienti (< 65 rokov). Hnačku liečte bežným spôsobom a podľa odporúčaní pre liečbu. Má sa zvážiť včasné podanie loperamidu, doplnenie tekutín a elektrolytov, najmä u starších pacientov a v prípade závažnej hnačky alebo pri jej dlhšom trvaní. Má sa zvážiť prerušenie liečby pertuzumabom, ak sa nedosiahne zlepšenie stavu pacienta. Ak je hnačka pod kontrolou, liečba pertuzumabom môže byť znova nasadená.

4.5 Liekové a iné interakcie

Žiadne farmakokinetické (FK) interakcie sa nepozorovali medzi pertuzumabom a trastuzumabom, ani medzi pertuzumabom a docetaxelom v podštúdií s 37 pacientmi s metastatickým karcinómom prsníka v randomizovanom, pivotnom klinickom skúšaní CLEOPATRA. Okrem toho, v populačnej FK analýze sa nepreukázal žiadny dôkaz o interakcii liečivo-liečivo medzi pertuzumabom a trastuzumabom, ani medzi pertuzumabom a docetaxelom. Neprítomnosť tejto interakcie liečivo-liečivo potvrdili farmakokinetické údaje získané v klinických štúdiách NEOSPHERE a APHINITY.

Päť štúdií hodnotilo účinky pertuzumabu na FK súbežne podávaných cytotoxických látok, docetaxelu, paklitaxelu, gemcitabínu, kapecitabínu, karboplatiny a erlotinibu. Neexistuje dôkaz o žiadnej FK interakcii medzi pertuzumabom a ktoroukoľvek z týchto látok. FK pertuzumabu bola v týchto štúdiách porovnateľná s tými, ktoré sa pozorovali v štúdiách s jednotlivými liečivami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby Perjetou a 6 mesiacov po poslednej dávke pertuzumabu.

Gravidita

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov o použití pertuzumabu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Perjeta sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Dojčenie

Keďže humánný IgG sa vylučuje do ľudského mlieka a potenciál pre absorpciu a poškodenie dojčat'a nie je známy, rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby Perjetou pre ženu (pozri časť 5.2).

Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie hodnotiace vplyv pertuzumabu na fertilitu u zvierat. Z opakovaných dávok v štúdiách zameraných na toxicitu u opíc rodu cynomolgus nemôžu byť vyvodené definitívne závery o vedľajších účinkoch na samčie reprodukčné orgány. U pohlavne dospelých samíc opíc rodu cynomolgus vystavených pertuzumabu sa nepozorovali žiadne nežiaduce reakcie (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Na základe zaznamenaných nežiaducich reakcií má Perjeta malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Počas liečby Perjetou sa môže vyskytnúť závrat (pozri časť 4.8). Pacientom, u ktorých sa vyskytnú reakcie na infúziu sa má odporučiť, aby neviedli vozidlá a neobsluhovali stroje až do ústupu príznakov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť Perjety sa hodnotila u viac ako 6 000 pacientov v klinických skúšaniach fázy I, II a III s rôznymi malignitami, ktorí boli liečení prevažne Perjetou v kombinácii s inými antineoplastickými látkami. Tieto štúdie zahŕňali pivotné skúšania CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417), TRYPHAENA (N=225) a APHINITY (n=4804) [zhodnotených súhrnne v tabuľke 2]. Bezpečnosť Perjety sa vo všeobecnosti zhodovala naprieč štúdiami, hoci incidencia a najčastejšie nežiaduce reakcie na liek (adverse drug reactions - ADR) sa odlišovali v závislosti od toho, či sa Perjeta podávala v monoterapii alebo súbežne s antineoplastickými látkami.

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Tabuľka 2 sumarizuje nežiaduce reakcie (ADR) zo skupín pacientov liečených Perjetou v nasledujúcich pivotných skúšaniach:

- CLEOPATRA, v ktorom sa Perjeta podávala v kombinácii s docetaxelom a trastuzumabom pacientom s metastatickým karcinómom prsníka (n=453)
- NEOSPHERE (n= 309) a TRYPHAENA (n=218), v ktorých sa Perjeta podávala neoadjuvantne v kombinácii s trastuzumabom a chemoterapiou pacientom s lokálne pokročilým, imflamatórnym alebo včasným karcinómom prsníka.
- APHINITY, v ktorom sa Perjeta v kombinácii s trastuzumabom a s chemoterapiou taxánom na báze antracyklínu alebo na báze bez antracyklínu, podávala adjuvante pacientom so včasným karcinómom prsníka (n=2364).

Okrem toho sú v tabuľke 2 zahrnuté aj ADR hlásené v období po uvedení lieku na trh. Keďže sa v týchto skúšaniach Perjeta používala s trastuzumabom a chemoterapiou, je ťažké určiť kauzálny vzťah nežiaducej udalosti ku konkrétnemu lieku.

ADR sú vymenované nižšie podľa triedy orgánových systémov (TOS) MedDRA a kategórií frekvencie:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)

Neznáme (z dostupných údajov)

V rámci jednotlivých skupín frekvencií a TOS sú ADR usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Najčastejšie sa vykytujúce ADR ($\geq 30\%$) v rámci týchto súhrnných údajov boli hnačka, alopecia, nauzea, únava, neutropénia a vracanie. Najčastejšie ($\geq 10\%$) ADR 3. -4. stupňa podľa NCI-CTCAE boli neutropenia a febrilná neutropénia.

Tabuľka 2 Súhrn ADR u pacientov liečených Perjetou v klinických skúšaníach[^] a v období po uvedení lieku na trh[†]

Trieda orgánových systémov	<u>Veľmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Menej časté</u>	<u>Zriedkavé</u>
Infekcie a nákazy	Nazofaryngitída	Paronychia Infekcia horných dýchacích ciest		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Febrilná neutropénia* Neutropénia Leukopénia Anémia			
Poruchy imunitného systému	Reakcia na infúziu ^{°°} , *	Hypersenzitivita [°] , * Lieková hypersenzitivita [°] , *	Anafylaktická reakcia [°] , *	Syndróm uvoľnenia cytokínov ^{°°}
Poruchy metabolizmu a výživy	Znížená chuť do jedla			Syndróm nádorového rozpadu [†]
Psychické poruchy	Insomnia			
Poruchy nervového systému	Periférna neuropatia Bolesť hlavy Dysgeúzia Periférna senzorická neuropatia Závrat Parestézia			
Poruchy oka	Zvýšená lakrimácia			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Dysfunkcia ľavej komory**	Kongestívne srdcové zlyhávanie**	
Poruchy ciev	Návaly horúčavy			
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ Epistaxa Dyspnoe		Intersticiálne pľúcne ochorenie Pleurálny výpotok	

Trieda orgánových systémov	<u>Veľmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Menej časté</u>	<u>Zriedkavé</u>
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka Vracanie Stomatitída Nauzea Zápcha Dyspepsia Bolesť brucha			
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia Vyrážka Porucha nechťov Pruritus Suchá koža			
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia Artralgia Bolesť končatín			
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Zápal slizníc Periférny edém Pyrexia Únava Asténia	Zimnica Bolesť Edém		

^ Tabuľka 2 zobrazuje kombinované údaje z celého obdobia liečby v CLEOPATRA (ukončenie zberu údajov k 11. februáru 2014; medián počtu cyklov Perjetou bol 24); a z neoadjuvantnej fázy liečby v NEOSPHERE (medián počtu cyklov Perjetou bol 4, naprieč všetkými liečebnými skupinami) a TRYPHAENA (medián počtu cyklov Perjetou bol 3 - 6, naprieč liečebnými skupinami) a z obdobia liečby v APHINITY (medián počtu cyklov Perjetou bol 18).

* Hlásené ADR s fatálnymi následkami.

** V priebehu celého obdobia liečby naprieč 4 štúdiami. Incidencia dysfunkcie ľavej komory a kongestívneho srdcového zlyhávania vyjadrujú terminológiu podľa MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities - slovník medicínskej terminológie pre regulačné aktivity) hlásenú v jednotlivých štúdiách.

° Hypersenzitívna/anafylaktická reakcia je založená na skupine termínov.

°° Reakcia na infúziu zahŕňa škálu rozdielnych termínov v rámci časového okna, pozri "Popis vybraných nežiaducich reakcií" nižšie.

† ADR hlásené v období po uvedení lieku na trh.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Dysfunkcia ľavej komory (LVD)

V pivotnom klinickom skúšaní CLEOPATRA s metastatickým karcinómom prsníka bola incidencia LVD počas liečby v rámci štúdie vyššia v skupine s placebom ako v skupine liečenej Perjetou (8,6 % voči 6,6 %). V skupine liečenej Perjetou bola tiež nižšia incidencia symptomatickej LVD (1,8 % v skupine s placebom voči 1,5 % v skupine liečenej Perjetou) (pozri časť 4.4).

V klinickom skúšaní NEOSPHERE s neoadjuvantnou liečbou, v ktorom pacienti dostali 4 cykly Perjetou ako neoadjuvantnej liečby, bola incidencia LVD (v priebehu celého obdobia liečby) vyššia v skupine liečenej Perjetou, trastuzumabom a docetaxelom (7,5 %) v porovnaní so skupinou liečenou trastuzumabom a docetaxelom (1,9 %). V skupine liečenej Perjetou a trastuzumabom sa vyskytol jeden prípad symptomatickej LVD.

V klinickom skúšaní TRYPHAENA s neoadjuvantnou liečbou bola incidencia LVD (v priebehu celého obdobia liečby) 8,3 % v skupine liečenej Perjetou plus trastuzumabom a FEC (5- fluóruracil, epirubicín, cyklosfamid, po ktorých nasledovalo podávanie Perjetou plus trastuzumabu a docetaxelu); 9,3 % v skupine liečenej Perjetou plus trastuzumabom a docetaxelom po FEC; a 6,6 % v skupine liečenej Perjetou v kombinácii s TCH (docetaxel, karboplatina a trastuzumab). Incidencia symptomatickej LVD (kongestívne srdcové zlyhávania) bola 1,3 % v skupine liečenej Perjetou plus trastuzumabom a docetaxelom po FEC (s vylúčením pacienta, u ktorého sa vyskytla symptomatická

LVD v priebehu liečby FEC predtým, ako začal dostávať Perjetu plus trastuzumab a docetaxel) a tiež 1,3 % v skupine liečenej Perjetou v kombinácii s TCH. U žiadneho pacienta v skupine liečenej Perjetou plus trastuzumabom a FEC, po ktorých nasledovalo podávanie Perjety plus trastuzumabu a docetaxelu, sa nevyskytla symptomatická LVD.

V neoadjuvantnej fáze liečby v klinickom skúšaní BERENICE bola incidencia symptomatickej LVD triedy III/IV NYHA (kongestívne srdcové zlyhávanie podľa NCI-CTCAE v. 4) 1,5 % v skupine liečenej dávkovo denzným režimom doxorubicínu a cyklofosfamidu (AC), po ktorom nasledovalo podávanie Perjety plus trastuzumabu a paklitaxelu, a symptomatická LVD sa nevyskytla u žiadneho pacienta (0 %) v skupine liečenej FEC, po ktorých nasledovalo podávanie Perjety v kombinácii s trastuzumabom a docetaxelom. Incidencia asymptomatickej LVD (pokles ejekčnej frakcie podľa NCI-CTCAE v. 4) bola 7 % v skupine liečenej dávkovo denzným režimom AC, po ktorom nasledovalo podávanie Perjety plus trastuzumabu a paklitaxelu, a 3,5 % v skupine liečenej FEC, po ktorých nasledovalo podávanie Perjety plus trastuzumabu a docetaxelu.

V štúdií APHINITY bola incidencia symptomatického srdcového zlyhávania (triedy III alebo IV podľa NYHA) s poklesom LVEF o minimálne 10 % až <50 % bodov oproti východiskovým hodnotám nižšia ako 1 % (0,8 % pacientov liečených Perjetou voči 0,4 % pacientov liečených placebo). Zo skupiny pacientov, u ktorých došlo k symptomatickému srdcovému zlyhávaniu sa k dátumu zberu údajov (data cut off) stav upravil u 62,5 % pacientov liečených Perjetou a u 66,7 % pacientov užívajúcich placebo (za upravený stav sa považovali 2 po sebe nasledujúce merania s LVEF nad 50 %). Väčšina reakcií bola hlásená u pacientov liečených antracyklínmi. Asymptomatický alebo mierne symptomatický pokles LVEF (triedy II podľa NYHA) bol k dátumu zberu údajov o minimálne 10 % až <50 % bodov oproti východiskovým hodnotám hlásený u 2,7 % pacientov liečených Perjetou a u 2,9 % pacientov užívajúcich placebo, z ktorých sa stav upravil u 84,4 % pacientov liečených Perjetou a u 87,0 % pacientov užívajúcich placebo.

Reakcie na infúziu

Infúzna reakcia sa definovala v pivotných klinických skúšaní ako akákoľvek udalosť zaznamenaná ako hypersenzitivita, anafylaktická reakcia, akútna infúzna reakcia alebo syndróm uvoľnenia cytokínov vyskytujúca sa v priebehu infúzie alebo v ten istý deň ako infúzia. V pivotnom klinickom skúšaní CLEOPATRA sa začiatková dávka Perjety podala deň pred trastuzumabom a docetaxelom, aby sa umožnilo vyšetrenie reakcií súvisiacich s Perjetou. V prvý deň, kedy bola podávaná len Perjeta, bola celková frekvencia reakcií na infúziu 9,8 % v skupine s placebo a 13,2 % v skupine liečenej Perjetou, pričom väčšina reakcií na infúziu bola mierna alebo stredne závažná. Najčastejšie reakcie na infúziu ($\geq 1,0$ %) v skupine liečenej Perjetou boli pyrexia, zimnica, únava, bolesť hlavy, asténia, hypersenzitivita a vracanie.

V priebehu druhého cyklu, kedy sa podávali všetky lieky v ten istý deň, boli najčastejšie reakcie na infúziu v skupine liečenej Perjetou ($\geq 1,0$ %) únava, dysgeúzia, lieková hypersenzitivita, myalgia a vracanie (pozri časť 4.4.).

V neoadjuvantných a adjuvantných klinických skúšaní sa Perjeta podávala vo všetkých cykloch v ten istý deň ako iné lieky podávané v rámci skúšanej liečby. Reakcie na infúziu sa vyskytli u 18,6%-25,0% pacientov v prvý deň podania Perjety (v kombinácii s trastuzumabom a chemoterapiou). Druh a závažnosť nežiaducich reakcií sa zhodovala s tými, ktoré sa pozorovali v CLEOPATRA v tých cykloch, v ktorých sa Perjeta podávala v ten istý deň ako trastuzumab a docetaxel, pričom väčšina reakcií mala miernu alebo stredne ťažkú závažnosť.

Hypersenzitívne reakcie/anafylaxia

V pivotnom klinickom skúšaní CLEOPATRA s metastatickým karcinómom prsníka bola celková frekvencia hypersenzitívnych/anafylaktických udalostí zaznamenaných skúšajúcimi v priebehu celého obdobia liečby 9,3 % v skupine s placebo a 11,3 % v skupine liečenej Perjetou, z ktorých 2,5 % a 2,0 % boli NCI-CTCAE 3. - 4. stupňa, v uvedenom poradí. Celkovo sa u 2 pacientov v skupine s placebo a u 4 pacientov v skupine liečenej Perjetou vyskytli udalosti popísané skúšajúcim ako anafylaxia (pozri časť 4.4.).

Celkovo bola väčšina hypersenzitívnych reakcií mierna alebo stredne závažná a ustúpila po skončení liečby. Na základe modifikácií prevedených v skúmanej liečbe sa väčšina reakcií hodnotila ako dôsledok infúzií docetaxelu.

V neoadjuvantných a adjuvantných klinických skúšaní sa prípady hypersenzitivity/anafylaxie zhodovali s tými, ktoré sa pozorovali v CLEOPATRA. V NEOSPHERE sa u dvoch pacientov v skupine liečenej Perjetou a docetaxelom vyskytla anafylaxia. V obidvoch skúšaní TRYPHAENA aj APHINITY bola celková frekvencia hypersenzitívnych/anafylaktických udalostí najvyššia v skupine liečenej Perjetou (13,2 %) a TCH (7,6 %), z ktorých 2,6 % a 1,3% bolo podľa NCI-CTCAE 3. - 4. stupňa, v uvedenom poradí.

Febrilná neutropénia

V pivotnom klinickom skúšaní CLEOPATRA sa u väčšiny pacientov v oboch liečebných skupinách vyskytla minimálne jedna leukopenická udalosť (63,0 % pacientov v skupine liečenej Perjetou a 58,3 % pacientov v skupine s placebom), pričom väčšina z nich boli neutropénické udalosti (pozri časť 4.4.). Febrilná neutropénia sa vyskytla u 13,7 % pacientov liečených Perjetou a 7,6 % pacientov v skupine s placebom. V oboch liečebných skupinách bol podiel pacientov, u ktorých sa vyskytla febrilná neutropénia, najvyšší v prvom cykle liečby a potom stále klesal. Zvýšená incidencia febrilnej neutropénie sa pozorovala u ázijských pacientov v oboch liečebných skupinách v porovnaní s pacientmi iných rás a z iných geografických oblastí. U ázijských pacientov bola incidencia febrilnej neutropénie vyššia v skupine liečenej Perjetou (25,8 %) v porovnaní so skupinou s placebom (11,3 %).

V klinickom skúšaní NEOSPHERE sa febrilná neutropénia vyskytla u 8,4 % pacientov, ktorí dostávali neoadjuvantnú liečbu Perjetou, trastuzumabom a docetaxelom, v porovnaní so 7,5 % pacientov liečených trastuzumabom a docetaxelom. V klinickom skúšaní TRYPHAENA sa febrilná neutropénia vyskytla u 17,1 % pacientov, ktorí dostávali neoadjuvantnú liečbu Perjetou + TCH, a u 9,3 % pacientov, ktorí dostávali neoadjuvantnú liečbu Perjetou, trastuzumabom a docetaxelom po FEC. V klinickom skúšaní TRYPHAENA bola incidencia febrilnej neutropénie vyššia u pacientov, ktorí dostali šesť cyklov Perjety, v porovnaní s pacientmi, ktorí dostali tri cykly Perjety, nezávisle od podávanej chemoterapie. Tak ako v klinickom skúšaní CLEOPATRA sa vyššia incidencia neutropénie a febrilnej neutropénie pozorovala u ázijských pacientov v porovnaní s inými pacientmi v oboch klinických skúšaní s neoadjuvantnou liečbou. V klinickom skúšaní NEOSPHERE sa febrilná neutropénia vyskytla u 8,3 % ázijských pacientov, ktorí dostávali neoadjuvantnú liečbu Perjetou, trastuzumabom a docetaxelom, v porovnaní so 4,0 % ázijských pacientov, ktorí dostávali neoadjuvantnú liečbu trastuzumabom a docetaxelom.

V klinickom skúšaní APHINITY sa vyskytla febrilná neutropénia u 12,1% pacientov liečených Perjetou a u 11,1% pacientov užívajúcich placebo. Podobne ako v skúšaní CLEOPATRA, TRYPHAENA a NEOSPHERE, bola v štúdií APHINITY vyššia incidencia febrilnej neutropénie pozorovaná v ázijskej populácii pacientov liečených Perjetou, v porovnaní s pacientmi inej rasy (15,9% pacientov liečených Perjetou a 9,9 % pacientov užívajúcich placebo).

Hnačka

V pivotnom skúšaní CLEOPATRA s metastatickým karcinómom prsníka sa hnačka vyskytla u 68,4 % pacientov liečených Perjetou a u 48,7 % pacientov v skupine s placebom (pozri časť 4.4). Väčšina udalostí bola mierna až stredne závažná a vyskytovala sa v prvých niekoľkých cykloch liečby. Incidencia hnačky NCI-CTCAE 3. – 4. stupňa bola 9,3 % u pacientov liečených Perjetou oproti 5,1 % u pacientov v skupine s placebom. Medián trvania najdlhšej epizódy bol 18 dní u pacientov liečených Perjetou a 8 dní u pacientov v skupine s placebom. Hnačkové udalosti dobre odpovedali na proaktívnu liečbu antidiaroidami.

V klinickom skúšaní NEOSPHERE sa hnačka vyskytla u 45,8 % pacientov, ktorí dostávali neoadjuvantnú liečbu Perjetou, trastuzumabom a docetaxelom, v porovnaní so 33,6 % pacientov liečených trastuzumabom a docetaxelom. V klinickom skúšaní TRYPHAENA sa hnačka vyskytla u 72,3 % pacientov, ktorí dostávali neoadjuvantnú liečbu Perjetou + TCH, a u 61,4 % pacientov, ktorí dostávali neoadjuvantnú liečbu Perjetou, trastuzumabom a docetaxelom po FEC. V oboch štúdiách bola väčšina udalostí mierna až stredne závažná.

V klinickom skúšaní APHINITY bola hlásená vyššia incidencia hnačky v liečebnej skupine s Perjetou (71,2%), v porovnaní so skupinou s placebom (45,2%). 3. stupeň závažnosti hnačky bol hlásený u 9,8% pacientov v skupine s Perjetou voči 3,7% v skupine s placebom. Väčšina hlásených prípadov bola 1. alebo 2. stupňa závažnosti. Najvyššia incidencia hnačky (všetky stupne) bola hlásená počas cielenej liečby + obdobia chemoterapie taxánmi (61,4% pacientov v skupine s Perjetou voči 33,8% pacientov v skupine s placebom). Incidencia hnačky bola omnoho nižšia po ukončení chemoterapie, vyskytla sa u 18,1% pacientov v skupine s Perjetou v porovnaní s 9,2% pacientov v skupine s placebom v období po cielenej chemoterapeutickej liečbe.

Vyrážka

V pivotnom klinickom skúšaní CLEOPATRA s metastatickým karcinómom prsníka sa vyrážka vyskytla u 51,7 % pacientov liečených Perjetou v porovnaní s 38,9 % pacientov v skupine s placebom. Väčšina udalostí bola 1. alebo 2. stupňa závažnosti, vyskytli sa v prvých dvoch cykloch a odpovedali na štandardné liečby, ako je topická alebo perorálna liečba akné.

V klinickom skúšaní NEOSPHERE sa vyrážka vyskytla u 40,2 % pacientov, ktorí dostávali neoadjuvantnú liečbu Perjetou, trastuzumabom a docetaxelom, v porovnaní s 29,0 % pacientov liečených trastuzumabom a docetaxelom. V klinickom skúšaní TRYPHAENA sa vyrážka vyskytla u 36,8 % pacientov, ktorí dostávali neoadjuvantnú liečbu Perjetou + TCH, a u 20,0 % pacientov, ktorí dostávali neoadjuvantnú liečbu Perjetou, trastuzumabom a docetaxelom po FEC. Incidencia vyrážky bola vyššia u pacientov, ktorí dostali šesť cyklov Perjety, v porovnaní s pacientmi, ktorí dostali tri cykly Perjety, nezávisle od podávanej chemoterapie.

V klinickom skúšaní APHINITY sa vyrážka ako nežiaduci účinok vyskytla u 25,8% pacientov v skupine s Perjetou voči 20,3% pacientov v skupine s placebom. Väčšina prípadov bola 1 alebo 2. stupňa.

Laboratórne abnormality

V pivotnom klinickom skúšaní CLEOPATRA s metastatickým karcinómom prsníka bola incidencia neutropénie 3. - 4. stupňa podľa NCI-CTCAE v. 3 vyrovnaná v dvoch liečebných skupinách (u 86,3 % pacientov liečených Perjetou a 86,6 % pacientov v skupine s placebom, vrátane 60,7 % a 64,8 % s neutropéniou 4. stupňa, v uvedenom poradí).

V klinickom skúšaní NEOSPHERE bola incidencia neutropénie 3. - 4. stupňa podľa NCI-CTCAE v. 3 74,5 % u pacientov, ktorí dostávali neoadjuvantnú liečbu Perjetou, trastuzumabom a docetaxelom, v porovnaní s 84,5 % pacientov liečených trastuzumabom a docetaxelom, vrátane 50,9 % a 60,2 % s neutropéniou 4. stupňa, v uvedenom poradí. V klinickom skúšaní TRYPHAENA bola incidencia neutropénie 3. - 4. stupňa podľa NCI-CTCAE v. 3 85,3 % u pacientov, ktorí dostávali neoadjuvantnú liečbu Perjetou + TCH, a 77,0 % u pacientov, ktorí dostávali neoadjuvantnú liečbu Perjetou, trastuzumabom a docetaxelom po FEC, vrátane 66,7 % a 59,5 % s neutropéniou 4. stupňa, v uvedenom poradí.

V klinickom skúšaní APHINITY bola incidencia neutropénie 3.- 4. stupňa, podľa NCI-CTCAE v.4 u 40,6% u pacientov liečených Perjetou, trastuzumabom a chemoterapiou, v porovnaní s 39,1% u pacientov s placebom, trastuzumabom a chemoterapiou, vrátane 4. stupňa neutropénie u 28,3% a 26,5% v uvedenom poradí.

Starší pacienti

Výskyt nasledujúcich nežiaducich udalostí všetkých stupňov bol najmenej o 5 % vyšší u pacientov vo veku ≥ 65 rokov v porovnaní s pacientmi vo veku < 65 rokov: znížená chuť do jedla, anémia, znížená telesná hmotnosť, asténia, dysgeúzia, periférna neuropatia, hypomagneziémia a hnačka. U pacientov vo veku > 75 rokov sú k dispozícii obmedzené údaje.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Maximálna tolerovaná dávka pertuzumabu sa nestanovila. V klinických skúšaniach sa neskúšali jednorazové dávky vyššie ako 25 mg/kg (1 727 mg).

V prípade predávkovania sa musia u pacienta pozorne sledovať potenciálne prejavy a príznaky nežiaducich reakcií a má sa začať primeraná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, monoklonálne protilátky, ATC kód: L01FD02

Mechanizmus účinku

Pertuzumab je rekombinantná humanizovaná monoklonálna protilátka, ktorá sa špecificky zameriava na extracelulárnu doménu dimerizácie (subdoménu II) proteínu receptora 2 ľudského epidermálneho rastového faktora (HER2) a tým blokuje heterodimerizáciu HER2 závislú od ligandu spolu s ďalšími členmi skupiny HER, vrátane EGFR, HER3 a HER4. V dôsledku toho pertuzumab inhibuje ligandom aktivovanú intracelulárnu signalizáciu prostredníctvom dvoch hlavných signálnych dráh, mitogénom aktivovanej proteín (MAP) kinázy a fosfoinozítid 3-kinázy (PI3K). Inhibícia týchto signálnych dráh môže mať za následok zastavenie rastu bunky a apoptózu, v uvedenom poradí. Okrem toho pertuzumab sprostredkováva od protilátky závislú bunkou sprostredkovanú cytotoxicitu (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity - ADCC).

Zatiaľ čo samotný pertuzumab inhibuje proliferáciu ľudských nádorových buniek, kombinácia pertuzumabu a trastuzumabu významne zosilňuje protinádorovú aktivitu v modeloch xenoimplantátov s nadmernou expresiou HER2.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť Perjety pri HER2-pozitívnom karcinóme prsníka podporilo randomizované klinické skúšanie fázy III a klinické skúšanie s jednou skupinou liečby fázy II s metastatickým karcinómom prsníka, dve randomizované neoadjuvantné skúšania fázy II so včasným karcinómom prsníka (jedno kontrolované), nerandomizované neoadjuvantné klinické skúšanie fázy II a randomizované skúšanie fázy III v adjuvantnej liečbe.

Nadmerná expresia HER2 bola stanovená v centrálnom laboratóriu a bola definovaná ako skóre 3+ pomocou IHC (imunohistochemie) alebo ako pomer amplifikácie $\geq 2,0$ pomocou ISH (in situ hybridizácia) v klinických skúšaniach uvedených nižšie.

Metastatický karcinóm prsníka

Perjeta v kombinácii s trastuzumabom a docetaxelom

CLEOPATRA (WO20698) je multicentrické, randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické skúšanie fázy III uskutočnené u 808 pacientov s HER2-pozitívnym metastatickým alebo lokálne rekurentným neresekovateľným karcinómom prsníka. Pacienti s klinicky významnými srdcovými rizikovými faktormi neboli zahrnutí (pozri časť 4.4). Z dôvodu vylúčenia pacientov s metastázami v mozgu nie sú dostupné žiadne údaje o aktivite Perjety na mozgové metastázy. K dispozícii sú len veľmi obmedzené údaje u pacientov s neresekovateľným lokálne rekurentným ochorením. Pacienti boli randomizovaní 1:1 na podávanie placebo + trastuzumab + docetaxel alebo Perjeta + trastuzumab + docetaxel.

Perjeta a trastuzumab sa podávali v štandardných dávkach každé 3 týždne. Pacienti sa liečili Perjetou a trastuzumabom až do progresie ochorenia, stiahnutia súhlasu s liečbou alebo nezvládnuteľnej toxicity. Docetaxel sa podával ako začiatková dávka 75 mg/m² vo forme intravenózneho infúzie každé tri týždne počas minimálne 6 cyklov. Dávka docetaxelu sa mohla podľa uváženia skúšajúceho zvýšiť na 100 mg/m², ak bola začiatková dávka dobre tolerovaná.

Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie bolo prežívanie bez progresie (PFS) hodnotené nezávislou skupinou posudzovateľov (independent review facility - IRF) a definované ako čas od dátumu randomizácie do dátumu progresie ochorenia alebo úmrtia (z akejkoľvek príčiny), ak úmrtie nastalo v rámci 18 týždňov od posledného hodnotenia nádoru. Sekundárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie (OS), PFS (hodnotené skúšajúcim), miera objektívnej odpovede (ORR), trvanie odpovede a čas do progresie príznakov hodnotený podľa dotazníka Kvality života FACT B.

Približne polovica pacientov v každej liečebnej skupine mala ochorenie s pozitívnymi hormonálnymi receptormi (definované ako pozitívne estrogénové receptory (ER) a/alebo pozitívne progesterónové receptory (PgR)) a približne polovica pacientov v každej liečebnej skupine dostala predchádzajúcu adjuvantnú alebo neoadjuvantnú liečbu. Väčšina týchto pacientov dostávala predchádzajúcu liečbu antracyklínom a 11 % všetkých pacientov dostávalo predchádzajúcu liečbu trastuzumabom. Celkovo 43 % pacientov v oboch liečebných skupinách dostávalo v predchádzajúcom období rádioterapiu. Medián LVEF pacientov bol na začiatku 65,0 % (rozsah 50 % – 88 %) v oboch skupinách.

Výsledky účinnosti zo štúdie CLEOPATRA sú sumarizované v tabuľke 3. Štatisticky významné zlepšenie PFS hodnotené IRF sa preukázalo v skupine liečenej Perjetou v porovnaní so skupinou s placebom. Výsledky PFS hodnotené skúšajúcim boli podobné ako tie, ktoré sa pozorovali pri PFS hodnotenom IRF.

Tabuľka 3: Súhrn účinnosti pre štúdiu CLEOPATRA

Parameter	Placebo + trastuzumab + docetaxel n = 406	Perjeta + trastuzumab + docetaxel n = 402	HR (pomer rizika) (95% IS)	p- hodnota
Prežívanie bez progresie (nezávislé posúdenie) - primárny koncový ukazovateľ*				
počet pacientov s udalosťou	242 (59 %)	191 (47,5 %)	0,62	< 0,0001
Medián mesiacov	12,4	18,5	[0,51;0,75]	
Celkové prežívanie – sekundárny koncový ukazovateľ**				
počet pacientov s udalosťou*	221 (54,4%)	168 (41,8%)	0,68	0,0002
Medián mesiacov	40,8	56,5	[0,56; 0,84]	
Miera objektívnej odpovede (ORR)^- sekundárny koncový ukazovateľ				
počet pacientov s merateľným ochorením	336	343	Rozdiel v ORR:	0,0011
Respondéri***	233 (69,3 %)	275 (80,2 %)	10,8 %	
95 % IS pre ORR	[64,1; 74,2]	[75,6; 84,3]	[4,2; 17,5]	
Úplná odpoveď (CR)	14 (4,2 %)	19 (5,5 %)		
Čiastočná odpoveď (PR)	219 (65,2 %)	256 (74,6 %)		
Stabilné ochorenie (SD)	70 (20,8 %)	50 (14,6 %)		
Progresívne ochorenie (PD)	28 (8,3 %)	13 (3,8 %)		
Trvanie odpovede †^				
n =	233	275		
Medián týždňov	54,1	87,6		
95 % IS pre medián	[46; 64]	[71; 106]		

* Primárna analýza prežívania bez progresie ku dňu 13. máj 2011.

**Finálna analýza celkového prežívania riadená udalosťami ku dňu 11. február 2014.

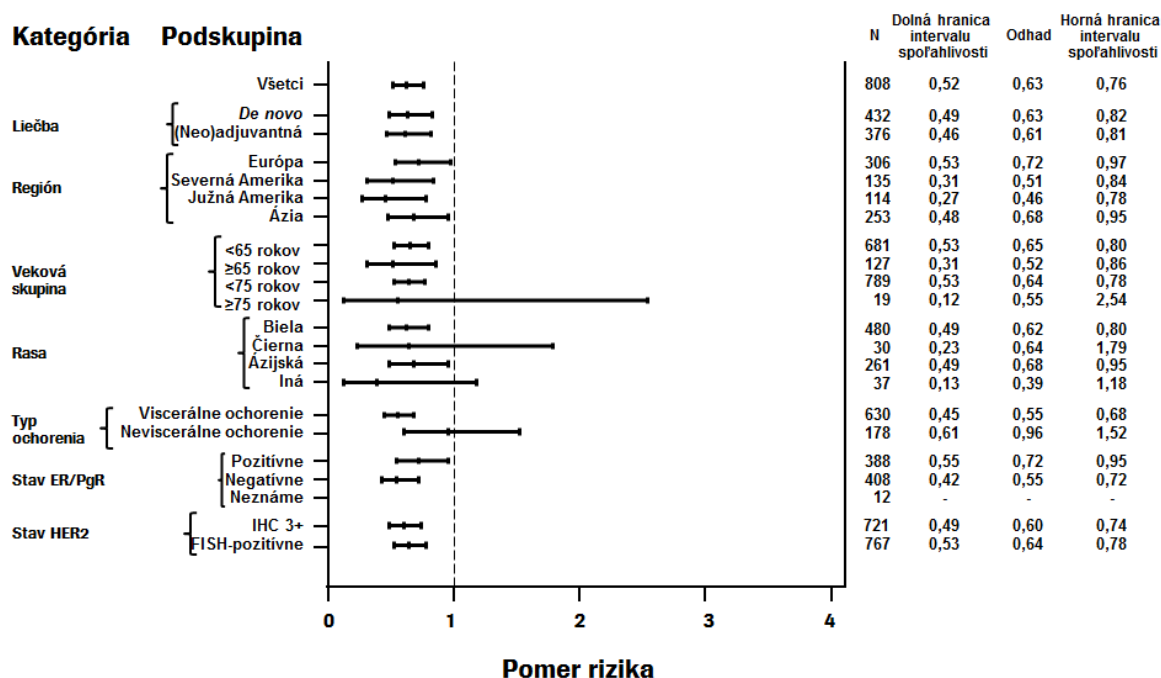
*** *Pacienti s najlepšou celkovou odpoveďou potvrdenou CR alebo PR prostredníctvom RECIST.

† Hodnotené u pacientov s najlepšou celkovou odpoveďou CR alebo PR.

^ Miera objektívnej odpovede a trvanie odpovede sú založené na hodnoteniach hodnotených IRF.

Zhodné výsledky boli pozorované vo všetkých vopred špecifikovaných podskupinách pacientov vrátane podskupín na základe stratifikačných faktorov geografickej oblasti a predchádzajúcej adjuvantnej/neoadjuvantnej liečby alebo de novo metastázujúceho karcinómu prsníka (pozri obrázok 1). Post hoc exploračná analýza ukázala, že u pacientov, ktorí podstúpili predchádzajúcu liečbu trastuzumabom (n = 88), pomer rizík PFS hodnotený IRF bol 0,62 (95 % IS 0,35; 1,07), v porovnaní s 0,60 (95 % IS 0,43; 0,83) u pacientov, ktorí podstúpili predchádzajúcu liečbu, ktorá nezahŕňala trastuzumab (n = 288).

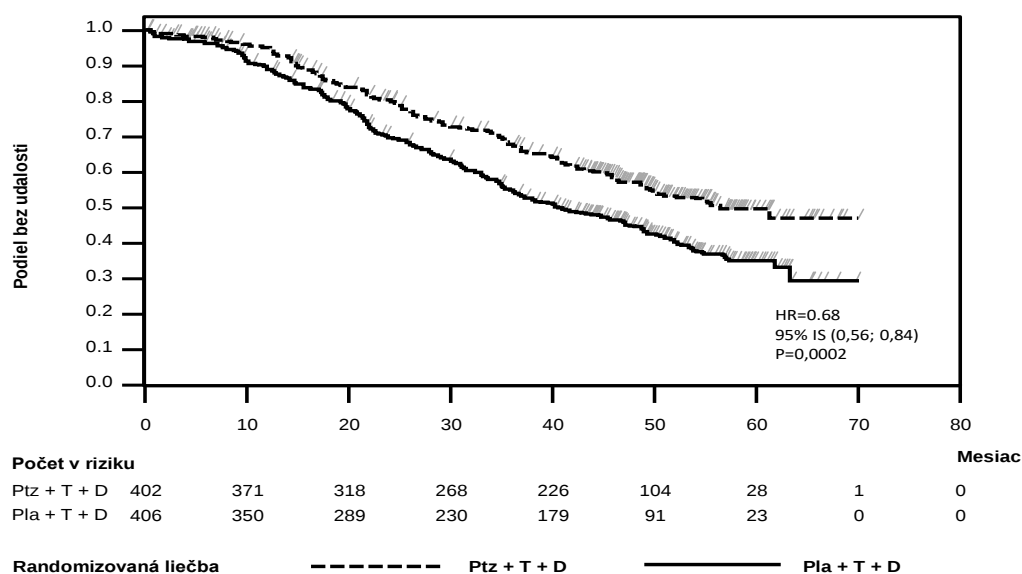
Obrázok 1 PFS hodnotené IRF podľa podskupín pacientov



Finálna analýza OS riadená udalosťami sa vykonala po úmrtí 389 pacientov (z toho 221 v skupine s placebom a 168 v skupine liečenej Perjetou). Štatisticky významný prínos OS v prospech skupiny liečenej Perjetou, sledovaný predtým pri predbežnej analýze OS (vykonanej 1 rok po primárnych analýzách), bol udržaný (HR 0,68, $p = 0,0002$ podľa log-rank testu). Priemerný čas do úmrtia bol 40,8 mesiaca v skupine s placebom a 56,5 mesiaca v skupine liečenej Perjetou (pozri Tabuľku 3, obrázok 2).

Deskriptívna analýza OS vykonaná na konci štúdie, po úmrtí 515 pacientov (z toho 280 v skupine s placebom a 235 v skupine liečenej Perjetou) ukázala, že štatisticky významný prínos OS v prospech skupiny liečenej Perjetou bol udržaný v čase po mediáne následného sledovania 99 mesiacov (HR 0,69; $p < 0,0001$ podľa log-rank testu; medián času do úmrtia bol 40,8 mesiaca [skupina s placebom] verzus 57,1 mesiaca [skupina liečená Perjetou]). Odhadované hodnoty prežívania po 8 rokoch boli 37 % v skupine liečenej Perjetou a 23 % v skupine s placebom.

Obrázok 2 Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania riadeného udalosťami



HR= pomer rizík ; IS = interval spoľahlivosti ; Pla = placebo ; Ptz = pertuzumab (Perjeta) ; T = trastuzumab (Herceptin) ; D = docetaxel

Nepozorovali sa žiadne štatisticky významné rozdiely medzi dvoma liečebnými skupinami v kvalite života súvisiacej so zdravím hodnotenej pomocou skóre FACT-B TOI-PFB.

Ďalšie podporné informácie o klinickom skúšaní

BO17929 – klinické skúšanie s jednou skupinou s metastatickým karcinómom prsníka

BO17929 bola nerandomizovaná štúdia fázy II, ktorá sa uskutočnila u pacientov s metastatickým karcinómom prsníka, ktorých nádory progredovali počas liečby trastuzumabom. Miera odpovede pri liečbe kombináciou Perjeta a trastuzumab bola 24,2 % s ďalším zvýšením na 25,8 % u pacientov so stabilizáciou ochorenia trvajúcou najmenej 6 mesiacov, čo poukazuje na to, že Perjeta je účinná pri progresii na trastuzumabe.

Včasný karcinóm prsníka

Neoadjuvantná liečba

V neoadjuvantnej liečbe je lokálne pokročilý, inflamatórny karcinóm prsníka, bez ohľadu na status hormonálnych receptorov, považovaný za vysokorizikový. Vo včasnom štádiu karcinómu prsníka sa má pri hodnotení rizika zvážiť veľkosť a štádium tumoru, stav hormonálnych receptorov a metastázy v lymfatických uzlinách.

Indikácia neoadjuvantnej liečby karcinómu prsníka vychádza z preukázania zlepšenia výskytu kompletnej patologickej odpovede a z tendencie zlepšenia prežívania bez ochorenia, napriek tomu však nestanovuje alebo presne nemeria prínos s ohľadom na dlhotrvajúce výsledky ako celkové prežívanie alebo prežívanie bez ochorenia.

NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE je medzinárodné, multicentrické, randomizované, kontrolované klinické skúšanie fázy II skúmajúce Perjetu a uskutočnilo sa u 417 dospelých pacientov ženského pohlavia s novodiagnostikovaným, včasným, inflamatórnym alebo lokálne pokročilým HER2-pozitívnym karcinómom prsníka (T2-4d; primárny nádor s priemerom > 2 cm), ktorí nedostávali predchádzajúcu liečbu trastuzumabom, chemoterapiu ani rádioterapiu. Pacienti s metastázami, bilaterálnym karcinómom prsníka, klinicky významnými srdcovými rizikovými faktormi (pozri časť 4.4) alebo s LVEF < 55 % neboli zahrnutí. Väčšina pacientov mala menej ako 65 rokov.

Pacienti boli randomizovaní na podávanie jedného z nasledujúcich neoadjuvantných režimov počas 4 cyklov pred operáciou:

- trastuzumab plus docetaxel,
- Perjeta plus trastuzumab a docetaxel,
- Perjeta plus trastuzumab,
- Perjeta plus docetaxel.

Randomizácia bola stratifikovaná podľa typu karcinómu prsníka (operabilný, lokálne pokročilý alebo inflamatórny) a pozitivity ER alebo PgR.

Pertuzumab sa podal intravenózne v začiatkovej dávke 840 mg, po ktorej nasledovalo podávanie 420 mg každé tri týždne. Trastuzumab sa podal intravenózne v začiatkovej dávke 8 mg/kg, po ktorej nasledovalo podávanie 6 mg/kg každé tri týždne. Docetaxel sa podal intravenózne v začiatkovej dávke 75 mg/m², po ktorej nasledovalo podávanie 75 mg/m² alebo 100 mg/m² (ak boli tolerované) každé 3 týždne. Po operácii dostali všetci pacienti 3 cykly 5-fluóruracilu (600 mg/m²), epirubicínu (90 mg/m²), cyklofosfamidu (600 mg/m²) (FEC) podávaných intravenózne každé tri týždne a trastuzumab podávaný intravenózne každé tri týždne až do absolvovania jedného roku liečby. Pacienti, ktorí pred operáciou dostávali len Perjetu plus trastuzumab, po operácii následne dostávali FEC aj docetaxel.

Primárnym cieľom štúdie bol výskyt patologickej kompletnej remisie (pathological complete response - pCR) v tkanive prsníka (ypT0/is). Sekundárne ciele účinnosti boli výskyt klinickej odpovede, podiel operácií zachovávajúcich prsník (len T2-3 nádory), prežívanie bez prejavov ochorenia (disease-free survival - DFS) a PFS. Dodatočná exploračná analýza výskytu pCR zahŕňala stav uzlín (ypT0/isN0 a ypT0N0).

Demografické charakteristiky boli dobre vyvážené (medián veku bol 49 - 50 rokov, väčšinu pacientov tvorili belosi [71 %]) a všetci pacienti boli ženského pohlavia. Celkovo 7 % pacientov malo inflamatórny karcinóm prsníka, 32 % malo lokálne pokročilý karcinóm prsníka a 61 % malo operabilný karcinóm prsníka. Približne polovica pacientov v každej liečebnej skupine mala ochorenie s pozitivitou hormonálnych receptorov (definované ako ochorenie s pozitivitou ER a/alebo s pozitivitou PgR).

Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 4. Štatisticky významné zlepšenie výskytu pCR (ypT0/is) sa pozorovalo u pacientov, ktorí dostávali Perjetu plus trastuzumab a docetaxel, v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali trastuzumab a docetaxel (45,8 % voči 29,0 %, p-hodnota = 0,0141). Pozoroval sa konzistentný charakter výsledkov bez ohľadu na definíciu pCR. Usudzuje sa, že rozdiel vo výskyte pCR sa pravdepodobne premietne do klinicky významného rozdielu v dlhodobých výsledkoch a podporia ho pozitívne trendy v PFS (HR 0,69, 95% IS 0,34; 1,40) a v DFS (HR 0,60, 95% IS 0,28; 1,27).

Výskyt pCR ako aj veľkosť prínosu pri Perjete (Perjeta plus trastuzumab a docetaxel v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali trastuzumab a docetaxel) boli nižšie v podskupine pacientov s nádormi s pozitívou hormonálnych receptorov (rozdiel vo výskyte pCR v tkanive prsníka o 6 %) ako u pacientov s nádormi s negatívnou hormonálnych receptorov (rozdiel vo výskyte pCR v tkanive prsníka o 26,4 %). Výskyt pCR bol podobný u pacientov s operabilným v porovnaní s pacientmi s lokálne pokročilým ochorením. Počet pacientov s inflamatórnym karcinómom prsníka bol príliš nízky na to, aby bolo možné vyvodiť nejaké definitívne závery, ale výskyt pCR bol vyšší u pacientov, ktorí dostávali Perjetu plus trastuzumab a docetaxel.

TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA je multicentrické, randomizované, klinické skúšanie fázy II, ktoré sa uskutočnilo u 225 dospelých pacientov ženského pohlavia s HER2-pozitívnym, lokálne pokročilým, operabilným alebo inflamatórnym karcinómom prsníka (T2-4d; primárny nádor s priemerom > 2 cm), ktorí nedostávali predchádzajúcu liečbu trastuzumabom, chemoterapiu ani rádioterapiu. Pacienti s metastázami, bilaterálnym karcinómom prsníka, klinicky významnými srdcovými rizikovými faktormi (pozri časť 4.4) alebo s LVEF < 55 % neboli zahrnutí. Väčšina pacientov mala menej ako 65 rokov. Pacienti boli randomizovaní na podávanie jedného z troch nasledujúcich neoadjuvantných režimov pred operáciou.

- 3 cykly FEC, po ktorých nasledovali 3 cykly docetaxelu, pričom všetky lieky sa podávali súbežne s Perjetou a trastuzumabom,
- 3 cykly samotnej liečby FEC, po ktorej nasledovali 3 cykly docetaxelu, so súbežne podávaným trastuzumabom a Perjetou,
- 6 cyklov TCH v kombinácii s Perjetou.

Randomizácia bola stratifikovaná podľa typu karcinómu prsníka (operabilný, lokálne pokročilý alebo inflamatórny) a pozitivity ER a/alebo PgR.

Pertuzumab sa podal intravenózne v začiatkovej dávke 840 mg, po ktorej nasledovalo podávanie 420 mg každé tri týždne. Trastuzumab sa podal intravenózne v začiatkovej dávke 8 mg/kg, po ktorej nasledovalo podávanie 6 mg/kg každé tri týždne. FEC (5-fluóruracil [500 mg/m²], epirubicín [100 mg/m²], cyklofosamid [600 mg/m²]) sa podávali intravenózne každé tri týždne počas 3 cyklov. Docetaxel sa podával ako začiatková dávka 75 mg/m² i.v. infúziou každé tri týždne s možnosťou zvýšenia na 100 mg/m² podľa uváženia skúšajúceho, ak bola začiatková dávka dobre tolerovaná. V skupine liečenej Perjetou v kombinácii s TCH sa však docetaxel podával intravenózne v dávke 75 mg/m² (zvýšenie dávky nebolo povolené) a karboplatina (AUC 6) sa podávala intravenózne každé tri týždne. Po operácii dostávali všetci pacienti trastuzumab až do absolvovania jedného roku liečby.

Primárnym cieľom tejto štúdie bola kardiálna bezpečnosť v priebehu neoadjuvantnej fázy liečby v štúdií. Sekundárne ciele účinnosti boli výskyt pCR v tkanive prsníka (ypT0/is), DFS, PFS a OS.

Demografické charakteristiky boli medzi skupinami dobre vyvážené (medián veku bol 49 - 50 rokov, väčšinu pacientov tvorili belosi [77 %]) a všetci pacienti boli ženského pohlavia. Celkovo 6 % pacientov malo inflamatórny karcinóm prsníka, 25 % malo lokálne pokročilý karcinóm prsníka a 69 % malo operabilný karcinóm prsníka. Približne polovica pacientov v každej liečebnej skupine mala ochorenie s pozitívnou ER a/alebo s pozitívnou PgR.

V porovnaní s publikovanými údajmi o podobných režimoch bez pertuzumabu bol vo všetkých 3 liečebných skupinách pozorovaný vysoký výskyt pCR (pozri tabuľku 4). Pozoroval sa konzistentný charakter výsledkov bez ohľadu na použitú definíciu pCR. Výskyt pCR bol nižší v podskupine pacientov s nádormi s pozitívnou hormonálnych receptorov (rozmedzie 46,2 % až 50,0 %) ako u pacientov s nádormi s negatívnou hormonálnych receptorov (rozmedzie 65,0 % až 83,8 %).

Výskyt pCR bol podobný u pacientov s operabilným a s lokálne pokročilým ochorením. Počet pacientov s inflamatórnym karcinómom prsníka bol príliš nízky na to, aby bolo možné vyvodiť nejaké definitívne závery.

Tabuľka 4 NEOSPHERE (WO20697) a TRYPHAENA (BO22280): Prehľad účinnosti (populácia so zámerom liečiť, ITT)

	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
Parameter	Trastuzumab +Docetaxel N = 107	Perjeta+ Trastuzumab+ Docetaxel N = 107	Perjeta+ Trastuzumab N = 107	Perjeta +Docetaxel N = 96	Perjeta+ Trastuzumab+ FEC→ Perjeta+ Trastuzumab + Docetaxel N = 73	FEC→ Perjeta+ Trastuzumab + Docetaxel N = 75	Perjeta +TCH N = 77
Výskyt pCR v tkanive prsníka (ypT0/is) n (%) [95 % IS] 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]
Rozdiel vo výskyte pCR ² [95 % IS] ³		+16,8 % [3,5; 30,1]	-12,2 % [-23,8; -0,5]	-21,8 % [-35,1; -8,5]	NA	NA	NA
p-hodnota (s korekciou podľa Simesa pre CMH test) ⁴		0,0141 (vs. Trastuzumab +Docetaxel)	0,0198 (vs. Trastuzumab +Docetaxel)	0,0030 (vs Perjeta+ Trastuzumab+ Docetaxel)	NA	NA	NA
Výskyt pCR v tkanive prsníka a v lymfatic- kých uzlinách (ypT0/is N0) n (%) [95 % IS]	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]

	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
Parameter	Trastuzumab+Docetaxel N = 107	Perjeta+Trastuzumab+Docetaxel N = 107	Perjeta+Trastuzumab N = 107	Perjeta+Docetaxel N = 96	Perjeta+Trastuzumab+FEC→Perjeta+Trastuzumab+Docetaxel N = 73	FEC→Perjeta+Trastuzumab+Docetaxel N = 75	Perjeta+TCH N = 77
ypT0 N0 n (%) [95 % IS]	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]
Klinická odpoveď ⁵	79 (79,8 %)	89 (88,1 %)	69 (67,6 %)	65 (71,4 %)	67 (91,8 %)	71 (94,7 %)	69 (89,6 %)

FEC: 5-fluóruracil, epirubicín, cyklofosamid; TCH: docetaxel, karboplatina a trastuzumab,

CMH: Cochranov–Mantelov–Haenszelov

1. 95% IS dvojčlenný pre jednu vzorku pomocou Pearsonovej-Clopperovej metódy.

2. Liečba Perjetou+trastuzumabom+docetaxelom a liečba Perjetou+trastuzumabom sa porovnávajú s liečbou trastuzumabom+docetaxelom, kým liečba Perjetou+docetaxelom sa porovnáva s liečbou Perjetou+trastuzumabom+docetaxelom.

3. Približný 95% IS pre rozdiel dvoch mier odpovedí za použitia Hauckovej-Andersonovej metódy.

4. p-hodnota z Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho testu s prispôbením na rôznorodosť podľa Simesa.

5. Klinická odpoveď predstavuje pacientov s najlepšou celkovou odpoveďou, ktorou je CR alebo PR dosiahnutá v priebehu neoadjuvantnej fázy liečby (v primárnej lézii prsníka).

BERENICE (WO29217)

BERENICE je nerandomizované, otvorené, multicentrické, medzinárodné klinické skúšanie fázy II, ktoré sa uskutočnilo u 401 pacientov s HER2-pozitívnym, lokálne pokročilým, inflamatórnym karcinómom prsníka alebo s karcinómom prsníka vo včasnom štádiu (s primárnymi nádormi s priemerom > 2 cm alebo s uzlinovo pozitívnym ochorením).

Štúdia BERENICE zahŕňala dve paralelné skupiny pacientov. Pacientom, ktorí sa považovali za vhodných na neoadjuvantnú liečbu trastuzumabom plus chemoterapiou na báze antracyklínov/taxánov, bolo pridelené podávanie jedného z dvoch nasledujúcich režimov pred operáciou:

- Kohorta A - 4 cykly dávkovo denzného režimu doxorubicínu a cyklofosfamidu podávaných každé dva týždne, po ktorých nasledovali 4 cykly Perjety v kombinácii s trastuzumabom a paklitaxelom
- Kohorta B - 4 cykly FEC, po ktorých nasledovali 4 cykly Perjety v kombinácii s trastuzumabom a docetaxelom.

Po operácii dostávali všetci pacienti Perjetu a trastuzumab, podávané intravenózne každé 3 týždne až do absolvovania jedného roku liečby.

Primárnym cieľom štúdie BERENICE bola kardiálna bezpečnosť v priebehu neoadjuvantnej fázy liečby v štúdiu. Primárny cieľ kardiálnej bezpečnosti, t.j. incidencia poklesu LVD a LVEF triedy III/IV NYHA, bola zhodná s predošlými údajmi z neoadjuvantnej fázy liečby (pozri časť 4.4 a 4.8).

Adjuvantná liečba

V adjuvantnej liečbe sa vychádzalo z údajov zo štúdie APHINITY kde boli zaradení pacienti s HER2-pozitívnym včasným karcinómom prsníka s vysokým rizikom recidívy definovaní ako pacienti s pozitívnym ochorením lymfatických uzlín alebo s ochorením s negatívnymi hormonálnymi receptormi.

APHINITY (BO 25126)

APHINITY je multicentrické, randomizované, dvojito-zaslepené, placebom kontrolované klinické skúšanie fázy III, ktoré sa uskutočnilo u 4804 pacientov s HER2-pozitívnym včasným karcinómom prsníka, ktorým bol odstránený nádor pred randomizáciou. Pacienti boli následne randomizovaní do skupiny užívajúcej Perjetu alebo placebo, v kombinácii s adjuvantne podávaným trastuzumabom a chemoterapiou. Skúšajúci vybrali pre jednotlivých pacientov jeden z nasledujúcich chemoterapeutických režimov na báze antracyklínov alebo na báze bez antracyklínov:

- 3 alebo 4 cykly FEC alebo 5-fluóracilu, doxorubicínu a cyklofosfamidu (FAC), po ktorom nasledujú 3 alebo 4 cykly docetaxelu alebo 12 cyklov týždenne podávaného paklitaxelu
- 4 cykly AC alebo epirubicínu a cyklofosfamidu (EC), po ktorom nasledujú 3 alebo 4 cykly docetaxelu alebo 12 cyklov týždenne podávaného paklitaxelu
- 6 cyklov docetaxelu v kombinácii s karboplatinou

Pertuzumab a trastuzumab sa podávali intravenózne (pozri časť 4.2) každé 3 týždne, so začiatkom v 1. deň cyklu s taxánom, po dobu celkovo 52 týždňov (až do 18 cyklov) alebo do recidívy, do stiahnutia Informovaného súhlasu pacienta alebo do nezvláduteľnej toxicity. Podávané boli štandardné dávky 5-fluóracilu, epirubicínu, doxorubicínu, cyklofosfamidu, docetaxelu, paklitaxelu a karboplatiny.

Po ukončení chemoterapie dostávali pacienti rádioterapiu a/alebo hormonálnu liečbu, podľa lokálnych odporúčaní pre liečbu.

Primárny koncový ukazovateľ štúdie bolo prežívanie bez známkov invazívneho ochorenia (invasive disease-free survival, IDFS), definovaného ako čas od randomizácie do prvého výskytu ipsilaterálnej (na rovnakej strane) lokálnej alebo regionálnej rekurencie invazívneho karcinómu prsníka, distálnej rekurencie, obojstranného invazívneho karcinómu prsníka alebo do smrti z akejkoľvek príčiny. Sekundárnym koncovým ukazovateľom štúdie boli IDFS vrátane druhého karcinómu primárne iného ako karcinómu prsníka, celkové prežívanie (overall survival, OS), prežívanie bez ochorenia (disease-free survival, DFS), interval bez recidívy (recurrence-free interval, RFI) a interval bez distálnej rekurencie (distant recurrence-free interval, DRFI).

Demograficky boli obe skupiny liečby dobre vyvážené. Medián veku bol 51 rokov a viac ako 99% pacientov bolo ženského pohlavia. Väčšina pacientov malo uzlinovo pozitívne ochorenie (63%) a/alebo ochorenie s pozitívnymi hormonálnymi receptormi (64%) a boli belosi (71%).

Po mediáne následného sledovania v trvaní 45,4 mesiaca preukázala štúdia APHINITY 19% zníženie (hazard ratio [HR] = 0,81; 95% IS 0,66; 1,00 p-hodnota 0,0446) rizika recidívy alebo smrti u pacientov randomizovaných do skupiny, ktorá dostávala Perjetu v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo.

Po mediáne následného sledovania v trvaní 101,2 mesiaca (8,4 roka) v čase tretej priebežnej analýzy OS bol počet úmrtí u pacientov randomizovaných do skupiny, ktorá dostávala Perjetu 168 [7,0 %] v porovnaní s 202 úmrtiami [8,4 %] v skupine, ktorá dostávala placebo; HR = 0,83; 95 % IS [0,68; 1,02].

Výsledky účinnosti zo skúšania APHINITY sú zhrnuté v tabuľke 5 a grafe 3.

Tabuľka 5 Celková účinnosť: populácia pacientov ITT

	Perjeta + trastuzumab + chemoterapia N=2400	placebo + trastuzumab + chemoterapia N=2404
Primárny koncový ukazovateľ		
Prežívanie bez známkov invazívneho ochorenia (IDFS)*		
Počet (%) pacientov s udalosťou	171 (7,1%)	210 (8,7%)
HR [95% IS]	0,81 [0,66; 1,00]	
p-hodnota (Log-Rank test, stratifikovaný ¹)	0,0446	
3 ročné obdobie bez udalosti ² [95% IS]	94,1 [93,1; 95,0]	93,2 [92,2; 94,3]
Sekundárne koncové ukazovatele¹		
IDFS vrátane sekundárneho karcinómu primárne iného ako prsníka*		
Počet (%) pacientov s udalosťou	189 (7,9%)	230 (9,6%)
HR [95% IS]	0,82 [0,68; 0,99]	
p-hodnota (Log-Rank test, stratifikovaný ¹)	0,0430	
3 ročné obdobie bez udalosti ² [95% IS]	93,5 [92,5; 94,5]	92,5 [91,4; 93,6]
Prežívanie bez ochorenia (DFS)*		
Počet (%) pacientov s udalosťou	192 (8,0%)	236 (9,8%)
HR [95% IS]	0,81 [0,67; 0,98]	
p-hodnota (Log-Rank test, stratifikovaný ¹)	0,0327	
3 ročné obdobie bez udalosti ² [95% IS]	93,4 [92,4; 94,4]	92,3 [91,2; 93,4]
Celkové prežívanie (OS)**		
Počet (%) pacientov s udalosťou	168 (7,0%)	202 (8,4%)
HR [95% IS]	0,83 [0,68; 1,02]	

Vysvetlivky k skratkám (Tabuľka 5): HR (Hazard Ratio): pomer rizika; IS (Confidence Interval): interval spoľahlivosti

* Analýza prežívania bez primárnych invazívnych chorôb k dátumu 19. december 2016.

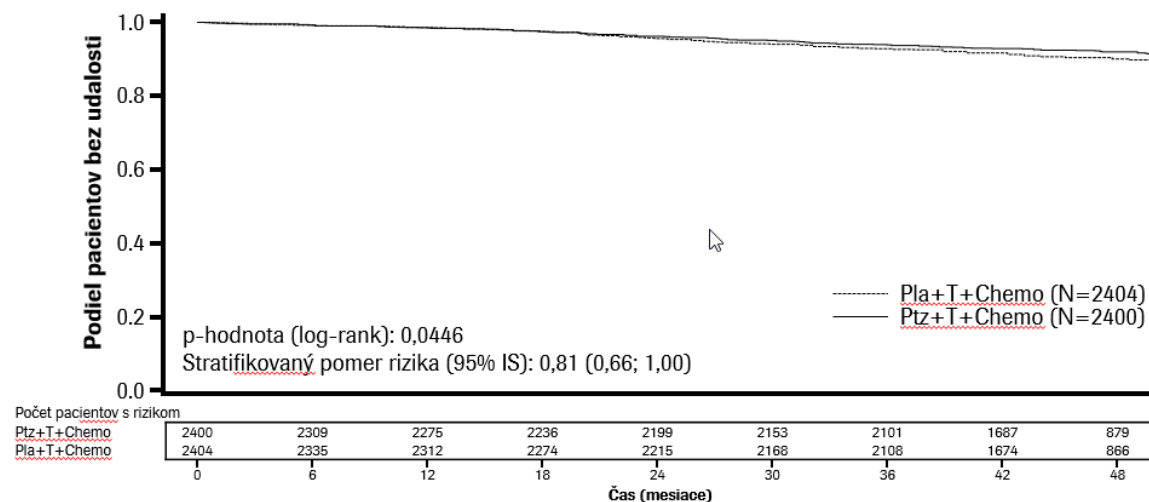
** Údaje z 3. priebežnej analýzy celkového prežívania k dátumu 10. január 2022.

1. Všetky analýzy boli stratifikované podľa statusu uzlín, verzie protokolu, stavu (hlavných) hormonálnych receptorov a režimu adjuvantnej chemoterapie.

2. 3-ročné obdobie bez udalosti odvodené z Kaplanovej-Meierovej metódy odhadu.

Graf 3 Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez známkov invazívneho ochorenia

Kaplanova-Meierova krivka času do prvej udalosti IDFS Event (mesiacov) podľa liečebného režimu, populácie pacientov ITT
Protokol: BIG 4-11/BO25126/TOC4939G



IDFS= prežívanie bez známkov invazívneho ochorenia; IS= interval spoľahlivosti; Pla= placebo; Ptz= pertuzumab (Perjeta); T= trastuzumab.

Odhad IDFS na 4-ročné obdobie bol 92,3% v skupine pacientov liečených Perjetou, v porovnaní s 90,6% v skupine s placebom. V čase odhadu bol medián času následného sledovania 45,4 mesiaca.

Výsledky analýzy podskupín

V čase primárnej analýzy bol prínos Perjety viditeľnejší v podskupinách pacientov s vysokým rizikom recidívy: u pacientov s pozitívitou uzlín alebo s ochorením s negatívnymi hormonálnymi receptormi (pozri tabuľku 6).

Tabuľka 6 Výsledky účinnosti v podskupinách podľa stavu uzlín a stavu hormonálnych receptorov¹

Populácia pacientov	počet udalostí IDFS /celkový počet (%)		nestratifikované HR (95% IS)
	Perjeta + trastuzumab + chemoterapia	Placebo + trastuzumab + chemoterapia	
Stav uzlín			
Pozitívny	139/1503 (9,2%)	181/1502 (12,1%)	0,77 (0,62; 0,96)
Negatívny	32/897 (3,6%)	29/902 (3,2%)	1,13 (0,68; 1,86)
Stav hormonálnych receptorov			
Negatívny	71/864 (8,2%)	91/858 (10,6%)	0,76 (0,56; 1,04)
Pozitívny	100/1536 (6,5%)	119/1546 (7,7%)	0,86 (0,66; 1,13)

¹ Vopred špecifikované analýzy podskupín neboli upravované na viacnásobné porovnania, z toho dôvodu sa výsledky považujú za deskriptívne

Odhad IDFS bol pri 3 rokoch v podskupine pacientov s pozitívitou lymfatických uzlín 92% v skupine pacientov liečených Perjetou voči 90,2% v skupine s placebom a 89,9% v skupine pacientov liečených Perjetou voči 86,7% v skupine s placebom pri 4 rokoch. V podskupine pacientov s negatívnou lymfatických uzlín boli odhady IDFS pri 3 rokoch u pacientov liečených Perjetou 97,5% voči 98,4% u pacientov s placebom a 96,2% u pacientov liečených Perjetou voči 96,7% u pacientov s placebom pri 4 rokoch. V podskupine pacientov s negatívnymi hormonálnymi receptormi boli odhady IDFS pri 3 rokoch 92,8% u pacientov liečených Perjetou voči 91,2% u pacientov v skupine s placebom a pri 4 rokoch 91,0% u pacientov liečených Perjetou voči 88,7% u pacientov v skupine s placebom. V podskupine pacientov s pozitívnymi hormonálnymi receptormi bol odhad IDFS pri 3 rokoch 94,8% u pacientov liečených Perjetou voči 94,4% v skupine s placebom a pri 4 rokoch 93,0% u pacientov liečených Perjetou voči 91,6% u pacientov s placebom.

Výsledky hlásené pacientmi (Patient reported outcomes, PRO)

Sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali aj pacientmi posúdený celkový zdravotný stav, rolu a fyzické funkcie, a prejavy liečby, ktoré hodnotili pomocou dotazníkov EORTC QLQ-C30 a EORTC QLQ-BR23. Pri analýzach výsledkov posúdených pacientmi sa za klinicky významný považoval 10-bodový rozdiel.

Skóre fyzických funkcií, celkového zdravotného stavu a hnačky u pacientov preukázali klinicky významnú zmenu počas chemoterapie v oboch skupinách liečby. Priemerný pokles oproti východiskovým hodnotám v tom čase bol pre fyzické funkcie -10,7 (95% IS -11,4; -10,0) v skupine s Perjetou a -10,6 (95% IS -11,4; -9,9) v skupine s placebom; pre celkový zdravotný stav -11,2 (95% IS -12,2; -10,2) v skupine s Perjetou a -10,2 (95% IS -11,1; -9,2) v skupine s placebom. Zmena v

príznakov hnačky sa zvýšila na +22,3 (95% IS 21,0; 23,6) v skupine s Perjetou voči +9,2 (95% IS 8,2; 10,2) v skupine s placebom.

Následne sa skóre fyzických funkcií a celkového zdravotného stavu vrátili v oboch skupinách cieľenej liečby na východiskové hladiny. Príznaky hnačky sa vrátili do východiskových hodnôt po liečbe HER2 v skupine liečenej Perjetou. Pridanie Perjety k trastuzumabu plus chemoterapii nemalo vplyv na celkovú funkciu roly pacienta v priebehu štúdie.

Imunogenicitá

Pacienti v pivotnom klinickom skúšaní CLEOPATRA boli vo viacerých časových bodoch testovaní na prítomnosť protilátok proti Perjete (anti-drug antibodies, ADA). U 3,3 % (13/389 pacientov) pacientov liečených Perjetou a u 6,7 % (25/372 pacientov) pacientov v skupine s placebom sa zistila pozitívita ADA. V klinickom skúšaní BERENICE sa pozitívita ADA zistila u 4,1 % (16/392) pacientov liečených Perjetou. U žiadneho pacienta sa nevyskytla anafylaktická reakcia/hypersenzitívita, ktorá by mala jednoznačný súvis s ADA.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Perjetou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri karcinóme prsníka (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Populačná farmakokinetická analýza sa uskutočnila s údajmi od 481 pacientov vo všetkých rozdielnych klinických skúšaniach (fázy I, II a III) s rôznymi typmi pokročilých malignít, ktorí dostávali samotnú Perjetu alebo Perjetu v kombinácii s dávkami pertuzumabu v rozmedzí od 2 do 25 mg/kg podávaných každé 3 týždne ako 30 - 60 minútová intravenózna infúzia.

Absorpcia

Perjeta sa podáva ako intravenózna infúzia.

Distribúcia

Vo všetkých klinických skúšaniach bol distribučný objem centrálného (V_c) a periférneho (V_p) kompartmentu u typického pacienta 3,11 litra a 2,46 litra, v uvedenom poradí.

Biotransformácia

Metabolizmus pertuzumabu sa priamo neskúmal. Protilátky sa vylučujú predovšetkým prostredníctvom katabolizmu.

Eliminácia

Medián klírensu (CL) pertuzumabu bol 0,235 litra/deň a medián polčasu bol 18 dní.

Linearita/nelinearita

Pertuzumab vykazuje lineárnu farmakokinetiku v rámci odporúčaného rozsahu dávky.

Starší pacienti

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa nepozoroval žiadny významný rozdiel vo farmakokinetike pertuzumabu medzi pacientmi vo veku < 65 rokov ($n = 306$) a pacientmi vo veku ≥ 65 rokov ($n = 175$).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Neuskutočnilo sa žiadne klinické skúšanie s Perjetou zamerané na poruchu funkcie obličiek. Na základe výsledkov populačnej farmakokinetickej analýzy bola expozícia pertuzumabu u pacientov s ľahkou (klírens kreatinínu [CLcr] 60 až 90 ml/min, N = 200) a stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (CLcr 30 až 60 ml/min, N = 71) podobná expozícii u pacientov s normálnou funkciou obličiek (CLcr väčšie ako 90 ml/min, N = 200). Nepozoroval sa žiadny vzťah medzi CLcr a expozíciou pertuzumabu v rozsahu CLcr (27 až 244 ml/min).

Osobitné skupiny pacientov

Populačná FK analýza nenaznačila žiadne FK rozdiely založené na veku, pohlaví a etnicite (Japonskej oproti inej ako Japonskej). Východiskový albumín a ideálna telesná hmotnosť boli najvýznamnejšie kovariáty ovplyvňujúce CL. CL klesol u pacientov s vyššími východiskovými koncentráciami albumínu a zvýšil sa u pacientov s väčšou ideálnou telesnou hmotnosťou. Analýzy citlivosti vykonané pri odporúčanej dávke a schéme Perjety však preukázali, že pri extrémnych hodnotách týchto dvoch kovariátov sa nezistil žiadny významný účinok na schopnosť dosiahnuť cieľové rovnovážne koncentrácie identifikované v predklinických modeloch so xenoimplantátmi nádorov. Z toho dôvodu nie je potrebná úprava dávkovania pertuzumabu na základe týchto kovariátov.

FK výsledky pertuzumabu získané v štúdií NEOSPHERE a APHINITY sa zhodovali s predpoveďami vychádzajúcimi z predchádzajúceho populačného FK modelu. Medzi pacientmi so včasným karcinómom prsníka a metastatickým karcinómom prsníka neboli pozorované rozdiely vo FK pertuzumabu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie fertility u zvierat na hodnotenie účinku pertuzumabu. V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní u opíc rodu cynomolgus nie je možné určiť definitívny záver o nežiaducich účinkoch na samčie reprodukčné orgány.

Štúdie reprodukčnej toxicity sa uskutočnili u gravidných opíc rodu cynomolgus (od 19. gestačného dňa (GD) až do 50. GD) pri začiatkových dávkach 30 až 150 mg/kg nasledovaných dávkami 10 až 100 mg/kg dvakrát týždenne. Tieto hladiny dávky viedli ku klinicky dôležitým expozíciám 2,5- až 20-násobne vyšším ako je odporúčaná dávka u ľudí na základe C_{max} . Intravenózne podávanie pertuzumabu od 19. GD až do 50. GD (obdobie organogenézy) bolo embryotoxické, so zvýšením embryofetálneho úmrtnosti v závislosti od dávky medzi 25. GD až 70. GD. Incidencie embryofetálnej straty boli 33; 50 a 85 % u gravidných samíc opíc liečených dávkami pertuzumabu 10; 30 a 100 mg/kg dvakrát týždenne, v uvedenom poradí (2,5- až 20-násobne vyššie ako je odporúčaná dávka u ľudí na základe C_{max}). Pri cisárskom reze v 100. GD boli identifikované oligohydramnióny, znížené relatívne hmotnosti pľúc a obličky a mikroskopický dôkaz renálnej hypoplázie, ktoré zodpovedali oneskorenému renálnemu vývoju u všetkých dávkových skupín pertuzumabu. Okrem toho sa sekundárne k oligohydramniómom zaznamenala aj hypoplázia pľúc (1 zo 6 v skupine s 30 mg/kg a 1 z 2 v skupine s 100 mg/kg), defekty komorového septa (1 zo 6 v skupine s 30 mg/kg), tenká komorová stena (1 z 2 v skupine so 100 mg/kg) a mierne skeletálne defekty (vonkajšie - 3 zo 6 v skupine s 30 mg/kg) zodpovedajúce obmedzeniam fetálneho vývoja. Expozícia pertuzumabu sa zaznamenala u potomstva vo všetkých liečených skupinách pri hladinách 29 % až 40 % sérových hladín matky v 100. GD.

U opíc rodu cynomolgus bolo intravenózne podávanie pertuzumabu v dávkach 150 mg/kg/dávka jedenkrát týždenne celkovo dobre tolerované. Pri dávkach 15 mg/kg a vyšších sa zaznamenala intermitentná mierna hnačka súvisiaca s liečbou. V podskupine opíc chronické podávanie (7 až 26 týždenných dávok) viedlo k epizodám závažnej sekrečnej hnačky. Hnačka bola liečená (s výnimkou eutanázie jedného zo zvierat, 50 mg/kg/dávka) pomocou podpornej liečby zahŕňajúcej intravenóznou liečbu náhradou tekutín.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

ľadová kyselina octová
L-histidín
sacharóza
polysorbát 20
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Roztok glukózy (5 %) sa nemá používať na riedenie Perjety, pretože v týchto roztokoch je chemicky a fyzikálne nestabilná.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka
2 roky.

Zriedený roztok

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa stanovila na 24 hodín pri 30 °C a až do 30 dní pri 2 °C až 8 °C chránený pred svetlom.

Z mikrobiologického hľadiska sa liek má použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ a nemali by byť za normálnych okolností dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykoná za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C-8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka (zo skla typu I) so zátkou (butylovou gumovou) obsahujúca 14 ml roztoku.

Balenie s 1 injekčnou liekovkou.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Perjeta neobsahuje žiadnu antimikrobiálnu konzervačnú látku. Preto je potrebná opatrnosť na zaistenie sterility pripravovaného infúzneho roztoku a pripravovať ju má zdravotnícky pracovník.

Perjeta je určená len na jednorazové použitie.

Injekčná liekovka sa nesmie pretrepávať. 14 ml koncentráту Perjety sa má vybrať z injekčnej liekovky za použitia sterilnej ihly a injekčnej striekačky a riediť v 250 ml PVC alebo ne-PVC polyolefínovom infúznom vaku s infúznym roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Po riedení má jeden ml roztoku obsahovať približne 3,02 mg pertuzumabu (840 mg/278 ml) na začiatočnú dávku, kde sú

potrebné dve injekčné liekovky a približne 1,59 mg pertuzumabu (420 mg/264 ml) na udržiavaciu dávku, kde je potrebná jedna injekčná liekovka.

Na premiešanie roztoku sa má vak jemne prevracat', aby sa zabránilo speneniu.

Parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahujú častice alebo či nezmenili farbu. Ak obsahujú častice alebo zmenili farbu, roztok sa nemá používať. Po príprave infúzie sa má liek okamžite podať (pozri časť 6.3).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Perjeta je kompatibilná s polyvinylchloridovým (PVC) alebo ne-PVC polyolefínovým infúznym vakom, vrátane polyetylénového.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/813/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 4. marca 2013
Dátum posledného predĺženia: 8. decembra 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva (biologických liečiv)

Lonza Manufacturing LLC
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA 95688
USA

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciach RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Štúdia účinnosti lieku po registrácii (PAES): Na poskytnutie dlhotrvajúcich údajov o účinnosti v zmysle DFS a OS, má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť výsledky štúdie BO25126 (APHINITY), randomizovaného multicentrického, dvojito zaslepeného, placebom kontrolovaného porovnania chemoterapie s trastuzumabom a placebom voči chemoterapii s trastuzumabom a pertuzumabom ako adjuvantnej liečby u pacientov s operabilným HER2- pozitívnym primárnym karcinómom prsníka	November 2025

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Perjeta 420 mg infúzny koncentrát
pertuzumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna 14 ml injekčná liekovka obsahuje 420 mg pertuzumabu v koncentrácii 30 mg/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ľadová kyselina octová, L-histidín, sacharóza, polysorbát 20.
Voda na injekciu

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát
420 mg/14 ml
1 x 14 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Na intravenózne použitie po riedení
Nepretrepávajújte
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajújte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajújte v chladničke
Neuchovávajújte v mrazničke
Injekčnú liekovku uchovávajújte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/813/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

<Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.>

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Perjeta 420 mg infúzny koncentrát
pertuzumab
i.v.

2. SPÔSOB PODANIA

Na intravenózne použitie po zriedení

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

420 mg/14 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Perjeta 420 mg infúzny koncentrát pertuzumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Perjeta a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Perjetu
3. Ako sa Perjeta podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Perjetu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Perjeta a na čo sa používa

Perjeta obsahuje liečivo pertuzumab a používa sa na liečenie dospelých pacientov so špecifickým typom rakoviny prsníka:

- keď rakovina prsníka bola označená ako „HER2-pozitívny“ typ – váš lekár vám kvôli tomu urobí testy.
- keď sa rakovina rozšírila do ďalších častí tela ako napríklad pľúca alebo pečeň (metastázovala) a neboli ste predtým liečení protinádorovými liekmi (chemoterapia) alebo inými liekmi určenými na napojenie na HER2 alebo sa rakovina vrátila do prsníka po predchádzajúcej liečbe.
- keď sa rakovina nerozšírila do ďalších častí tela a pristupuje sa k liečbe podávanej pred vykonaním operácie (liečba pred operáciou sa nazýva neoadjuvantná liečba)
- keď sa rakovina nerozšírila do ďalších častí tela a pristupuje sa k liečbe podávanej po vykonanej operácii (liečba po operácii sa nazýva adjuvantná)

Spolu s Perjetou budete dostávať aj trastuzumab a lieky nazývané chemoterapia. Informácie o týchto liekoch sú popísané v samostatných písomných informáciách pre používateľa. Požiadajte svojho lekára alebo zdravotnú sestru, aby vám poskytli informácie o týchto ďalších liekoch.

Ako Perjeta pôsobí

Perjeta je typ lieku, ktorý sa nazýva „monoklonálna protilátka“, ktorá sa viaže na špecifické ciele vo vašom tele a na rakovinové bunky.

Perjeta rozpoznáva a viaže sa na ciele nazývané „ľudský epidermálny rastový faktor receptora 2“ (HER2). HER2 sa nachádza vo veľkých množstvách na povrchu niektorých rakovinových buniek, kde stimuluje ich rast. Keď sa Perjeta naviaže na HER2 rakovinových buniek, môže to spomaliť alebo zastaviť rast rakovinových buniek alebo ich usmrtiť.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Perjetu

Nesmiete dostať Perjetu:

- ak ste alergický na pertuzumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak si nie ste istý, pred podaním Perjety sa spýtajte svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

Upozornenia a opatrenia

Liečba Perjetou môže ovplyvniť činnosť srdca. Predtým ako vám podajú Perjetu, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru:

- ak ste mali niekedy problémy so srdcom (ako srdcové zlyhávanie, liečba závažných nepravidelností srdcového rytmu, nekontrolovaný vysoký krvný tlak, nedávny srdcový záchvat), činnosť vášho srdca bude sledovaná pred a počas liečby Perjetou a – váš lekár uskutoční testy, aby skontroloval, či vaše srdce pracuje správne
- ak ste niekedy mali problémy so srdcom počas predchádzajúcej liečby trastuzumabom
- ak ste niekedy podstúpili liečbu chemoterapeutickým liekom zo skupiny nazývanej antracyklíny, napr. doxorubicínom alebo epirubicínom – tieto lieky môžu poškodiť srdcový sval a zvýšiť riziko problémov so srdcom pri Perjete

Ak sa vás týka ktorýkoľvek z vyššie uvedených bodov (alebo si nie ste istý), poraďte sa so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako vám podajú Perjetu. Ďalšie podrobnosti o prejavoch problémov so srdcom, ktoré je nutné sledovať, pozri časť 4 „Závažné vedľajšie účinky“.

Reakcie na infúziu

Môžu sa vyskytnúť reakcie na infúziu, alergické alebo anafylaktické (závažnejšie alergické) reakcie. Váš lekár alebo zdravotná sestra skontrolujú vedľajšie účinky v priebehu vašej infúzie a 30 až 60 minút po nej. Ak sa u vás objaví akákoľvek závažná reakcia, váš lekár môže liečbu Perjetou zastaviť. Veľmi zriedkavo sa počas infúzie Perjety vyskytlo úmrtie z dôvodu anafylaktickej reakcie. Pre viac podrobností o reakciách na infúziu, na ktoré treba dávať pozor v priebehu infúzie a po nej, pozri časť 4 „Závažné vedľajšie účinky“.

Febrilná neutropénia (nízky počet bielych krviniek s horúčkou)

Keď sa Perjeta podáva spolu s inými protirakovinovými liekmi (trastuzumabom a chemoterapiou), počet bielych krviniek môže klesnúť a môže sa objaviť horúčka (zvýšená teplota). Ak máte zápal tráviaceho traktu (napr. boľavé ústa alebo hnačku), môžete byť náchylnejší na tento vedľajší účinok.

Hnačka

Liečba Perjetou môže spôsobiť závažnú hnačku. U pacientov starších ako 65 rokov je vyššie riziko hnačky v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov. Hnačka je stav, keď vaše telo produkuje vodnatejšiu stolicu ako zvyčajne. Ak sa u vás vyskytne závažná hnačka počas užívania protirakovinovej liečby, váš lekár vám môže nasadiť liečbu proti hnačke a môže zastaviť liečbu Perjetou, kým sa hnačka nedostane pod kontrolu.

Použitie u detí a dospievajúcich

Perjeta sa nemá podávať pacientom mladším ako 18 rokov, pretože neexistujú informácie o tom, ako pôsobí v tejto vekovej skupine.

Použitie u starších pacientov

U pacientov starších ako 65 rokov, ktorí sú liečení Perjetou, sa častejšie vyskytujú vedľajšie účinky, ako je znížená chuť do jedla, zníženie počtu červených krviniek, strata telesnej hmotnosti, pocit únavy, strata alebo zmenená chuť do jedla, pocity slabosti, necitlivosti, brnenia alebo mravčenia, postihujúce predovšetkým chodidlá a nohy a hnačka, v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov.

Iné lieky a Perjeta

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojdete alebo ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako vám podajú tento liek. Poinformujú vás o prínosoch a rizikách pre vás a vaše dieťa pri užívaní Perjety počas tehotenstva.

- Ihneď informujte svojho lekára, ak otehotníte v priebehu liečby Perjetou alebo v priebehu 6 mesiacov po skončení liečby.
- Spýtajte sa svojho lekára, či môžete dojčiť v priebehu liečby Perjetou alebo po nej.

Perjeta môže poškodiť nenarodené dieťa. V priebehu liečby Perjetou a 6 mesiacov po ukončení liečby používajte účinnú antikoncepciu. Poradte sa so svojim lekárom o tom, ktorá antikoncepcia je pre vás najvhodnejšia.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Perjeta má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak sa však u vás objaví závrat, reakcie na infúziu, alergické alebo anafylaktické reakcie, predtým ako budete viesť vozidlá a obsluhovať stroje počkajte, kým reakcie neustúpia.

Sodík

Perjeta obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako sa Perjeta podáva

Podávanie tohto lieku

Perjetu vám podá lekár alebo zdravotná sestra v nemocnici alebo na klinike.

- Podáva sa kvapkaním do žily (intravenózna infúzia) jedenkrát každé tri týždne.
- Množstvo lieku, ktoré dostanete, a ako dlho bude trvať infúzia je odlišné pri prvej dávke a nasledujúcich dávkach.
- Počet infúzií, ktoré dostanete, závisí od toho, ako budete odpovedať na liečbu a od toho, či dostávate liečbu pred operáciou alebo po nej (neoadjuvantnú alebo adjuvantnú liečbu) alebo z dôvodu ochorenia, ktoré sa rozšírilo.
- Perjeta sa podáva s inými liečbami rakoviny (trastuzumabom a chemoterapiou).

Pre prvú infúziu:

- Dostanete 840 mg Perjety počas 60 minút. Váš lekár alebo zdravotná sestra skontrolujú prípadné vedľajšie účinky v priebehu infúzie a až 60 minút po nej.
- Dostanete tiež trastuzumab a chemoterapiu.

Pre nasledujúce infúzie, ak bola prvá infúzia dobre znášaná:

- Dostanete 420 mg Perjety počas 30 až 60 minút. Váš lekár alebo zdravotná sestra skontrolujú prípadné vedľajšie účinky v priebehu infúzie a 30 až 60 minút po nej.
- Dostanete tiež trastuzumab a chemoterapiu.

Ďalšie informácie o dávkovaní trastuzumabu a chemoterapie (ktoré môžu spôsobiť vedľajšie účinky) si pozrite v písomnej informácii používateľa týchto liekov. Ak máte otázky týkajúce sa týchto liekov, spýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

Ak zabudnete na podanie Perjety

Ak zabudnete alebo vynecháte dohodnutý termín podania Perjety, dohodnite si čo najskôr ďalší termín. Ak od vašej poslednej návštevy uplynulo 6 týždňov alebo viac, dostanete vyššiu 840 mg dávku Perjety.

Ak prestanete dostávať Perjetu

Bez predchádzajúcej konzultácie so svojim lekárom neukončujte podávanie tohto lieku. Je dôležité, aby ste dostali všetky infúzie, ktoré vám predpísali.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, ihneď to oznámte lekárovi alebo zdravotnej sestre.

- Veľmi závažná alebo pretrvávajúca hnačka (7 alebo viac stolíc denne).
- Pokles počtu alebo nízka hladina bielych krviniek (zistené vyšetrením z krvi) s horúčkou alebo bez nej, čo môže zvýšiť riziko infekcie.
- Reakcie na infúziu, s prejavmi, ktoré môžu byť mierne alebo závažnejšie a môžu zahŕňať pocit nevoľnosti (nauzeu), horúčku, zimnicu, pocit únavy, bolesť hlavy, stratu chuti do jedla, bolesť kĺbov a svalov a návaly horúčavy.
- Alergické a anafylaktické (závažnejšie alergické) reakcie s prejavmi, ktoré môžu zahŕňať opuch tváre a hrdla s ťažkosťami s dýchaním. Veľmi zriedkavo sa počas infúzie Perjety vyskytlo úmrtie z dôvodu anafylaktickej reakcie.
- Problémy so srdcom (srdcové zlyhávanie) s prejavmi, ktoré môžu zahŕňať kašeľ, dýchavičnosť, opuch (zadržiavanie tekutín) nôh alebo rúk.
- Syndróm nádorového rozpadu (stav, ktorý môže nastať keď rakovinové bunky rýchlo odumierajú, spôsobuje zmeny hladiny minerálov a metabolitov v krvi zistiteľné vyšetrením z krvi). Príznaky môžu zahŕňať problémy s obličkami (slabosť, dýchavičnosť, únava a zmätenosť), problémy so srdcom (búšenie srdca pri zrýchlenom alebo spomalenom tepe), kŕče, vracanie alebo hnačka a trpnutie v ústach, rukách alebo chodidlách.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov, ihneď to oznámte lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Ďalšie vedľajšie účinky sú:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- hnačka
- strata vlasov
- pocit nevoľnosti alebo nevoľnosť
- pocit únavy
- vyrážka
- zápal tráviaceho traktu (napr. boľavé ústa)
- zníženie počtu červených krviniek – zistené v krvnom teste
- bolesť kĺbov alebo svalov, svalová slabosť
- zápcha
- znížená chuť do jedla
- strata alebo zmenená chuť do jedla
- horúčka
- opuchnuté členky alebo iné časti tela z toho dôvodu, že telo zadržiava príliš veľa vody
- neschopnosť zaspať
- návaly horúčavy
- pocity slabosti, necitlivosti, brnenia alebo mravčenia postihujúce predovšetkým chodidlá a nohy
- krvácanie z nosa
- kašeľ

- pálenie záhy
- suchá, svrbíaca koža alebo koža ako po akné
- problémy s nechťami
- boľavé hrdlo, červený, boľavý nos alebo výtok z nosa, prejavy podobné chrípke a horúčka
- vyššia produkcia slz
- horúčka súvisiaca s nebezpečne nízkou hladinou typu bielych krviniek (neutrofilov)
- bolesť v tele, rukách, nohách a bruchu
- dýchavičnosť
- pocit závratu

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- pocit necitlivosti, mravčenia alebo brnenia v chodidlách alebo rukách; prudké pichanie, pulzujúca bolesť, mrazivá alebo pálivá bolesť; pocit bolesti pri niečom, čo by nemalo spôsobiť bolesť ako napríklad ľahký dotyk; znížená schopnosť pocitu zmeny tepla a chladu; strata rovnováhy alebo koordinácie
- zápal nechťového lôžka, kde sa stretáva necht a koža
- infekcia v uchu, nose alebo v hrdle
- ochorenie, pri ktorom je porušená funkcia ľavej komory s príznakmi alebo bez príznakov

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- Príznaky na hrudi ako suchý kašeľ alebo dýchavičnosť (možné prejavy intersticiálneho pľúcneho ochorenia, poškodenie tkaniva okolo vzdušných váčkov v pľúcach)
- tekutina v oblasti pľúc spôsobujúca ťažkosti s dýchaním.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z vyššie uvedených príznakov po ukončení liečby Perjetou, obráťte sa okamžite na svojho lekára a informujte ho okamžite o tom, že ste boli predtým liečený Perjetou.

Niektoré vedľajšie účinky, ktoré sa u vás vyskytnú môžu byť dôsledkom vašej rakoviny prsníka. Ak vám podávajú Perjetu s trastuzumabom a chemoterapiou v rovnakom čase, niektoré vedľajšie účinky môžu byť následkom týchto ďalších liekov.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Perjetu

Perjetu budú uchovávať zdravotnícki pracovníci v nemocnici alebo na klinike. Podrobnosti o uchovávaní sú nasledovné:

- Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na vonkajšej škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávajú v chladničke (2 °C-8 °C).
- Neuchovávajú v mrazničke.
- Injekčnú liekovku uchovávajú vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.
- Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete akékoľvek častice v tekutine alebo nemá správnu farbu (pozrite si, prosím, časť 6).
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Perjeta obsahuje

- Liečivo je pertuzumab. Každá injekčná liekovka obsahuje celkovo 420 mg pertuzumabu v koncentrácii 30 mg/ml.
- Ďalšie zložky sú ľadová kyselina octová, L-histidín, sacharóza, polysorbát 20 a voda na injekciu.

Ako vyzerá Perjeta a obsah balenia

Perjeta je infúzny koncentrát. Je to číra až jemne perleťová (opalizujúca), bezfarebná až svetložltá tekutina. Je dodávaný v sklenenej injekčnej liekovke obsahujúcej 14 ml koncentráta. Každé balenie obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>