

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Phesgo 600 mg/600 mg инжекционен разтвор

Phesgo 1 200 mg/600 mg инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Phesgo 600 mg/600 mg инжекционен разтвор

Един флакон с 10 ml разтвор съдържа 600 mg пертузумаб (pertuzumab) и 600 mg трастузумаб (trastuzumab).

Всеки ml съдържа 60 mg пертузумаб и 60 mg трастузумаб

Phesgo 1 200 mg/600 mg инжекционен разтвор

Един флакон с 15 ml разтвор съдържа 1 200 mg пертузумаб (pertuzumab) и 600 mg трастузумаб (trastuzumab).

Всеки ml съдържа 80 mg пертузумаб и 40 mg трастузумаб

Пертузумаб и трастузумаб са хуманизирани имуноглобулин (Ig)G1 моноклонални антитела, произведени в клетки на бозайник (яйчник на китайски хамстер) чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон с 15 ml Phesgo съдържа 6 mg полисорбат 20.

Всеки флакон с 10 ml Phesgo съдържа 4 mg полисорбат 20.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Бистър до опалесцентен разтвор, безцветен до светлокафеникав, с pH 5,2-5,8 и осмоалитет съответно 270-370 и 275-375 mOsmol/kg за разтворите от 1 200 mg/600 mg и 600 mg/600 mg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Рак на гърдата в ранен стадий (РГРС)

Phesgo е показан за употреба в комбинация с химиотерапия при:

- неoadювантно лечение на възрастни пациенти с HER2-положителен, локално авансирал, възпалителен рак на гърдата или рак на гърдата в ранен стадий с висок риск от рецидив (вж. точка 5.1)
- адювантно лечение на възрастни пациенти с HER2-положителен рак на гърдата в ранен стадий с висок риск от рецидив (вж. точка 5.1)

Метастатичен рак на гърдата (МРГ)

Phesgo е показан за употреба в комбинация с доцетаксел при възрастни пациенти с HER2-положителен метастатичен или локално рецидивиращ нерезектабилен рак на гърдата, които не са получавали предходна анти-HER2 терапия или химиотерапия за метастатичното си заболяване.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Phesgo трябва да се започва само под наблюдението на лекар с опит в приложението на противоракови средства. Phesgo трябва да се прилага от медицински специалист, подготвен за овладяване на анафилаксия и в обстановка с наличие на пълно оборудване за незабавна ресусцитация. След като терапията, базирана на пертузумаб, е установена, лекарят може да определи дали е подходящо приложението на Phesgo извън клиничната среда (напр. у дома) от медицински специалист (вж. точка 4.4).

За да се предотвратят медицински грешки, важно е да се проверява етикетът на флакона, за да се уверите, че лекарственият продукт, който се приготвя и прилага, е Phesgo.

Пациентите, които в момента получават интравенозен пертузумаб и трастузумаб, могат да преминат към Phesgo. Преминването от лечение с интравенозен пертузумаб и трастузумаб към Phesgo (или обратното) е изследвано в проучване MO40628 (вж. точки 4.8 и 5.1).

Дозировка

Пациентите, лекувани с Phesgo, трябва да имат HER2-положителен туморен статус, определен като скор 3+ при използване на имунохистохимичен метод (ИНС) и/или коефициент ≥ 2 при *in situ* хибридизация (ISH), оценена чрез валидирано изследване.

За да се осигурят точни и възпроизводими резултати, изследването трябва да се извърши в специализирана лаборатория, която може да осигури валидиране на процедурите на изследване. За пълни указания относно извършването и интерпретацията на анализа, моля, вижте листовките на валидираните HER2 тестове.

Относно препоръките за дозиране на Phesgo при рак на гърдата в ранен стадий и метастатичен рак на гърдата, моля вижте Таблица 1.

Таблица 1 Препоръчително дозиране и приложение на Phesgo

	Доза (независимо от телесното тегло)	Приблизителна продължителност на подкожната инжекция	Време за наблюдение ^{аb}
Натоварваща доза	1 200 mg пертузумаб/ 600 mg трастузумаб	8 минути	30 минути
Поддържаща доза (през 3 седмици)	600 mg пертузумаб/ 600 mg трастузумаб	5 минути	15 минути

^aПациентите трябва да се наблюдават за реакции, свързани с инжекцията, и реакции на свръхчувствителност

^b Периодът на наблюдение трябва да започне след приложение на Phesgo и да завърши преди каквото и да е последващо приложение на химиотерапия

При пациенти, получаващи таксан, Phesgo трябва да се прилага преди таксана.

Когато се прилага с Phesgo, препоръчителната начална доза доцетаксел е 75 mg/m², като впоследствие се повишава до 100 mg/m² в зависимост от избраната схема на лечение и поносимостта на началната доза. Алтернативно, доцетаксел може да се прилага в доза 100 mg/m² през 3 седмици от самото начало, отново в зависимост от избраната схема на лечение. Ако се използва схема на лечение на основата на карбоплатин, препоръчителната доза доцетаксел е 75 mg/m² през целия период (без увеличаване на дозата). Когато се прилага с Phesgo в адювантни условия, препоръчителната доза паклитаксел е 80 mg/m² веднъж седмично в продължение на 12 седмични цикъла.

При пациенти на схема на лечение на основата на антрациклини, Phesgo трябва да се прилага след завършване на цялата схема на лечение с антрациклин (вж. точка 4.4).

Метастатичен рак на гърдата

Phesgo трябва да се прилага в комбинация с доцетаксел. Лечението с Phesgo може да продължи до прогресия на заболяването или токсичност, която не може да се овладее, дори при преустановяване на лечението с доцетаксел (вж. точка 4.4).

Рак на гърдата в ранен стадий

В неoadювантни условия Phesgo трябва да се прилага в продължение на 3 до 6 цикъла в комбинация с химиотерапия като част от пълната схема на лечение на рак на гърдата в ранен стадий (вж. точка 5.1).

В адювантни условия Phesgo трябва да се прилага в продължение на общо една година (до 18 цикъла или до рецидив на заболяването, или токсичност, която не може да се овладее, което настъпи първо) като част от пълната схема на лечение на рак на гърдата в ранен стадий и независимо от времето на операцията. Лечението трябва да включва стандартна химиотерапия на основата на антрациклини и/или таксани. Phesgo трябва да се започне на Ден 1 от първия цикъл, съдържащ таксан, и трябва да продължи дори ако химиотерапията се преустанови.

Отложени или пропуснати дози

Ако времето между две последователни инжекции е:

- по-малко от 6 седмици, поддържащата доза Phesgo 600 mg/600 mg трябва да се приложи възможно най-скоро. След това, продължете с 3-седмичния график.
- 6 седмици или повече, трябва да отново да се приложи натоварваща доза Phesgo 1 200 mg/600 mg, след това последвана от поддържаща доза Phesgo 600 mg/600 mg през 3 седмици.

Изменения на дозата

Не се препоръчва да се намалява дозата Phesgo. Преустановяване на лечението с Phesgo може да се наложи по преценка на лекаря.

Пациентите може да продължат терапията по време на периоди на обратима миелосупресия, индуцирана от химиотерапията, но трябва да се наблюдават внимателно за усложнения, свързани с неутропения през това време.

За изменения на дозата на доцетаксел и друга химиотерапия вижте съответната кратка характеристика на продукта (КХП).

Левокамерна дисфункция

Приложението на Phesgo трябва да се отложи с най-малко 3 седмици при признаци и симптоми, показателни за застойна сърдечна недостатъчност. Phesgo трябва да се преустанови, ако се потвърди симптоматична сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.4 за повече информация).

Пациенти с метастатичен рак на гърдата

Преди лечението пациентите трябва да имат левокамерна фракция на изтласкване (ЛКФИ) $\geq 50\%$. Приложението на Phesgo трябва да се отложи с най-малко 3 седмици при:

- понижение на ЛКФИ до под 40%
- ЛКФИ 40%-45%, свързана с понижение $\geq 10\%$ пункта под стойността преди лечението.

Приложението на Phesgo може да се поднови, ако ЛКФИ се възстанови до $> 45\%$ или до 40-45%, свързано с разлика $< 10\%$ пункта под стойностите преди лечението.

Пациенти с рак на гърдата в ранен стадий

Преди лечението пациентите трябва да имат ЛКФИ $\geq 55\%$ ($\geq 50\%$ след завършване на антрациклиновия компонент на химиотерапията, ако се прилага).

Приложението на Phesgo трябва да се отложи с най-малко 3 седмици при понижение на ЛКФИ до под 50%, свързано с понижение $\geq 10\%$ пункта под стойностите преди лечението.

Приложението на Phesgo може да се поднови, ако ЛКФИ се възстанови до $\geq 50\%$ или до разлика $< 10\%$ пункта под стойностите преди лечението.

Специални популации

Старческа възраст

Като цяло не са наблюдавани разлики в ефикасността на Phesgo при пациенти на възраст ≥ 65 и < 65 години. Не е необходимо коригиране на дозата Phesgo при пациенти на възраст ≥ 65 години. Налични са ограничени данни при пациенти > 75 години.

За оценка на безопасността при пациенти в старческа възраст, моля, вижте точка 4.8.

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата Phesgo при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане. Не може да се направят препоръки за дозиране при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане поради наличие на ограничени фармакокинетични (ФК) данни (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на Phesgo не са проучвани при пациенти с чернодробно увреждане. Малко вероятно е да се наложи коригиране на дозата Phesgo при пациенти с чернодробно увреждане. Не се препоръчват специфични корекции на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Phesgo при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Няма съответна употреба на Phesgo при педиатричната популация за показанието рак на гърдата.

Преминаване от лечение с интравенозно приложение на пертузумаб и трастузумаб към Phesgo

- При пациенти, които получават интравенозен пертузумаб и трастузумаб и при които са изминали по-малко от 6 седмици от последната доза, Phesgo трябва да се прилага като поддържаща доза 600 mg пертузумаб/600 mg трастузумаб и на всеки 3 седмици за последващите приложения.
- При пациенти, които получават интравенозен пертузумаб и трастузумаб и при които са изминали 6 или повече седмици от последната доза, Phesgo трябва да се прилага като натоварваща доза 1 200 mg пертузумаб/600 mg трастузумаб, последвана от поддържаща доза 600 mg пертузумаб/600 mg трастузумаб на всеки 3 седмици за последващите приложения.

Начин на приложение

Phesgo трябва да се прилага само като подкожна инжекция. Phesgo не е предназначен за интравенозно приложение.

Мястото на инжектиране трябва да се променя само между лявото и дясното бедро. Новите инжекции трябва да се поставят най-малко на 2,5 cm от предишното място върху здрава кожа и никога в участъци, където кожата е зачервена, насинена, болезнена или втвърдена. Дозата не трябва да разделя между две спринцовки или между две места на приложение. По време на курса на лечение с Phesgo е препоръчително Phesgo и другите лекарствени продукти за подкожно приложение да се инжектират на различни места.

Натоварващата и поддържащата доза трябва да се прилагат съответно в продължение на 8 и 5 минути.

Препоръчва се период на наблюдение 30 минути след завършване на приложението на натоварваща доза Phesgo и 15 минути след завършване на приложението на поддържаща доза за реакции, свързани с инжекцията (вж. точка 4.4 и точка 4.8).

Реакции, свързани с инжекцията

Инжектирането може да се забави или да се спре временно, ако пациентът получи симптоми, свързани с инжекцията (вж. точка 4.4 и точка 4.8). Лечение, включващо приложение на кислород, бета агонисти, антихистамини, бързо интравенозно вливане на течности и антипиретици, може също да помогне за облекчаване на системните симптоми.

Реакции на свръхчувствителност/анафилаксия

Инжектирането трябва да се преустанови незабавно и трайно, ако пациентът получи реакция Степен 4 по NCI-CTCAE (анафилаксия), бронхоспазм или остър респираторен дистрес синдром (вж. точка 4.4 и точка 4.8).

За указания относно употребата и работата с лекарствения продукт преди приложението вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Левокамерна дисфункция (включително застойна сърдечна недостатъчност)

Съобщава се за намаление на ЛКФИ при лекарствени продукти, които блокират активността на HER2, включително пертузумаб и трастузумаб. Честотата на поява на симптоматична левокамерна систолна дисфункция (ЛКД [застойна сърдечна недостатъчност]) е по-висока при пациентите, лекувани с пертузумаб в комбинация с трастузумаб и химиотерапия, в сравнение с трастузумаб и химиотерапия. В адювантни условия повечето случаи на симптоматична сърдечна недостатъчност се съобщават при пациенти, които получават химиотерапия на основата на антрациклини (вж. точка 4.8). Според проучванията с интравенозен пертузумаб в комбинация с трастузумаб и химиотерапия, пациентите, които са получавали преди това антрациклини или лъчетерапия в областта на гръдния кош, може да са изложени на по-висок риск от намаление на ЛКФИ.

Пациенти с анамнеза за сериозно сърдечно заболяване или патологично състояние, с анамнеза за камерни дисритмии или рискови фактори за камерни дисритмии са изключвани от FEDERICA - основното клинично изпитване с (нео) адювантно лечение на PEGC с Phesgo.

Phesgo не е проучван при пациенти със стойност на ЛКФИ преди лечението $< 55\%$ (PEGC) или $< 50\%$ (MPG); минала анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН); заболявания, които могат да влошат левокамерната функция, като напр. неконтролирана хипертония, скорошен миокарден инфаркт, сериозна сърдечна аритмия, налагаща лечение, или кумулативна предходна експозиция на антрациклини до $> 360 \text{ mg/m}^2$ доксорубицин или негов еквивалент. Освен това, пертузумаб в комбинация с трастузумаб и химиотерапия не е проучван при пациенти с намаление на ЛКФИ $< 50\%$ при предходна адювантна терапия с трастузумаб.

ЛКФИ трябва да се оцени преди започване на Phesgo и на редовни интервали по време на лечението (напр. веднъж по време на неoadювантно лечение и през 12 седмици в адювантни условия и наличие на метастази), за да е сигурно, че ЛКФИ е в нормални граници. Ако ЛКФИ се понижи както е указано в точка 4.2 и не се подобри или се понижи още при последващата оценка, трябва да се сериозно да се обмисли преустановяване на Phesgo, освен ако не се счита, че ползите за отделния пациент надхвърлят рисковете.

Преди употреба на Phesgo с антрациклин трябва внимателно да се обмисли съществуващият риск за сърцето и да се съпостави с медицинските нужди на отделния пациент. Според фармакологичните механизми на действие на средствата, таргетиращи HER2, и на антрациклините, може да се очаква рискът от сърдечна токсичност да бъде по-висок при съпътстваща употреба на Phesgo и антрациклини в сравнение с последователната им употреба.

Последователната употреба на Phesgo (в комбинация с таксан) е оценена след компонента доксорубицин в две схеми на лечение на основата на антрациклини в проучването FEDERICA, а последователната употреба на интравенозен пертузумаб (в комбинация с трастузумаб и таксан) е оценена след компонента епирубицин или доксорубицин в много схеми на лечение на основата на антрациклини в проучванията APHINITY и BERENICE. Данните за безопасност при едновременно употреба на интравенозен пертузумаб в комбинация с трастузумаб и антрациклини са ограничени. В проучване TRYPAENA интравенозен пертузумаб в комбинация с трастузумаб е прилаган едновременно с епирубицин като част от схемата на лечение FEC (5-флуороурацил, епирубицин, циклофосфамид) (вж. точка 4.8 и 5.1). Включени са само пациенти, нелекувани дотогава с химиотерапия, като те са получили ниски кумулативни дози епирубицин (до 300 mg/m^2). В това проучване безопасността по отношение на сърцето е подобна на наблюдаваната при пациенти със същата схема на лечение, но с

последователно приложение на пертузумаб (след химиотерапия FEC).

Реакции, свързани с инжекцията/реакции, свързани с инфузията (РСИ)

Приложението на Phesgo се свързва с появата на реакции, свързани с инжекцията (вж. точка 4.8). Реакциите, свързани с инжекцията, са определени като всяка системна реакция със симптоми като напр. повишена температура, студени тръпки, главоболие, вероятно дължащи се на освобождаване на цитокини, възникваща в рамките на 24 часа от приложението на Phesgo. Препоръчва се внимателно наблюдение на пациента по време на и в продължение на 30 минути след приложение на натоварващата доза, и по време на и в продължение на 15 минути след приложение на поддържащата доза Phesgo. Ако настъпи значима реакция, свързана с инжекцията, инжектирането трябва да се забави или временно да се спре и трябва да се приложи подходящо медикаментозно лечение. Състоянието на пациента трябва да се оцени и внимателно да се наблюдава до пълното отзвучаване на признаците и симптомите. При пациенти с тежки реакции, свързани с инжекцията трябва да се има предвид необходимостта от трайно преустановяване. Клиничната оценка трябва да се основава на тежестта на предходната реакция и повлияването на нежеланата реакция от приложеното лечение (вж. точка 4.2). Въпреки че с Phesgo не са наблюдавани случаи с летален изход поради реакции, свързани с инжекцията, необходимо е внимание, тъй като са наблюдавани реакции, свързани с инфузията с летален изход при интравенозно приложение на пертузумаб в комбинация с интравенозен трастузумаб и химиотерапия.

Реакции на свръхчувствителност/анафилаксия

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за реакции на свръхчувствителност. Тежки реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия и събития с летален изход, са наблюдавани при приложение на пертузумаб в комбинация с трастузумаб и химиотерапия (вж. точка 4.8). Повечето анафилактични реакции са възникнали в рамките на първите 6-8 цикъла на лечение, когато пертузумаб и трастузумаб са прилагани в комбинация с химиотерапия. Трябва да има на разположение за незабавна употреба лекарствени продукти за лечение на такива реакции, както и оборудване за оказване на спешна помощ. Phesgo трябва трайно да се преустанови в случай на реакции на свръхчувствителност Степен 4 по NCI-CTCAE (анафилаксия), бронхоспазм или остър респираторен дистрес синдром (вж. точка 4.2). Phesgo е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към пертузумаб, трастузумаб или към някое от помощните вещества (вж. точка 4.3).

Фебрилна неутропения

Пациентите, лекувани с Phesgo в комбинация с таксан, са изложени на повишен риск от фебрилна неутропения.

Пациентите, лекувани с интравенозен пертузумаб в комбинация с трастузумаб и доцетаксел, са изложени на по-висок риск от фебрилна неутропения в сравнение с пациентите на плацебо, трастузумаб и доцетаксел, особено по време на първите 3 цикъла на лечение (вж. точка 4.8). В клиничното изпитване CLEOPATRA при метастатичен рак на гърдата най-ниските стойности на броя на неутрофилите са подобни на стойностите при пациенти, лекувани с пертузумаб и на плацебо. По-високата честота на фебрилна неутропения при пациентите, лекувани с пертузумаб, е свързана с по-висока честота на мукозит и диария при тези пациенти. При мукозит и диария трябва да се има предвид симптоматично лечение. Не се съобщава за събития с фебрилна неутропения след прекратяване на доцетаксел.

Диария

Приложението на Phesgo може да предизвика тежка диария. Диария се появява най-често при едновременно приложение на терапия с таксан. При пациентите в старческа възраст (≥ 65 години) има по-висок риск от диария в сравнение с пациентите на по-млада възраст (< 65 години). Лекувайте диарията според обичайната практика и съгласно ръководствата.

Трябва да се има предвид още на ранен етап включване на лоперамид, течности и електролитно заместване, особено при пациенти в старческа възраст и в случай на тежка или продължителна диария. Трябва да се помисли за прекъсване на лечението с Phesgo, ако не се постигне подобрене на състоянието на пациента. Когато диарията се овладее, лечението с Phesgo може да се поднови.

Белодробни събития

Съобщава се за тежки белодробни събития при употребата на трастузумаб при постмаркетингови условия. В някои случаи тези събития са били летални. Освен това се съобщават също случаи на интерстициална белодробна болест, включително белодробни инфилтрати, остър респираторен дистрес синдром, пневмония, пневмонит, плеврален излив, респираторен дистрес, остър белодробен оток и дихателна недостатъчност. Рисковите фактори, свързани с интерстициална белодробна болест, включват предходна или съпътстваща терапия с други антинеопластични лекарства, за които е известно, че са свързани с нейната поява, като напр. таксани, гемцитабин, винорелбин и лъчетерапия. Тези събития може да възникнат като част от реакция, свързана с инфузията, или да се проявят по-късно. Пациентите, които получават диспнея по време на покой поради усложнения от напреднало злокачествено заболяване или съпътстващи заболявания, може да са с повишен риск от белодробни събития. Поради това тези пациенти не трябва да се лекуват с Phesgo. Препоръчва се да се подхожда с внимание при пневмонит, особено при пациенти, които се лекуват едновременно с таксани.

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Този лекарствен продукт съдържа полисорбат 20. Всеки флакон с 15 ml разтвор съдържа 6,0 mg полисорбат 20. Всеки флакон с 10 ml разтвор съдържа 4,0 mg полисорбат 20. Полисорбат 20 може да причини алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани официални проучвания за лекарствени взаимодействия.

Пертузумаб

Не са наблюдавани ФК взаимодействия между пертузумаб и трастузумаб или между пертузумаб и доцетаксел в едно подпроучване при 37 пациенти в рандомизираното основно клинично изпитване CLEOPATRA при метастатичен рак на гърдата. Освен това, при популационния ФК анализ не се установяват данни за взаимодействие тип „лекарство-лекарство“ между пертузумаб и трастузумаб или между пертузумаб и доцетаксел. Липсата на взаимодействие тип „лекарство-лекарство“ се потвърждава от ФК данни от проучванията NEOSPHERE и APHINITY.

Пет проучвания оценяват ефектите на пертузумаб върху ФК на едновременно прилагани цитотоксични средства, доцетаксел, паклитаксел, гемцитабин, капецитабин, карбоплатин и ерлотиниб. Липсват данни за ФК взаимодействие между пертузумаб и някое от тези средства. ФК на пертузумаб в тези проучвания е сравнима с наблюдаваната в проучванията с едно лекарство.

Трастузумаб

Не са провеждани официални проучвания за лекарствени взаимодействия. Клинично значими взаимодействия между трастузумаб и съпътстващо прилаганите лекарствени продукти, използвани в клиничните изпитвания, не са наблюдавани.

Ефект на трастузумаб върху фармакокинетиката на други антинеопластични средства

ФК данни от проучвания BO15935 и M77004 при жени с HER2-положителен метастатичен рак на гърдата показват, че експозицията на паклитаксел и доксорубицин (и техните основни метаболити 6- α хидроксилпаклитаксел, POH, и доксорубицинол, DOL) не се променя при наличие на трастузумаб (8 mg/kg или 4 mg/kg интравенозна натоварваща доза, последвана от съответно 6 mg/kg веднъж на 3 седмици или 2 mg/kg веднъж седмично интравенозно). Трастузумаб обаче може да повиши общата експозиция на един от метаболитите на доксорубицин (7-дезоксидохсорубицин, D7D). Биоактивността на D7D и клиничното въздействие на повишението на този метаболит не са ясни.

Данни от проучване JP16003, проучване с едно рамо на трастузумаб (4 mg/kg интравенозна натоварваща доза и 2 mg/kg интравенозно седмично) и доцетаксел (60 mg/m² интравенозно) при японки с HER2-положителен метастатичен рак на гърдата, показват, че съпътстващото приложение на трастузумаб не оказва ефект върху фармакокинетиката на единична доза доцетаксел. Проучване JP19959 е подпроучване на BO18255 (ToGA), проведено при пациенти японци (мъже и жени) с авансирал рак на стомаха за проучване на фармакокинетиката на капецитабин и цисплатин, използвани със или без трастузумаб. Резултатите от това подпроучване показват, че експозицията на биоактивните метаболити (напр. 5-FU) на капецитабин не се повлиява от едновременната употреба на цисплатин или от едновременната употреба на цисплатин плюс трастузумаб. Самият капецитабин обаче показва по-високи концентрации и по-продължителен полуживот, когато се комбинира с трастузумаб. Данните показват също, че фармакокинетиката на цисплатин не се повлиява от едновременната употреба на капецитабин или от едновременната употреба на капецитабин плюс трастузумаб.

ФК данни от Проучване H4613g/GO01305 при пациенти с метастатичен или локално авансирал неоперабилен HER2-положителен рак показват, че трастузумаб не повлиява ФК на карбоплатин.

Ефект на антинеопластични средства върху фармакокинетиката на трастузумаб

Чрез сравнение на симулирани серумни концентрации на трастузумаб след монотерапия с трастузумаб (4 mg/kg натоварваща доза/2 mg/kg веднъж седмично интравенозно) и наблюдавани серумни концентрации при японки с HER2-положителен метастатичен рак на гърдата (проучване JP16003) не се установяват данни за наличие на ефект от едновременното приложение на доцетаксел върху фармакокинетиката на трастузумаб. Сравнение на ФК резултати от две проучвания фаза II (BO15935 и M77004) и едно проучване фаза III (H0648g), при които пациентите са лекувани съпътстващо с трастузумаб и паклитаксел, и две проучвания фаза II, при които трастузумаб е прилаган като монотерапия (W016229 и MO16982) при жени с HER2-положителен МРГ, показва, че индивидуалните и средните стойности на най-ниските серумни концентрации на трастузумаб варират във и между проучванията, но няма изразен ефект на съпътстващото приложение на паклитаксел върху фармакокинетиката на трастузумаб.

Сравнението на ФК данни за трастузумаб от Проучване M77004, при което жени с HER2-положителен метастатичен рак на гърдата са лекувани съпътстващо с трастузумаб, паклитаксел и доксорубицин, с ФК данни за трастузумаб от проучвания, при които трастузумаб е приложен като монотерапия (H0649g) или в комбинация с антрациклин плюс циклофосфамид или паклитаксел (Проучване H0648g), не показва ефект на доксорубицин и паклитаксел върху фармакокинетиката на трастузумаб.

Фармакокинетични данни от Проучване H4613g/GO01305 показват, че карбоплатин не повлиява ФК на трастузумаб.

Съпътстващото приложение на анастрозол изглежда не повлиява фармакокинетиката на трастузумаб.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция, докато получават Phesgo и в продължение на 7 месеца след последната доза.

Бременност

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност на пертузумаб. Данните от употребата на пертузумаб при бременни жени са ограничени.

От проучванията при животни не е известно дали трастузумаб може да повлияе репродуктивната способност (вж. точка 5.3). Все пак, при постмаркетингови условия се съобщават случаи на увреждане на феталния растеж и/или функцията на бъбреците във връзка с олигохидрамнион, някои от които са довели до летална белодробна хипоплазия на плода, при бременни жени, на които е прилаган трастузумаб.

Въз основа на гореспоменатите проучвания при животни и постмаркетинговите данни, използването на Phesgo трябва да се избягва по време на бременност, освен ако потенциалната полза за майката надхвърля потенциалния риск за плода. Жени, които забременеят, трябва да се информират за възможността за увреждане на плода. Ако бременна жена се лекува с Phesgo или ако пациентка забременее, докато е на лечение с Phesgo или в рамките на 7 месеца след последната доза Phesgo, желателно е тя да се наблюдава внимателно от мултидисциплинарен екип.

Кърмене

Тъй като IgG се секретират в кърмата при хора и потенциалът за абсорбция и увреждане на кърмачето е неизвестен, жените не трябва да кърмят по време на терапия с Phesgo и в продължение на най-малко 7 месеца след последната доза.

Фертилитет

Пертузумаб

Не са провеждани специфични проучвания на фертилитета при животни за оценка на ефекта на пертузумаб. В проучванията за токсичност при многократно прилагане на пертузумаб с продължителност до шест месеца при дългоопашати макаци не са наблюдавани нежелани ефекти върху мъжките и женските репродуктивни органи (вж. точка 5.3).

Трастузумаб

Репродуктивни проучвания, проведени с трастузумаб при дългоопашати макаци, не показват данни за увреден фертилитет при женски дългоопашати макаци (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Phesgo повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8). Пациентите, които изпитват реакции, свързани с инжекцията, или замайване (вж. точка 4.4), трябва да се посъветват да не шофират и да не работят с машини до отзвучаване на симптомите.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани лекарствени реакции (НЛР) ($\geq 30\%$), съобщени при пациенти, лекувани с Phesgo или с интравенозен пертузумаб в комбинация с трастузумаб и химиотерапия, са алоpecia, диария, гадене, анемия, астения и артралгия.

Най-честите сериозни нежелани събития (СНС) ($\geq 1\%$), съобщени при пациенти, лекувани с Phesgo или с интравенозен пертузумаб в комбинация с трастузумаб, са фебрилна неутропения, сърдечна недостатъчност, пирексия, неутропения, неутропеничен сепсис, намален брой неутрофили и пневмония.

Профилът на безопасност на Phesgo като цяло съответства на известния профил на безопасност на интравенозния пертузумаб в комбинация с трастузумаб, с допълнителна НЛР - реакция на мястото на инжектиране (15,3% спрямо 0,4%).

В основното изпитване FEDERICA СНС са равномерно разпределени между рамото на лечение с Phesgo и рамото на лечение с интравенозен пертузумаб в комбинация с трастузумаб. Следните нежелани лекарствени реакции са докладвани с по-висока честота ($\geq 5\%$) при Phesgo в сравнение с интравенозния пертузумаб в комбинация с трастузумаб: алоpecia 79% срещу 73%, мигалгия 27,0% срещу 20,6% и диспнея 12,1% срещу 6%.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Безопасността на пертузумаб в комбинация с трастузумаб е оценена при 3 834 пациенти с HER2-положителен рак на гърдата в основните клинични изпитвания CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPARNAENA, APHINITY и FEDERICA. Като цяло тя е сходна в проучванията, въпреки че честотата и най-честите НЛР варират в зависимост от това дали пертузумаб в комбинация с трастузумаб се прилагат със или без съпътстващи антинеопластични средства.

В Таблица 2, в първата колона, са представени НЛР, съобщени във връзка с употребата на пертузумаб в комбинация с трастузумаб и химиотерапия в споменатите по-долу основни клинични изпитвания ($n=3\,834$) и при постмаркетингови условия. Тъй като пертузумаб се използва в комбинация с трастузумаб и химиотерапия, е трудно да се установи причинно-следствената връзка на нежелана реакция с определен лекарствен продукт. Последните две колони подробно описват НЛР, съобщавани в групата Phesgo на проучването FEDERICA ($n=243$), когато Phesgo се прилага с химиотерапевтичен агент и като монотерапия.

- CLEOPATRA, където пертузумаб е прилаган в комбинация с трастузумаб и доцетаксел на пациенти с метастатичен рак на гърдата ($n=453$)
- NEOSPHERE ($n=309$) и TRYPARNAENA ($n=218$), в които пертузумаб е прилаган неoadjuвантно в комбинация с трастузумаб и химиотерапия на пациенти с локално авансирал, възпалителен или рак на гърдата в ранен стадий
- APHINITY, където пертузумаб е прилаган адjuвантно в комбинация с трастузумаб и с химиотерапия на основата на антрациклини или химиотерапия без антрациклини, съдържаща таксан, на пациенти с рак на гърдата в ранен стадий ($n=2\,364$)
- FEDERICA, където Phesgo ($n=243$) или интравенозен пертузумаб и трастузумаб ($n=247$) е прилаган първоначално в комбинация с химиотерапия (неoadjuвантна фаза) и впоследствие като монотерапия (адjuвантна фаза) на пациенти с рак на гърдата в ранен стадий

Тези НЛР са изброени по-долу по системо-органен клас (COK) по MedDRA и категории честота:

- Много чести ($\geq 1/10$)
- Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

- Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)
- Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)
- Много редки ($< 1/10\ 000$)
- С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

В рамките на всяка категория по честота и СОК НЛР са представени по реда на намаляваща сериозност.

Таблица 2 Резюме на НЛР при пациенти, лекувани с пертузумаб, трастузумаб в основните клинични изпитвания^{^,^^} и при постмаркетингови условия[†]

	N = 3834 [^]	N = 243 ^{^^}	
	Пертузумаб+трастузумаб	Phesgo с химиотерапия	Phesgo като монотерапия
НЛР (по MedDRA) Системо-органен клас	Категория по честота	Категория по честота	Категория по честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			
Неутропения	Много чести	Много чести	Чести
Анемия	Много чести	Много чести	Чести
Фебрилна неутропения*	Много чести	Чести	С неизвестна честота
Левкопения	Много чести	Чести	Чести
Сърдечни нарушения			
Лewокамерна дисфункция**	Чести	Нечести	Нечести
Сърдечна недостатъчност**	Чести	Нечести	Чести
Нарушения на очите			
Засилено слзоотделяне	Много чести	Чести	Нечести
Стомашно-чревни нарушения			
Диария	Много чести	Много чести	Много чести
Гадене	Много чести	Много чести	Чести
Повръщане	Много чести	Много чести	Чести

	N = 3834 [^]	N = 243 ^{^^}	
	Пертузумаб+трастузумаб	Phesgo с химиотерапия	Phesgo като монотерапия
Стоматит	Много чести	Много чести	Чести
Запек	Много чести	Много чести	Чести
Диспепсия	Много чести	Много чести	Чести
Коремна болка	Много чести	Чести	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
Умора	Много чести	Много чести	Чести
Възпаление на лигавиците	Много чести	Много чести	Нечести
Астения	Много чести	Много чести	Много чести
Пирексия	Много чести	Чести	Чести
Периферен оток	Много чести	Чести	Чести
Реакция на мястото на инжектиране ^{ooo}	Много чести	Чести	Много чести
Нарушения на имунната система			
Свръхчувствителност ^{*o}	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Лекарствена свръхчувствителност ^{*o}	Чести	Нечести	Нечести
Анафилактична реакция ^{*o}	Нечести	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Синдром на освобождаване на цитокини ^o	Редки	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации			
Назофарингит	Много чести	Чести	Чести

	N = 3834 [^]	N = 243 ^{^^}	
	Пертузумаб+трастузумаб	Phesgo с химиотерапия	Phesgo като монотерапия
Инфекция на горните дихателни пътища	Чести	Чести	Чести
Паронихия	Чести	Чести	Чести
Нарушения на метаболизма и храненето			
Намален апетит	Много чести	Много чести	Чести
Синдром на туморен лизис†	Редки	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
Артралгия	Много чести	Много чести	Много чести
Миалгия	Много чести	Много чести	Чести
Болка в крайниците	Много чести	Чести	Чести
Нарушения на нервната система			
Дисгеузия	Много чести	Много чести	Чести
Главоболие	Много чести	Много чести	Чести
Периферна сензорна невропатия	Много чести	Много чести	Чести
Периферна невропатия	Много чести	Много чести	Чести
Замайване	Много чести	Чести	Чести
Парестезия	Много чести	Чести	Чести
Психични нарушения			
Безсъние	Много чести	Много чести	Чести

	N = 3834 [^]	N = 243 ^{^^}	
	Пертузумаб+трастузумаб	Phesgo с химиотерапия	Phesgo като монотерапия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
Епистаксис	Много чести	Много чести	Чести
Кашлица	Много чести	Много чести	Чести
Диспнея	Много чести	Чести	Чести
Интерстициална белодробна болест ^{°°}	Нечести	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
Алопеция	Много чести	Много чести	Нечести
Обрив	Много чести	Много чести	Чести
Суха кожа	Много чести	Много чести	Чести
Нарушение на ноктите	Много чести	Чести	Чести
Сърбеж	Много чести	Чести	Чести
Съдови нарушения			
Горещи вълни	Много чести	Чести	Много чести

[^] Показани са сборни данни от целия период на лечение в CLEOPATRA (дата на заключване на данните 11 февруари 2014 г.; медианата на броя на циклите на пертузумаб е 24), от периода на неоадювантно лечение в NEOSPHERE (медианата на броя на циклите на пертузумаб е 4 във всички рамена на лечение) и TRYPHAENA (медианата на броя на циклите на пертузумаб е 3 – 6 във всички рамена на лечение), от периода на лечение в APHINITY (медианата на броя на циклите на пертузумаб е 18) и от целия период на лечение във FEDERICA (медианата на броя на циклите на Phesgo е 18).

^{^^} Показва данни за Phesgo от целия период на лечение във FEDERICA (средният брой цикли с Phesgo е 18)

* Включително се съобщават НЛР с летален изход.

^{**} За целия период на лечение в 5-те проучвания (CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY, FEDERICA). Честотата на левокамерна дисфункция и на застойна сърдечна недостатъчност отразява предпочитаните термини по MedDRA, съобщени в отделните проучвания.

[°] Термини, които са най-често съобщавани в медицинските концепции за анафилактична реакция и реакция, свързана с инжектиране/инфузия, които са описани допълнително в раздела Описание на избрани нежелани реакции.

°° В проучването FeDeriCa не са съобщавани случаи на интерстициална белодробна болест, но тези събития са наблюдавани при трастузумаб.

°°° Наблюдавани само с Phesgo (свързани с подкожното приложение). По-високата честота, наблюдавана в адювантната фаза, е свързана с по-дълъг период на лечение, когато Phesgo се прилага като монотерапия.

† НЛР, съобщени при постмаркетингови условия на пертузумаб и трастузумаб IV.

Описание на избрани нежелани реакции

Левокамерна дисфункция

Phesgo

В основното клинично изпитване FEDERICA честотата на симптоматична сърдечна недостатъчност (клас III или IV по NYHA) с намаление на ЛКФИ най-малко 10% пункта спрямо изходното ниво и до < 50% е 0,4% при пациенти, лекувани с Phesgo, спрямо 0% при пациенти, лекувани с пертузумаб и трастузумаб интравенозно по време на неoadювантна фаза (когато се прилага едновременно с химиотерапия). От всички пациенти, които са получили симптоматична сърдечна недостатъчност, никой от лекуваните с Phesgo пациенти не се е възстановил до датата на заключване на данните и един пациент се е оттеглил от лечението с Phesgo поради събитие на симптоматична сърдечна недостатъчност. Случаите на симптоматична сърдечна недостатъчност с намаление на LVEF най-малко 10% точки от изходното ниво и до < 50 % са сходни при адюванта (когато Phesgo е прилаган самостоятелно) и във фазите на проследяване. Не се съобщава за безсимптомно или с леко изявиени симптоми (клас II по NYHA) намаление на ЛКФИ от най-малко 10% пункта спрямо изходното ниво и до < 50% (потвърдено от вторични ЛКФИ) при пациентите, лекувани с Phesgo по време на неoadювантната фаза, и се съобщава при 0,4% от пациентите, лекувани с интравенозен пертузумаб и трастузумаб (вж. точка 4.2 и 4.4). Няма съобщения за асимптоматично или с леко изявиени симптоми (клас II по NYHA) намаление на LVEF най-малко 10% точки от изходното ниво и до < 50% (потвърдено от вторичната LVEF) в двете рамена в адювантната фаза. Във фазата на проследяване 1,6% от пациентите, лекувани с Phesgo, и 3,6% от пациентите, лекувани с интравенозен пертузумаб и трастузумаб, са имали този тип сърдечно събитие.

Интравенозен пертузумаб в комбинация с трастузумаб и химиотерапия

В основното клинично изпитване CLEOPATRA честотата на ЛКД по време на лечението в проучването е по-висока в групата на плацебо, отколкото в групата, лекувана с пертузумаб (съответно 8,6% и 6,6%). Честотата на симптоматична ЛКД е също по-ниска в групата, лекувана с пертузумаб (1,8% в групата на плацебо, спрямо 1,5% в групата, лекувана с пертузумаб) (вж. точка 4.4).

В неoadювантното клинично изпитване NEOSPHERE, в което пациентите са получили четири цикъла пертузумаб като неoadювантно лечение, честотата на ЛКД (по време на целия период на лечение) е по-висока в групата, лекувана с пертузумаб, трастузумаб и доцетаксел (7,5%), в сравнение с групата, лекувана с трастузумаб и доцетаксел (1,9%). Наблюдаван е един случай на симптоматична ЛКД в групата, лекувана с пертузумаб и трастузумаб.

В неoadювантното клинично изпитване TRYPHAENA честотата на ЛКД (по време на целия период на лечение) е 8,3% в групата, лекувана с пертузумаб плюс трастузумаб и FEC (5-флуороурацил, епирубицин, циклофосфамид), последвана от пертузумаб плюс трастузумаб и доцетаксел; 9,3% в групата, лекувана с пертузумаб плюс трастузумаб и доцетаксел, последвана от FEC, и 6,6% в групата, лекувана с пертузумаб в комбинация с TCH (доцетаксел, карбоплатин и трастузумаб). Честотата на симптоматична ЛКД (застойна сърдечна недостатъчност) е 1,3% в групата, лекувана с пертузумаб плюс трастузумаб и доцетаксел, последвана от FEC (това изключва един пациент, който е получил симптоматична ЛКД по време на лечение с FEC, преди да получи пертузумаб плюс трастузумаб и доцетаксел) и също 1,3% в групата, лекувана с пертузумаб в комбинация с TCH. Никой от пациентите в групата, лекувана с пертузумаб плюс

трастузумаб и FEC, последвано от пертузумаб плюс трастузумаб и доцетаксел, не е получил симптоматична ЛКД.

В неоадювантния период на клиничното изпитване BERENICE честотата на симптоматична ЛКД клас III/IV по NYHA (застойна сърдечна недостатъчност според NCI-CTCAE v.4) е 1,5% в групата, лекувана с доксорубин и циклофосфамид (АС), прилагани на по-къси интервали, последвано от пертузумаб плюс трастузумаб и паклитаксел, като никой от пациентите (0%) не е получил симптоматична ЛКД в групата, лекувана с FEC, последвано от пертузумаб в комбинация с трастузумаб и доцетаксел. Честотата на безсимптомна ЛКД (намаление на фракцията на изтласкване според NCI-CTCAE v.4) е 7% в групата, лекувана с АС, прилагани на по-къси интервали, последвано от пертузумаб плюс трастузумаб и паклитаксел, и 3,5% в групата, лекувана с FEC, последвано от пертузумаб плюс трастузумаб и доцетаксел.

В APHINITY честотата на симптоматична сърдечна недостатъчност (клас III или IV по NYHA) с намаление на ЛКФИ най-малко 10% пункта спрямо изходното ниво и до < 50% е < 1% (0,6% от пациентите, лекувани с пертузумаб, спрямо 0,3% от пациентите на плацебо). От пациентите, получили симптоматична сърдечна недостатъчност, 46,7% от лекуваните с пертузумаб и 57,1% от тези на плацебо са се възстановили (определено като 2 последователни измервания на ЛКФИ над 50%) към момента на заключване на данните. Повечето събития се съобщават при пациентите, лекувани с антрациклин. Безсимптомно или с леко изявиени симптоми (клас II по NYHA) намаление на ЛКФИ с най-малко 10% пункта спрямо изходното ниво и до < 50% се съобщава при 2,7% от пациентите, лекувани с пертузумаб, и при 2,8% от пациентите на плацебо, като 79,7% от пациентите, лекувани с пертузумаб, и 80,6% от пациентите на плацебо, са се възстановили към момента на заключване на данните.

Реакции, свързани с инжекцията/инфузията

Phesgo

В основното клинично изпитване FEDERICA реакцията, свързана с инжекцията/инфузията, е определена като всяка системна реакция, съобщена в рамките на 24 часа от приложението на Phesgo или на интравенозен пертузумаб в комбинация с трастузумаб (вж. точка 4.2 и точка 4.4).

Реакции, свързани с инжекцията, се съобщават при 0,4% от пациентите, лекувани с Phesgo, а реакции, свързани с инфузията, се съобщават при 10,7% от пациентите, лекувани с интравенозен пертузумаб и трастузумаб в неоадювантната фаза. В адювантната фаза не са съобщавани реакции, свързани с инжектирането при пациенти, лекувани с Phesgo, а реакции, свързани с инфузията, са съобщавани при 1,6 % от пациентите, лекувани с интравенозен пертузумаб и трастузумаб. Повечето от системните реакции, свързани с инжекцията/инфузията, наблюдавани при приложение на Phesgo или интравенозен пертузумаб и трастузумаб, са студени тръпки, гадене или повръщане.

Реакциите на мястото на инжектиране, дефинирани като всяка локална реакция, съобщена в рамките на 24 часа от приложението на Phesgo, се съобщават при 6,9% и при 12,9% от пациентите, лекувани с Phesgo в неоадювантната и съответно в адювантната фаза, като всички събития са Степен 1 или 2. Повечето от локалните реакции на мястото на инжектиране, наблюдавани при приложение на Phesgo, са или болка, или еритем на мястото на инжектиране.

Интравенозен пертузумаб в комбинация с трастузумаб и химиотерапия

В основните клинични изпитвания реакция, свързана с приложението, е определена като всяко събитие, съобщено като свръхчувствителност, анафилактична реакция, остра реакция към инфузията или синдром на освобождаване на цитокини, възникнала по време на инфузията или в деня на инфузията. В основното клинично изпитване CLEOPATRA началната доза пертузумаб е прилагана в деня преди трастузумаб и доцетаксел, за да може да се изследват реакциите, свързани с пертузумаб. В първия ден, когато е прилаган само пертузумаб, общата честота на реакциите, свързани с инфузията, е 9,8% в групата на плацебо, и 13,2% в групата,

лекувана с пертузумаб, като повечето реакции са леки или умерени по степен на тежест. Най-честите реакции, свързани с инфузията ($\geq 1\%$), в групата, лекувана с пертузумаб, са пирексия, студени тръпки, умора, главоболие, астения, свръхчувствителност и повръщане.

По време на втория цикъл, когато всички лекарствени продукти се прилагат в един и същи ден, най-честите реакции, свързани с инфузията ($\geq 1\%$), в групата, лекувана с пертузумаб, са умора, лекарствена свръхчувствителност, дисгеузия, свръхчувствителност, мигалгия и повръщане (вж. точка 4.4).

В неoadювантните и адювантните клинични изпитвания пертузумаб е прилаган в същия ден с другите проучвани лечения. Реакции, свързани с инфузията, възникват при 18,6% - 25% от пациентите в първия ден от приложението на пертузумаб (в комбинация с трастузумаб и химиотерапия). Видът и тежестта на събитията съответстват на наблюдаваните в CLEOPATRA, като повечето реакции са с лека или умерена тежест.

Реакции на свръхчувствителност/анафилаксия

Phesgo

В основното клинично изпитване FEDERICA общата честота на съобщените събития със свръхчувствителност/анафилаксия, свързани с терапията, таргетираща HER2, е 1,2% при пациентите, лекувани с Phesgo, спрямо 0,8% при пациентите, лекувани с интравенозен пертузумаб и трастузумаб, като няма реакции Степен 3-4 по NCI-CTCAE (версия 4.0) (вж. точка 4.4). Един пациент е получил събитие на свръхчувствителност/анафилаксия по време на или непосредствено след приложение на Phesgo през първия цикъл, което е довело до оттегляне от лечение (вж. точка 4.2 и точка 4.4).

По време на неoadювантната фаза 0,4% от пациентите, лекувани с Phesgo, и 0,4% от пациентите, лекувани с интравенозен пертузумаб и трастузумаб, са имали лекарствена свръхчувствителност. По време на адювантната фаза 0,4% от пациентите, лекувани с Phesgo, са имали лекарствена свръхчувствителност и нито един от пациентите, лекувани с интравенозно пертузумаб и трастузумаб, не е имал свръхчувствителност или лекарствена свръхчувствителност.

Интравенозен пертузумаб в комбинация с трастузумаб и химиотерапия

В основното клинично изпитване CLEOPATRA при метастатичен рак на гърдата общата честота на събития на свръхчувствителност/анафилаксия, съобщени от изследователя през целия период на лечение, е 9,3% в групата на плацебо, и 11,3% в групата, лекувана с пертузумаб, от които съответно 2,5% и 2,0% са степен 3-4 по NCI-CTCAE. Общо 2 пациенти в групата на плацебо, и 4 пациенти в групата, лекувана с пертузумаб, са получили събития, описани като анафилаксия от изследователя (вж. точка 4.4).

Като цяло, повечето реакции на свръхчувствителност са леки или умерени по тежест и са отзвучали след лечение. Въз основа на измененията, направени в проучваното лечение, повечето реакции са оценени като следствие от инфузиите с доцетаксел.

В неoadювантните и адювантните клинични изпитвания събитията на свръхчувствителност/анафилаксия съответстват на наблюдаваните в CLEOPATRA. В NEOSPHERE двама пациенти в групата, лекувана с пертузумаб и доцетаксел, са получили анафилаксия. В клиничните изпитвания TRYPHAENA и APHINITY общата честота на свръхчувствителност/анафилаксия е най-висока в групите, лекувани с пертузумаб и ТСН (съответно 13,2% и 7,6%), от които съответно 2,6% и 1,3% от събитията са със степен 3-4 по NCI-CTCAE.

Фебрилна неутропения

Phesgo

В основното клинично изпитване FEDERICA фебрилна неутропения (Степен 3 или 4) възниква при 6,6% от пациентите, лекувани с Phesgo, и при 5,6% от пациентите, лекувани с интравенозен пертузумаб и трастузумаб по време на неoadювантната фаза. По време на адювантната фаза не са наблюдавани случаи на фебрилна неутропения (Степен 3 или 4). Подобно на основните клинични изпитвания с интравенозен пертузумаб и трастузумаб, по-висока честота на фебрилна неутропения (Степен 3 или 4) е наблюдавана при пациентите от азиатски произход, лекувани с интравенозен пертузумаб и трастузумаб (13%), честотата на фебрилна неутропения при пациентите от азиатски произход, лекувани с Phesgo, е също по-висока (13,7%) по време на неoadювантната фаза. По време на адювантната фаза и в двете рамена не са наблюдавани случаи на фебрилна неутропения (Степен 3 или 4).

Интравенозен пертузумаб в комбинация с трастузумаб и химиотерапия

В основното клинично изпитване CL EOPATRA повечето пациенти в двете групи на лечение получават най-малко едно събитие на левкопения (63,0% от пациентите в групата, лекувана с пертузумаб, и 58,3% от пациентите в групата на плацебо), от които повечето са събития на неутропения (вж. точка 4.4). Фебрилна неутропения възниква при 13,7% от пациентите, лекувани с пертузумаб, и при 7,6% от пациентите на плацебо. В двете групи на лечение процентът на пациентите, получили фебрилна неутропения, е най-висок в първия цикъл на терапия и намалява постоянно след това. Повишена честота на фебрилна неутропения е наблюдавана при пациентите от азиатски произход в двете групи на лечение в сравнение с пациентите от други раси и от други географски региони. При пациенти от азиатски произход честотата на фебрилна неутропения е по-висока в групата на лечение с пертузумаб (25,8%) в сравнение с групата на плацебо (11,3%).

В клиничното изпитване NEOSPHERE 8,4% от пациентите, лекувани неoadювантно с пертузумаб, трастузумаб и доцетаксел, получават фебрилна неутропения в сравнение със 7,5% от пациентите, лекувани с трастузумаб и доцетаксел. В клиничното изпитване TRYPHAENA фебрилна неутропения възниква при 17,1% от пациентите, лекувани неoadювантно с пертузумаб + TCH, и при 9,3% от пациентите, лекувани неoadювантно с пертузумаб, трастузумаб и доцетаксел след FEC. В TRYPHAENA честотата на фебрилна неутропения е по-висока при пациентите, получили шест цикъла пертузумаб, в сравнение с пациентите, получили три цикъла пертузумаб, независимо от приложената химиотерапия. Както в клиничното изпитване CLEOPATRA, в двете неoadювантни клинични изпитвания е наблюдавана по-висока честота на неутропения и фебрилна неутропения при пациенти от азиатски произход в сравнение с другите пациенти. В NEOSPHERE 8,3% от пациентите от азиатски произход, лекувани неoadювантно с пертузумаб, трастузумаб и доцетаксел, получават фебрилна неутропения в сравнение с 4% от пациентите от азиатски произход, лекувани неoadювантно с трастузумаб и доцетаксел.

В клиничното изпитване APHINITY фебрилна неутропения възниква при 12,1% от пациентите, лекувани с пертузумаб, и при 11,1% от пациентите на плацебо. Както в клиничните изпитвания CLEOPATRA, TRYPHAENA и NEOSPHERE, по-висока честота на фебрилна неутропения е наблюдавана при пациентите от азиатски произход, лекувани с пертузумаб, в сравнение с другите раси в клиничното изпитване APHINITY (15,9% от пациентите, лекувани с пертузумаб, и 9,9% от пациентите на плацебо).

Диария

Phesgo

В основното клинично изпитване FEDERICA, по време на неoadювантната фаза, диария възниква при 60,5% от пациентите, лекувани с Phesgo, и при 54,8% от пациентите, лекувани с пертузумаб и трастузумаб интравенозно. Диария степен ≥ 3 се съобщава при 6,6% от пациентите в рамото с Phesgo спрямо 4,0% в рамото с интравенозен пертузумаб и трастузумаб (вж. точка 4.4).

По време на адювантната фаза диария е възникнала при 17,7% от пациентите, лекувани с Phesgo, и при 20,6% от пациентите, лекувани интравенозно с пертузумаб и трастузумаб. Диария степен ≥ 3 е съобщена при 0% от пациентите в групата с Phesgo, спрямо 1,2% в групата с интравенозен пертузумаб и трастузумаб.

Интравенозен пертузумаб в комбинация с трастузумаб и химиотерапия

В основното клинично изпитване CLEOPATRA при метастатичен рак на гърдата диария възниква при 68,4% от пациентите, лекувани с пертузумаб, и при 48,7% от пациентите на плацебо (вж. точка 4.4). Повечето събития са леки до умерени по тежест и възникват през първите няколко цикъла на лечение. Честотата на диария Степен 3-4 по NCI-CTCAE е 9,3% при пациентите, лекувани с пертузумаб, спрямо 5,1% при пациентите на плацебо. Медианата на продължителността на най-дългия епизод е 18 дни при пациентите, лекувани с пертузумаб, и 8 дни при пациентите на плацебо. Събитията на диария се повлияват добре от проактивно лечение с антидиарийни средства.

В клиничното изпитване NEOSPHERE диария възниква при 45,8% от пациентите, лекувани неoadювантно с пертузумаб, трастузумаб и доцетаксел, в сравнение с 33,6% от пациентите, лекувани с трастузумаб и доцетаксел. В клиничното изпитване TRYPHAENA диария възниква при 72,3% от пациентите, лекувани неoadювантно с пертузумаб+ TCH, и при 61,4% от пациентите, лекувани неoadювантно с пертузумаб, трастузумаб и доцетаксел след FEC. В двете проучвания повечето събития са с лека до умерена тежест.

В клиничното изпитване APHINITY по-висока честота на диария се съобщава в рамото с пертузумаб (71,2%) в сравнение с рамото на плацебо (45,2%). Диария Степен ≥ 3 се съобщава при 9,8% от пациентите в рамото с пертузумаб спрямо 3,7% в рамото на плацебо. Повечето съобщени събития са с тежест Степен 1 или 2. Най-високата честота на диария (всички степени) се съобщава по време на периода на таргетна терапия + химиотерапия с таксан (61,4% от пациентите в рамото с пертузумаб спрямо 33,8% от пациентите в рамото на плацебо). Честотата на диария е много по-ниска след прекратяване на химиотерапията, като в периода на таргетна терапия след химиотерапия се засягат 18,1% от пациентите в рамото с пертузумаб спрямо 9,2% от пациентите в рамото на плацебо.

Обрив

Phesgo

В основното клинично изпитване FEDERICA обрив възниква при 10,7% от пациентите, лекувани с Phesgo, и при 15,5% от пациентите, лекувани с интравенозен пертузумаб и трастузумаб по време на неoadювантната фаза. По време на адювантната фаза обрив възниква при 8,2% от пациентите, лекувани с Phesgo, и при 8,7% от пациентите, лекувани с интравенозен пертузумаб и трастузумаб.. Повечето събития на обрив са Степен 1 или 2.

Интравенозен пертузумаб в комбинация с трастузумаб и химиотерапия

В основното клинично изпитване CLEOPATRA при метастатичен рак на гърдата обрив възниква при 51,7% от пациентите, лекувани с пертузумаб, в сравнение с 38,9% от пациентите на плацебо. Повечето събития са с тежест Степен 1 или 2, възникват през първите два цикъла и се повлияват от стандартни терапии, като напр. локално или перорално лечение за акне.

В клиничното изпитване NEOSPHERE обрив възниква при 40,2% от пациентите, лекувани неоадювантно с пертузумаб, трастузумаб и доцетаксел, в сравнение с 29% от пациентите, лекувани с трастузумаб и доцетаксел. В клиничното изпитване TRYPHAENA обрив възниква при 36,8% от пациентите, лекувани неоадювантно с пертузумаб + TCH, и при 20% от пациентите, лекувани неоадювантно с пертузумаб, трастузумаб и доцетаксел след FEC. Честотата на обрив е по-висока при пациентите, получили шест цикъла пертузумаб, в сравнение с пациентите, получили три цикъла пертузумаб, независимо от приложената химиотерапия.

В клиничното изпитване APHINITY нежеланата реакция обрив възниква при 25,8% от пациентите в рамото с пертузумаб спрямо 20,3% от пациентите в рамото на плацебо. Повечето събития на обрив са Степен 1 или 2.

Лабораторни отклонения

Phesgo

В основното клинично изпитване FEDERICA честотата на неутропения Степен 3-4 по NCI-CTCAE v.4 е балансирана в двете групи на лечение (13,6% от пациентите, лекувани с Phesgo, и 13,9% от пациентите, лекувани с интравенозен пертузумаб и трастузумаб) по време на неоадювантната фаза и са значително по-ниски по време на адювантната фаза (0,8% от пациентите, лекувани с Phesgo, и 0% от пациентите, лекувани с интравенозен пертузумаб и трастузумаб).

Интравенозен пертузумаб в комбинация с трастузумаб и химиотерапия

В основното клинично изпитване CLEOPATRA при метастатичен рак на гърдата честотата на неутропения Степен 3-4 по NCI-CTCAE v.3 е балансирана в двете групи на лечение (86,3% от пациентите, лекувани с пертузумаб, и 86,6% от пациентите на плацебо, включително неутропения Степен 4 съответно 60,7% и 64,8%).

В клиничното изпитване NEOSPHERE честотата на неутропения Степен 3-4 по NCI-CTCAE v.3 е 74,5% при пациентите, лекувани неоадювантно с пертузумаб, трастузумаб и доцетаксел, в сравнение с 84,5% при пациентите, лекувани с трастузумаб и доцетаксел, включително неутропения Степен 4 съответно 50,9% и 60,2%. В клиничното изпитване TRYPHAENA честотата на неутропения Степен 3-4 по NCI-CTCAE v.3 е 85,3% при пациентите, лекувани неоадювантно с пертузумаб+ TCH, и 77,0% при пациентите, лекувани неоадювантно с пертузумаб, трастузумаб и доцетаксел след FEC, включително неутропения Степен 4 съответно 66,7% и 59,5%.

В клиничното изпитване APHINITY честотата на неутропения Степен 3-4 по NCI-CTCAE v.4 е 40,6% при пациентите, лекувани с пертузумаб, трастузумаб и химиотерапия, в сравнение с 39,1% при пациентите на плацебо, трастузумаб и химиотерапия, включително неутропения Степен 4 съответно 28,3% и 26,5%.

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, съществува потенциал за имунен отговор към пертузумаб и трастузумаб при пациенти, лекувани с Phesgo.

В проучването FEDERICA честотата на появяващи се в хода на лечението анти-пертузумаб и анти-трастузумаб антитела е съответно 10,6% (26/245) и 0,4% (1/245) при пациентите, лекувани с интравенозен пертузумаб и трастузумаб. Сред пациентите, положителни за анти-пертузумаб антитела, неутрализиращи анти-пертузумаб антитела се откриват при трима пациенти.

Честотата на появяващи се в хода на лечението анти-пертузумаб, анти-трастузумаб и анти-ворхиалуронидаза алфа антитела е съответно 12,9% (31/241), 2,1% (5/241) и 6,3% (15/238) при пациентите, лекувани с Phesgo. При тези пациенти неутрализиращи анти-пертузумаб антитела се откриват при двама пациенти и неутрализиращи анти-трастузумаб антитела се откриват при един пациент.

Клиничното значение на образуването на анти-пертузумаб, анти-трастузумаб или анти-ворхиалуронидаза алфа антитела след лечение с Phesgo е неизвестно.

Преминаване от лечение с интравенозен пертузумаб и трастузумаб към Phesgo (или обратно)

Проучване MO40628 изследва безопасността на преминаването от интравенозен пертузумаб и трастузумаб към подкожен Phesgo (рамо А) и обратното (рамо Б) с основна цел да оцени предпочитанието на пациентите към Phesgo (вж. точка 5.1 за детайлите относно дизайна на проучването).

При пациентите в рамо А честотата на НЛР по време на цикли 1-3 (интравенозно лечение) е 77,5% (62/80 пациенти) в сравнение с цикли 4-6 (подкожно лечение), където е 72,5% (58/80 пациенти).

При пациентите в рамо Б честотата на НЛР по време на цикли 1-3 (подкожно лечение) е 77,5% (62/80 пациенти) в сравнение с цикли 4-6 (интравенозно лечение), където е 63,8% (51/80 пациенти), основно поради по-висока честота на локални реакции на мястото на инжектиране (всички Степен 1 или 2) по време на приложение на Phesgo. Честотите на сериозни нежелани реакции (цикли 1-3) преди смяната на лечението, на Степен 3 нежелани събития и на преустановяване на лечението поради нежелани събития са ниски (< 6%) и подобни на тези след смяната (цикли 4-6).

Не се съобщават събития Степен 4 или Степен 5.

Пациенти в старческа възраст

Като цяло, във FEDERICA не се наблюдават разлики по отношение на безопасността на Phesgo при пациентите на възраст ≥ 65 и < 65 години.

В основните клинични изпитвания на пертузумаб обаче, с интравенозен пертузумаб в комбинация с трастузумаб честотата на поява на намален апетит, анемия, намаляване на телото, астения, дисгеузия, периферна невропатия, хипомагнезиемия и диария е $\geq 5\%$ по-висока при пациентите ≥ 65 -годишна възраст (n=418) в сравнение с пациентите < 65 години (n=2 926).

Има ограничени данни от клинични изпитвания при пациенти > 75 -годишна възраст, лекувани с Phesgo или интравенозен пертузумаб и трастузумаб. Постмаркетинговите данни не показват разлики по отношение на безопасността на пертузумаб в комбинация с трастузумаб при пациенти на възраст ≥ 65 и < 65 години.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

Най-високата изследвана доза Phesgo е 1 200 mg пертузумаб/600 mg трастузумаб. В случай на предозиране пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци или симптоми на нежелани реакции и да се започне подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонални антитела, АТС код: L01FY01

Механизъм на действие

Phesgo съдържа пертузумаб и трастузумаб, които осигуряват терапевтичния ефект на този лекарствен продукт, и ворхиалуруонидаза алфа, ензим, използван за увеличаване на степента на дисперсия и абсорбция на активните вещества в лекарствената форма за подкожно приложение.

Пертузумаб и трастузумаб са рекомбинантни хуманизирани IgG1 моноклонални антитела, чийто таргет е рецептор 2 на човешкия епидермален растежен фактор (HER2). Двете вещества се свързват с отделни HER2 субдомейни, без да се конкурират, и имат комплементарни механизми за нарушаване на сигнализирането чрез HER2:

- Специфичният таргет на пертузумаб е екстрацелуларният домейн на димеризация (субдомейн II) на HER2, като така се блокира лиганд-зависимата хетеродимеризация на HER2 с други членове на HER фамилията, включително рецептора на епидермален растежен фактор (EGFR), HER3 и HER4. В резултат на това пертузумаб инхибира лиганд-активираното интрацелуларно сигнализиране посредством двата основни сигнални пътища, митоген-активирана протеин (MAP) киназа и фосфоинозитид 3-киназа (PI3K). Инхибирането на тези сигнални пътища може да доведе съответно до спиране на клетъчния растеж и апоптоза.
- Трастузумаб се свързва със субдомейн IV на екстрацелуларния домейн на HER2 протеините, като инхибира лиганд-независимата HER2 медирана пролиферация и сигналите за преживяване в човешки туморни клетки, които свръхекспресират HER2.

Освен това, двете вещества медираат антитяло-зависимата клетъчно-медирана цитотоксичност (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC). ADCC и на пертузумаб, и на трастузумаб *in vitro* се осъществява преференциално върху раковите клетки, свръхекспресиращи HER2, в сравнение с раковите клетки, които не свръхекспресират HER2.

Клинична ефикасност и безопасност

В тази точка е представен клиничният опит с Phesgo, комбинация с фиксирани дози пертузумаб и трастузумаб, и с интравенозен пертузумаб в комбинация с трастузумаб при пациенти с рак на гърдата в ранен стадий и метастатичен рак на гърдата със свръхекспресия на HER2.

Клиничен опит с Phesgo при пациенти с HER2-положителен рак на гърдата в ранен стадий

Клиничният опит с Phesgo се основава на данни от клинично изпитване фаза III (FEDERICA WO40324) и клинично изпитване фаза II (PHRANDESCA MO40628) при пациенти с рак на гърдата в ранен стадий със свръхекспресия на HER2. Свръхекспресията на HER2 се определя в централна лаборатория и се дефинира като скор 3+, определен чрез IHC метод или коефициент на амплификация $\geq 2,0$, определен чрез ISH метод в клиничното изпитване, описано по-долу.

FEDERICA WO40324

FEDERICA е открито, многоцентрово, рандомизирано проучване, проведено при 500 пациенти с HER2-положителен операбилен или локално авансирал рак на гърдата в ранен стадий (включително възпалителен рак на гърдата) с размер на тумора > 2 cm или с положителни лимфни възли в неoadювантни и адювантни условия. Пациентите са рандомизирани за получаване на 8 цикъла неoadювантна химиотерапия с едновременно приложение на 4 цикъла с Phesgo или с интравенозен пертузумаб и трастузумаб по време на Цикли 5-8. Изследователите избират една от следните две неoadювантни химиотерапии за отделните пациенти:

- 4 цикъла доксорубин (60 mg/m^2) и циклофосфамид (600 mg/m^2) през 2 седмици, последвано от паклитаксел (80 mg/m^2) веднъж седмично в продължение на 12 седмици
- 4 цикъла доксорубин (60 mg/m^2) и циклофосфамид (600 mg/m^2) през 3 седмици, последвано от 4 цикъла доцетаксел (75 mg/m^2 за първия цикъл и след това 100 mg/m^2 в последващите цикли по преценка на изследователя) през 3 седмици

След операция пациентите продължават терапия с Phesgo или с интравенозен пертузумаб и трастузумаб, както са лекувани преди операцията, за още 14 цикъла до завършване на 18 цикъла на HER2-таргетна терапия. Пациентите получават също адювантна лъчетерапия и ендокринна терапия според местната практика. През адювантния период е разрешено заместване на интравенозното с подкожно приложение на трастузумаб по преценка на изследователя. HER2-таргетната терапия е прилагана през 3 седмици според Таблица 3 както следва:

Таблица 3 Дозирание и приложение на Phesgo, интравенозен пертузумаб, трастузумаб интравенозно и трастузумаб подкожно

Лекарствен продукт	Приложение	Доза	
		Натоварваща	Поддържаща
Phesgo	Подкожна инжекция	1 200 mg/600 mg	600 mg/600 mg
Пертузумаб	Интравенозна инфузия	840 mg	420 mg
Трастузумаб	Интравенозна инфузия	8 mg/kg	6 mg/kg
Трастузумаб	Подкожна инжекция	600 mg	

Проучването FEDERICA е предназначено да демонстрира не по-малка ефикасност на серумната C_{trough} на пертузумаб във Phesgo в Цикъл 7 (т.е. преди приложение в Цикъл 8) в сравнение с интравенозен пертузумаб (първична крайна точка). Основните вторични крайни точки по време на първичния анализ включват не по-малка ефикасност на серумната C_{trough} на трастузумаб във Phesgo в Цикъл 7 в сравнение с интравенозен трастузумаб, ефикасност (локално оценен общ патологичен пълнен отговор, (total pathological complete response, tpCR)) и резултати за безопасност. Други вторични крайни точки включват дългосрочна безопасност и клинични резултати (iDFS и OS). Демографските данни са добре балансирани между двете рамена на лечение, а медианата на възрастта на пациентите, лекувани в проучването, е 51 години. Повечето пациенти имат заболяване, положително за хормонални рецептори (61,2%), със заболяване с положителни лимфни възли (57,6%) и са от европейската раса (65,8%).

Относно не по-малката ефикасност на експозицията на пертузумаб и трастузумаб във Phesgo вижте точка 5.2. Относно профила на безопасност вижте точка 4.8.

Анализът на вторичната крайна точка за ефикасност, tpCR (локално оценен), определена като липса на инвазивно заболяване в гърдата и аксилата (ypT0/e, ypN0), е показан в Таблица 4. Резултати от окончателния анализ на iDFS и OS с дата на клинично заключване на данните 2 юни 2023 г. и средно проследяване до 51 месеца, също са показани в Таблица 4.

Таблица 4 Резюме на резултатите за ефикасност

	Phesgo (n = 248)	Интравенозен пертузумаб + трастузумаб (n=252)
Общ патологичен пълен отговор (tpCR)		
n	248	252
tpCR (ypT0/e, ypN0)	148 (59,7%)	150 (59,5%)
95% CI ¹	(53,28; 65,84)	(53,18; 65,64)
Преживяемост без инвазивно заболяване (iDFS)		
n	234	239
Пациенти със събитие (%)	26 (11,1%)	23 (9,6%)
Нестратифицирано съотношение на риска (95% CI)	1,13 (0,64; 1,97)	
Обща преживяемост (OS)		
n	248	252
Пациенти със събитие (%)	14 (5,6%)	12 (4,8 %)
Съотношение на риска ² (95% CI)	1,26 (0,58; 2,72)	

¹ Доверителен интервал за биномиално разпределение при една извадка при използване на метода на Pearson-Clopper

² Анализ, стратифициран по статус на хормоналните рецептори, определен в централна лаборатория, клиничен стадий и тип химиотерапия

PHRANCESCA (MO40628)

Проучване MO40628 изследва безопасността на преминаването от интравенозен пертузумаб и трастузумаб към подкожен Phesgo и обратното (вж. точка 4.8) с основна цел да оцени предпочитанието на пациентите към интравенозния или подкожния път на приложение: 85% от пациентите предпочитат подкожния път, докато 13,8% предпочитат i.v. приложение, а 1,2% нямат предпочитание. Общо 160 пациенти са включени в това кръстосано изпитване с 2 рамена: 80 пациенти са рандомизирани в рамо А (3 цикъла на интравенозен пертузумаб и трастузумаб, последвани от 3 цикъла Phesgo) и 80 пациенти са рандомизирани в рамо Б (3 цикъла Phesgo, последвани от 3 цикъла интравенозен пертузумаб и трастузумаб). При първичния анализ, медианата на експозиция на адювантен пертузумаб и трастузумаб (при i.v. и s.c. приложение) е 11 цикъла (граница: 6 до 15).

Клиничен опит с интравенозен пертузумаб в комбинация с трастузумаб при HER2-положителен рак на гърдата

Клиничният опит с интравенозен пертузумаб в комбинация с трастузумаб се основава на данни от две рандомизирани неoadювантни клинични изпитвания фаза II при рак на гърдата в ранен стадий (едно контролирано), едно нерандомизирано неoadювантно клинично изпитване фаза II, едно рандомизирано клинично изпитване фаза III при адювантни условия, едно рандомизирано клинично изпитване фаза III и клинично изпитване фаза II с едно рамо при метастатичен рак на гърдата. Свърхекспресията на HER2 се определя в централна лаборатория и се дефинира като скор 3+, определен чрез IHC метод или ISH коефициент на амплификация ≥ 2 в клиничните изпитвания, описани по-долу.

Неoadювантно лечение

В неoadювантни условия локално авансиралият и възпалителен рак на гърдата се счита за високо рисков независимо от статуса на хормоналните рецептори. При оценката на риска при рак на гърдата в ранен стадий трябва да се вземат предвид размерът на тумора, степента, статусът на хормоналните рецептори и метастазите в лимфните възли.

Показанието за неoadювантно лечение на рака на гърдата се основава на демонстрирането на подобрене в честотата на патологичен пълен отговор и наличие на тенденция за подобрене на преживяемостта без заболяване (disease-free survival, DFS), което въпреки това не доказва и не измерва точно ползата по отношение на дългосрочния резултат, като напр. общата преживяемост (overall survival, OS) или DFS.

NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE е многоцентрово, многонационално, рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза II с пертузумаб и е проведено при 417 възрастни пациентки с новодиагностициран, ранен възпалителен или локално авансирал HER2-положителен рак на гърдата (T2-4d; диаметър на първичния тумор > 2 cm), които не са получавали предходно лечение с трастузумаб, химиотерапия или лъчетерапия. Пациентки с метастази, двустранен рак на гърдата, клинично значими сърдечни рискови фактори (вж. точка 4.4) или ЛКФИ < 55% не са включвани. Повечето пациентки са на възраст под 65 години.

Пациентките са рандомизирани да получават една от следните схеми на неoadювантно лечение в продължение на 4 цикъла преди операция:

- Трастузумаб плюс доцетаксел
- Пертузумаб плюс трастузумаб и доцетаксел
- Пертузумаб плюс трастузумаб
- Пертузумаб плюс доцетаксел.

Рандомизирането е стратифицирано по вида на рака на гърдата (операбилен, локално авансирал или възпалителен) и положителен резултат за естрогенен (ER) или прогестеронов рецептор (PgR).

Пертузумаб е прилаган интравенозно в начална доза 840 mg, последвано от 420 mg през три седмици. Трастузумаб е прилаган интравенозно в начална доза 8 mg/kg, последвано от 6 mg/kg през три седмици. Доцетаксел е прилаган интравенозно в начална доза 75 mg/m², последвано от 75 mg/m² или 100 mg/m² (ако се понася) през 3 седмици. След операцията всички пациентки са получили 3 цикъла 5-флуороурацил (600 mg/m²), епирубицин (90 mg/m²), циклофосфамид (600 mg/m²) (FEC), прилагани интравенозно през три седмици, и трастузумаб, приложен интравенозно през три седмици, до завършване на една година на терапия. Пациентките, които са получили само пертузумаб плюс трастузумаб преди операцията, впоследствие получават FEC и доцетаксел след операцията.

Първичната крайна точка на проучването е степен на патологичен пълен отговор (pCR) в гърдата (ypT0/e). Вторичните крайни точки за ефикасност са честота на клиничен отговор, честота на операция със запазване на гърдата (само при тумори T2-3), DFS и преживяемост без прогресия (progression-free survival, PFS). Допълнителните експлораторни степени на pCR включват нодален статус (ypT0/isN0 и ypT0N0).

Демографските данни са добре балансирани (медианата на възрастта е 49-50 години, повечето са от европейската раса (71%)) и всички пациентки са жени. Общо 7% от пациентките имат възпалителен рак на гърдата, 32% имат локално авансирал рак на гърдата и 61% имат операбилен рак на гърдата. Приблизително половината пациентки във всяка група на лечение

имат заболяване, положително за хормонални рецептори (определено като ER положително и/или PgR положително).

Резултатите за ефикасност са представени в Таблица 5. Статистически значимо подобрение на степента на pCR (ypT0/e) е наблюдавано при пациентките, получаващи пертузумаб плюс трастузумаб и доцетаксел, в сравнение с пациентките, получаващи трастузумаб и доцетаксел (45,8% спр 29,0%, p стойност = 0,0141). Наблюдава се съответствие на резултатите независимо от дефиницията на pCR. Счита се, че разликата в степента на pCR вероятно ще доведе до клинично значима разлика в дългосрочните резултати, което се подкрепя от положителните тенденции в PFS (коефициент на риска [HR] = 0,69; 95% CI 0,34; 1,40) и DFS (HR = 0,60; 95% CI 0,28; 1,27).

Степента на pCR, както и величината на ползата от лечението с пертузумаб (пертузумаб плюс трастузумаб и доцетаксел в сравнение с пациентки, получаващи трастузумаб и доцетаксел) е по-ниска в подгрупата на пациентки с тумори, положителни за хормонални рецептори (разлика в pCR от 6% в гърдата), в сравнение с пациентки с тумори, отрицателни за хормонални рецептори (разлика в pCR от 26,4% в гърдата).

Степента на pCR е подобна при пациентки с операбилно спрямо локално напреднало заболяване. Пациентките с възпалителен рак на гърдата са твърде малко, за да се направят категорични заключения, но степента на pCR е по-висока при пациентките, които получават пертузумаб плюс трастузумаб и доцетаксел.

TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA е многоцентрово, рандомизирано клинично изпитване фаза II, проведено при 225 възрастни пациентки с HER2-положителен локално авансирал, операбилен или възпалителен рак на гърдата (T2-4d; диаметър на първичния тумор > 2 cm), които не са получавали предходно лечение с трастузумаб, химиотерапия или лъчетерапия. Пациентки с метастази, двустранен рак на гърдата, клинично значими сърдечни рискови фактори (вж. точка 4.4) или ЛКФИ < 55% не са включвани. Повечето пациентки са на възраст под 65 години. Пациентките са рандомизирани да получават една от трите схеми на неoadювантно лечение преди операцията, както следва:

- 3 цикъла с FEC, последвано от 3 цикъла с доцетаксел, всички прилагани едновременно с пертузумаб и трастузумаб
- 3 цикъла само с FEC, последвано от 3 цикъла с доцетаксел, с едновременно прилагани трастузумаб и пертузумаб
- 6 цикъла на TCH в комбинация с пертузумаб.

Рандомизирането е стратифицирано по вида на рака на гърдата (операбилен, локално авансирал или възпалителен) и положителен резултат за ER и/или PgR.

Пертузумаб е прилаган интравенозно в начална доза 840 mg, последвано от 420 mg през три седмици. Трастузумаб е прилаган интравенозно в начална доза 8 mg/kg, последвано от 6 mg/kg през три седмици. FEC (5-флуороурацил [500 mg/m²], епирубицин [100 mg/m²], циклофосфамид [600 mg/m²]) са прилагани интравенозно през три седмици за 3 цикъла. Доцетаксел е прилаган в начална доза 75 mg/m² като интравенозна инфузия през три седмици с възможност за увеличаване на дозата до 100 mg/m² по преценка на изследователя, ако началната доза се понася добре. В групата, лекувана с пертузумаб в комбинация с TCH, доцетаксел обаче е прилаган интравенозно в доза 75 mg/m² (увеличаване не е разрешено), а карбоплатин (AUC 6) е прилаган интравенозно през три седмици. След операцията всички пациентки получават трастузумаб до завършване на една година терапия.

Първичната крайна точка в това проучване е безопасността по отношение на сърцето по време на неoadювантния период на лечение в проучването. Вторичните крайни точки за ефикасност са степен на pCR в гърдата (ypT0/e), DFS, PFS и OS.

Демографските данни са добре балансирани между рамената (медианата на възрастта е 49-50 години, повечето са от европейската раса [77%]) и всички пациенти са жени. Общо 6% от пациентките имат възпалителен рак на гърдата, 25% имат локално авансирал рак на гърдата и 69% имат операбилен рак на гърдата. Приблизително половината от пациентките във всяка група на лечение имат ER-положително и/или PgR-положително заболяване.

В сравнение с публикуваните данни за подобни схеми на лечение без пертузумаб, висока степен на pCR е наблюдавана във всичките 3 рамена на лечение (вж. Таблица 5). Наблюдава се постоянен характер на резултатите независимо от използваната дефиниция на pCR. Степента на pCR е по-малка в подгрупата пациентки с тумори, положителни за хормонални рецептори (диапазон 46,2% до 50%), отколкото при пациентки с тумори, отрицателни за хормонални рецептори (диапазон 65% до 83,8%).

Степента на pCR е подобна при пациентки с операбилно и локално напреднало заболяване. Пациентките с възпалителен рак на гърдата са твърде малко, за да се направят категорични заключения.

Таблица 5 NEOSPHERE (WO20697) и TRYPHAENA (BO22280): Преглед на резултатите за ефикасност (Популация Intent to Treat)

	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
Показател	Трастузумаб + доцетаксел N=107	Пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел N=107	Пертузумаб + трастузумаб N=107	Пертузумаб + доцетаксел N=96	Пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел N=73	FEC → пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел N=75	Пертузумаб + TCH N=77
Степен на pCR в гърдата (ypT0/e) n (%) [95% CI] ¹	31 (29%) [20,6; 38,5]	49 (45,8%) [36,1; 55,7]	18 (16,8%) [10,3; 25,3]	23 (24,0%) [15,8; 33,7]	45 (61,6%) [49,5; 72,8]	43 (57,3%) [45,4; 68,7]	51 (66,2%) [54,6; 76,6]
Разлика в степен на pCR ² [95% CI] ³		+16,8% [3,5; 30,1]	-12,2% [-23,8; -0,5]	-21,8% [-35,1; -8,5]	NA	NA	NA
p-стойност (с кор. на Simes за CMH тест) ⁴		0,0141 (спрямо трастузумаб + доцетаксел)	0,0198 (спрямо трастузумаб + доцетаксел)	0,0030 (спрямо пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел)	NA	NA	NA
Степен на pCR в гърдата и лимфните възли (ypT0/e N0) n (%) [95% CI]	23 (21,5%) [14,1; 30,5]	42 (39,3%) [30,3; 49,2]	12 (11,2%) [5,9; 18,8]	17 (17,7%) [10,7; 26,8]	41 (56,2%) [44,1; 67,8]	41 (54,7%) [42,7; 66,2]	49 (63,6%) [51,9; 74,3]
ypT0 N0 n (%) [95% CI]	13 (12,1%) [6,6; 19,9]	35 (32,7%) [24; 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]
Клиничен отговор ⁵	79 (79,8%)	89 (88,1%)	69 (67,6%)	65 (71,4%)	67 (91,8%)	71 (94,7%)	69 (89,6%)

FEC: 5-флуороурацил, епирубидин, циклофосфамид; TCH: доцетаксел, карбоплатин и трастузумаб, CMH: Cochran–Mantel–Haenszel

1. 95% CI за биномиално разпределение при една извадка при използване на метода на Pearson-Clopper.
2. Лечението с пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел и пертузумаб + трастузумаб е сравнено с трастузумаб + доцетаксел, а лечението с пертузумаб + доцетаксел е сравнено с пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел.
3. Приблизително 95% CI за разликата на две честоти на отговор при използване на метода на Hauck-Anderson.
4. p-стойност от теста на Cochran-Mantel-Haenszel, с корекция за множественост по Simes.

5. Клиничният отговор представлява пациентки с най-добър общ отговор CR или PR по време на неоадювантния период (в първичната лезия на гърдата).

BERENICE (WO29217)

BERENICE е нерандомизирано, открито, многоцентрово, многонационално клинично изпитване фаза II, проведено при 401 пациенти с HER2-положителен локално авансирал, възпалителен или рак на гърдата в ранен стадий (с първични тумори с диаметър > 2cm или със заболяване с положителни лимфни възли).

Проучването BERENICE включва две успоредни групи пациенти. Пациентите, които се считат подходящи за неоадювантно лечение с трастузумаб плюс химиотерапия на основата на антрациклин/таксан, са разпределени преди операцията да получават една от следните две схеми на лечение:

- Кохорта А - 4 цикъла с доксорубин и циклофосфамид, прилагани на по-къси интервали, през две седмици, последвано от 4 цикъла с пертузумаб в комбинация с трастузумаб и паклитаксел.
- Кохорта В - 4 цикъла с FEC, последвано от 4 цикъла с пертузумаб в комбинация с трастузумаб и доцетаксел.

След операцията всички пациенти получават пертузумаб и трастузумаб интравенозно през 3 седмици до завършване на една година терапия.

Първичната крайна точка на клиничното изпитване BERENICE е безопасността по отношение на сърцето през неоадювантния период на клиничното изпитване. Първичната крайна точка безопасност по отношение на сърцето, т.е. честотата на ЛКД и ЛКФИ клас III/IV по NYHA намалява, което съответства на предишните данни в неоадювантни условия (вж. точка 4.4. и 4.8).

Адювантно лечение

Въз основа на данните от проучването APHINITY, в адювантни условия пациентите с HER2-положителен рак на гърдата в ранен стадий с висок риск от рецидив са определени като пациенти със заболяване с положителни лимфни възли или със заболяване, отрицателно за хормонални рецептори.

APHINITY (BO25126)

APHINITY е многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване фаза III, проведено при 4 804 пациенти с HER2-положителен рак на гърдата в ранен стадий, при които първичният тумор е ексцизиран преди рандомизирането. След това пациентите са рандомизирани да получават пертузумаб или плацебо в комбинация с адювантно приложение на трастузумаб и химиотерапия. Изследователите избират за отделните пациенти една от следните схеми на химиотерапия, базирана или не на антрациклини:

- 3 или 4 цикъла с FEC или 5-флуороурацил, доксорубин и циклофосфамид (FAC), последвано от 3 или 4 цикъла с доцетаксел или 12 цикъла с паклитаксел веднъж седмично
- 4 цикъла с AC или епирубин и циклофосфамид (EC), последвано от 3 или 4 цикъла с доцетаксел или 12 цикъла с паклитаксел веднъж седмично
- 6 цикъла с доцетаксел в комбинация с карбоплатин

Пертузумаб и трастузумаб са прилагани интравенозно (вж. точка 4.2) през 3 седмици, като се започва на Ден 1 от първия цикъл, съдържащ таксан, за общо 52 седмици (до 18 цикъла) или до рецидив, оттегляне на съгласието или токсичност, която не може да се овладее. Прилагани са стандартни дози 5-флуороурацил, епирубин, доксорубин, циклофосфамид, доцетаксел,

паклитаксел и карбоплатин. След завършване на химиотерапията пациентите получават лъчетерапия и/или хормонална терапия според местния клиничен стандарт.

Първичната крайна точка на проучването е преживяемост без инвазивно заболяване (invasive disease-free survival, IDFS), определена като времето от рандомизирането до първата проява на ипсилатерален локален или регионален инвазивен рецидив на рак на гърдата, далечен рецидив, контралатерален инвазивен рак на гърдата или смърт по всякаква причина. Вторичните крайни точки за ефикасност са IDFS, включително втори първичен рак извън гърдата, OS, DFS, интервал без рецидив (recurrence-free interval, RFI) и интервал без далечен рецидив (distant recurrence-free intervalDRFI).

Демографските данни са добре балансирани между двете рамена на лечение. Медианата на възрастта е 51 години и над 99% от пациентите са жени. Повечето пациенти имат положителни лимфни възли (63%) и/или заболяване, положително за хормонални рецептори (64%), и са от европейската раса (71%).

След медиана на проследяване 45,4 месеца проучването APHINITY показва 19% (HR = 0,81; 95% CI 0,66; 1,00, р-стойност 0,0446) намаление на риска от рецидив или смърт при пациентите, рандомизирани да получават пертузумаб в сравнение с пациентите, рандомизирани да получават плацебо.

Резултатите за ефикасност от клиничното изпитване APHINITY са обобщени в Таблица 6 и на Фигура 1.

Таблица 6 Резултати за обща ефикасност: популация Intent to Treat

	Пертузумаб + трастузумаб + химиотерапия N=2 400	Плацебо + трастузумаб + химиотерапия N=2 404
<i>Първична крайна точка</i>		
Преживяемост без инвазивно заболяване (IDFS)		
Брой (%) пациенти със събитие	171 (7,1%)	210 (8,7%)
HR [95% CI]	0,81 [0,66; 1,00]	
р-стойност (Log-Rank тест, стратифициран ¹)	0,0446	
3-годишна честота без събития ² [95% CI]	94,1 [93,1; 95]	93,2 [92,2; 94,3]
<i>Вторични крайни точки¹</i>		
IDFS, включително втори първичен рак извън гърдата		
Брой (%) пациенти със събитие	189 (7,9%)	230 (9,6%)
HR [95% CI]	0,82 [0,68; 0,99]	
р-стойност (Log-Rank тест, стратифициран ¹)	0,0430	
3-годишна честота без събития ² [95% CI]	93,5 [92,5; 94,5]	92,5 [91,4; 93,6]
Преживяемост без заболяване (DFS)		
Брой (%) пациенти със събитие	192 (8%)	236 (9,8%)
HR [95% CI]	0,81 [0,67; 0,98]	
р-стойност (Log-Rank тест, стратифициран ¹)	0,0327	
3-годишна честота без събития ² [95% CI]	93,4 [92,4; 94,4]	92,3 [91,2; 93,4]
Обща преживяемост (OS)³		
Брой (%) пациенти със събитие	80 (3,3%)	89 (3,7%)
HR [95% CI]	0,89 [0,66; 1,21]	
р-стойност (Log-Rank тест, стратифициран ¹)	0,4673	
3-годишна честота без събития ² [95% CI]	97,7 [97; 98,3]	97,7 [97,1; 98,3]

Ключ към съкращенията (Таблица 6): HR: Коефициент на риска; CI: Доверителен интервал

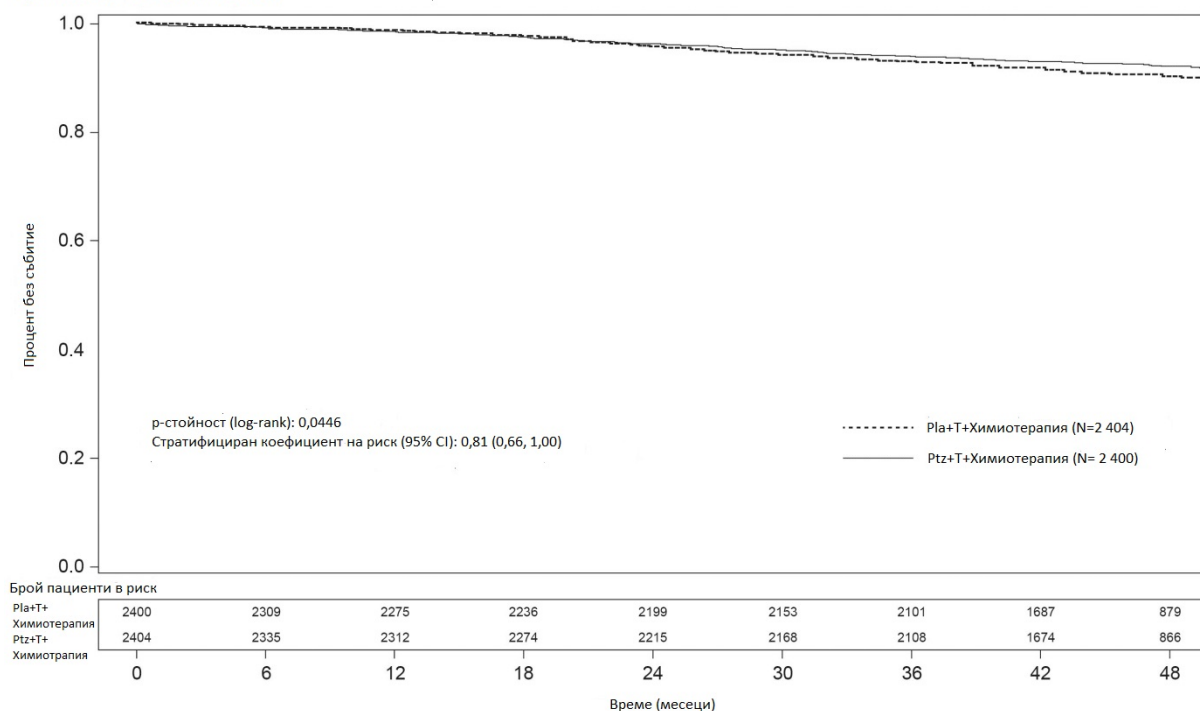
1. Всички анализи, стратифицирани по нодален статус, версия на протокола, статус на хормоналните рецептори, определен от централна лаборатория и схема на адювантна химиотерапия.

2. 3-годишна честота без събития, получена от изчисления по Kaplan-Meier.

3. Данни от първия междинен анализ.

Фигура 1 Криви на Kaplan-Meier на преживяемостта без инвазивно заболяване

Графика по Kaplan-Meier за времето до първо IDFS събитие (месеци) по схема на лечение, ITT популация
Протокол: BIG 4-11/BO25126/TOC4939G



IDFS= преживяемост без инвазивно заболяване; CI= доверителен интервал; Pla= плацебо; Ptz= пертузумаб ; T= трастузумаб.

Оценката за IDFS на 4-та година е 92,3% в групата, лекувана с пертузумаб, спрямо 90,6% в групата на плацебо. Към момента на оценката медианата на проследяване е 45,4 месеца.

Резултати от анализа по подгрупи

По времето на първичния анализ ползите от пертузумаб са по-осезаеми в подгрупите пациенти с висок риск от рецидив: пациенти със заболяване с положителни лимфни възли или заболяване, отрицателно за хормонални рецептори (вж. Таблица 7).

Таблица 7 Резултати за ефикасност по подгрупи по нодален статус и статус на хормоналните рецептори¹

Популация	Брой събития IDFS /Общо N (%)		Нестратифициран HR (95% CI)
	Пертузумаб + трастузумаб + химиотерапия	Плацебо + трастузумаб + химиотерапия	
Нодален статус			
Положителен	139/1 503 (9,2%)	181/1 502 (12,1%)	0,77 (0,62; 0,96)
Отрицателен	32/897 (3,6%)	29/902 (3,2%)	1,13 (0,68; 1,86)
Статус на хормоналните рецептори			
Отрицателен	71/864 (8,2%)	91/858 (10,6%)	0,76 (0,56; 1,04)
Положителен	100/1 536 (6,5%)	119/1 546 (7,7%)	0,86 (0,66; 1,13)

¹ Предварително уточнен анализ по подгрупи без корекция за множество сравнения, поради това резултатите се считат за описателни.

Оценката на честота на IDFS в подгрупата с положителни лимфни възли е 92,0% спрямо 90,2% след 3 години и 89,9% спрямо 86,7% след 4 години съответно при пациентите, лекувани с пертузумаб, спрямо пациентите на плацебо. В подгрупата с отрицателни лимфни възли оценката на честота на IDFS е 97,5% спрямо 98,4% след 3 години и 96,2% спрямо 96,7% след 4 години съответно при пациентите, лекувани с пертузумаб, спрямо пациентите на плацебо. В подгрупата, отрицателна за хормонални рецептори, оценката на честота на IDFS е 92,8% спрямо 91,2% след 3 години и 91% спрямо 88,7% след 4 години съответно при пациентите, лекувани с пертузумаб, спрямо пациентите на плацебо. В подгрупата, положителна за хормонални рецептори, оценката на честота на IDFS е 94,8% спрямо 94,4% след 3 години и 93% спрямо 91,6% след 4 години съответно при пациентите, лекувани с пертузумаб, спрямо пациентите на плацебо.

Резултати, съобщени от пациентите (Patient reported outcomes, PRO)

Вторичните крайни точки включват оценка на съобщени от пациента общ здравен статус, физическа функция и изпълнение на ежедневните дейности и симптомите при лечение, при използване на въпросниците EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-BR23. При анализите на резултатите, съобщени от пациента, разлика от 10 точки се счита за клинично значима.

Физическата функция, общият здравен статус и скоростите за диария на пациентите показват клинично значима промяна по време на химиотерапията в двете рамена на лечение. По това време средното намаление спрямо изходното ниво на физикалната функция е -10,7 (95% CI -11,4; -10) в рамото с пертузумаб и -10,6 (95% CI -11,4; -9,9) в рамото на плацебо; общият здравен статус е -11,2 (95% CI -12,2; -10,2) в рамото с пертузумаб и -10,2 (95% CI -11,1; -9,2) в рамото на плацебо. Промяната в симптомите на диария се увеличава до +22,3 (95% CI 21; 23,6) в рамото с пертузумаб спрямо +9,2 (95% CI 8,2; 10,2) в рамото на плацебо.

След това скоростите за физическата функция и общ здравен статус в двете рамена се връщат до изходните нива по време на таргетното лечение. Симптомите на диария се връщат до изходното ниво след HER2 таргетната терапия в рамото с пертузумаб. Добавянето на пертузумаб към трастузумаб плюс химиотерапия не повлиява общото изпълнение на ежедневните дейности на пациентите в хода на проучването.

Метастатичен рак на гърдата

Пертузумаб в комбинация с трастузумаб и доцетаксел

CLEOPATRA (WO20698) е многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване фаза III, проведено при 808 пациенти с HER2-положителен метастатичен или локално рецидивиращ неоперабилен рак на гърдата. Пациентите с клинично значими сърдечни рискови фактори не са включвани (вж. точка 4.4). Поради изключването на пациенти с метастази в мозъка липсват данни за активността на пертузумаб върху такива метастази. Има много ограничени данни при пациенти с нерезектабилно локално рецидивиращо заболяване. Пациентите са рандомизирани 1:1 да получават плацебо+трастузумаб+ доцетаксел или пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел.

Пертузумаб и трастузумаб са прилагани в обичайните дози при 3-седмична схема на лечение. Пациентите са лекувани с пертузумаб и трастузумаб до прогресия на заболяването, оттегляне на съгласието или токсичност, която не може да се овладее. Доцетаксел е прилаган с начална доза 75 mg/m² като интравенозна инфузия през три седмици в продължение на най-малко 6 цикъла. Дозата на доцетаксел може да се повиши до 100 mg/m² по преценка на изследователя, ако началната доза се понася добре.

Първичната крайна точка на проучването е преживяемост без прогресия PFS, оценена от независима комисия за преглед (independent review facility, IRF) и определена като времето от датата на рандомизиране до датата на прогресия на заболяването или смърт (по всякаква причина), ако смъртта е настъпила в рамките на 18 седмици от последната оценка на тумора. Вторичните крайни точки за ефикасност са OS, PFS (оценена от изследователя), степен на обективно повлияване (objective response rate, ORR), продължителност на отговора и време до прогресия на симптомите според въпросника FACT B Quality of Life.

Приблизително половината от пациентите във всяка група на лечение имат заболяване, положително за хормонални рецептори (определено като положително за ER и/или за PgR), и приблизително половината от пациентите във всяка група на лечение са получили предходна адювантна или неoadювантна терапия. Повечето от тези пациенти са получили предходна терапия с антрациклин и 11% от всички пациенти са получили преди това трастузумаб. Общо 43% от пациентите в двете групи на лечение са преминали преди това лъчетерапия. Медианата на ЛКФИ при пациентите на изходно ниво е 65% (диапазон 50% – 88%) в двете групи.

Резултатите за ефикасност от проучването CLEOPATRA са обобщени в Таблица 8. Статистически значимо подобрение на PFS, оценена от IRF, е демонстрирано в групата, лекувана с пертузумаб, в сравнение с групата на плацебо. Резултатите за PFS, оценена от изследователя, са подобни на наблюдаваните за PFS, оценена от IRF.

Таблица 8 Резюме на данните за ефикасност от проучването CLEOPATRA

Показател	Плацебо+ трастузумаб + доцетаксел n=406	Пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел n=402	HR (95% CI)	p-стойност
Преживяемост без прогресия (независим преглед) – първична крайна точка*				
Бр. пациенти със събитие	242 (59%)	191 (47,5%)	0,62	<0,0001
Медиана на броя на месеците	12,4	18,5	[0,51;0,75]	
Обща преживяемост - вторична крайна точка**				
Бр. пациенти със събитие	221 (54,4%)	168 (41,8%)	0,68	0,0002
Медиана на броя на месеците	40,8	56,5	[0,56;0,84]	
Степен на обективно повлияване (ORR)[^] - вторична крайна точка				
Бр. пациенти с измеримо заболяване	336	343	Разлика в	0,0011
Респондери***	233 (69,3%)	275 (80,2%)	ORR:	
95% CI за ORR	[64,1; 74,2]	[75,6; 84,3]	10,8%	
Пълен отговор (CR)	14 (4,2%)	19 (5,5%)	[4,2; 17,5]	
Частичен отговор (PR)	219 (65,2%)	256 (74,6%)		
Стабилно заболяване (SD)	70 (20,8%)	50 (14,6%)		
Прогресиращо заболяване (PD)	28 (8,3%)	13 (3,8%)		
Продължителност на отговора †[^]				
n=	233	275		
Медиана седмици	54,1	87,6		
95% CI за медианата	[46;64]	[71;106]		

* Първичен анализ на преживяемостта без прогресия, дата на заключване на данните 13 май 2011 г.

** Окончателна обща преживяемост, определена от настъпили събития, дата на заключване на данните 11 февруари 2014 г.

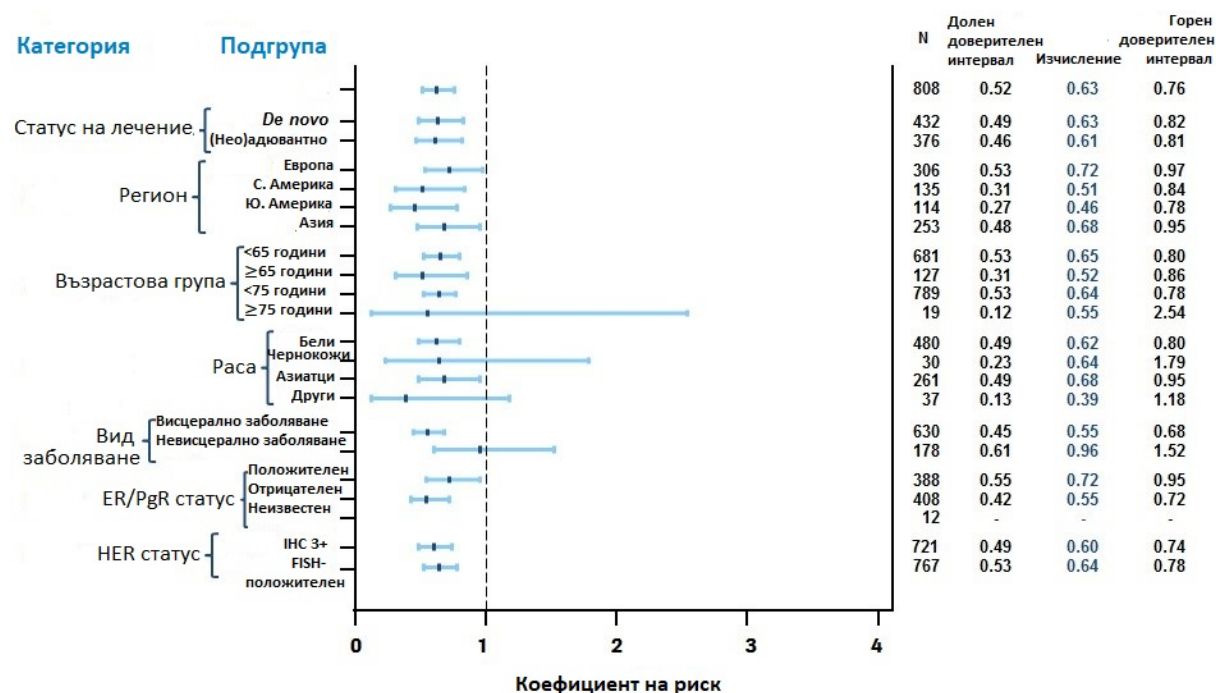
*** Пациенти с най-добър общ отговор с потвърден CR или PR от RECIST.

† Оценена при пациентите с най-добър общ отговор с CR или PR.

[^] Степента на обективно повлияване и продължителността на отговора се основават на оценката на тумора от IRF.

Съпоставими резултати са наблюдавани между предварително определените подгрупи пациенти, включително при подгрупите въз основа на стратификационни фактори по географски регион и предходна адювантна/неoadювантна терапия или de novo метастатичен рак на гърдата (вж. Фигура 2). Post hoc експлораторен анализ показва, че при пациентите, които са получавали преди това трастузумаб (n=88), коефициентът на риск за PFS, оценена от IRF, е 0,62 (95% CI 0,35; 1,07), в сравнение с 0,60 (95% CI 0,43; 0,83) при пациентите, получавали предходна терапия, която не включва трастузумаб (n=288).

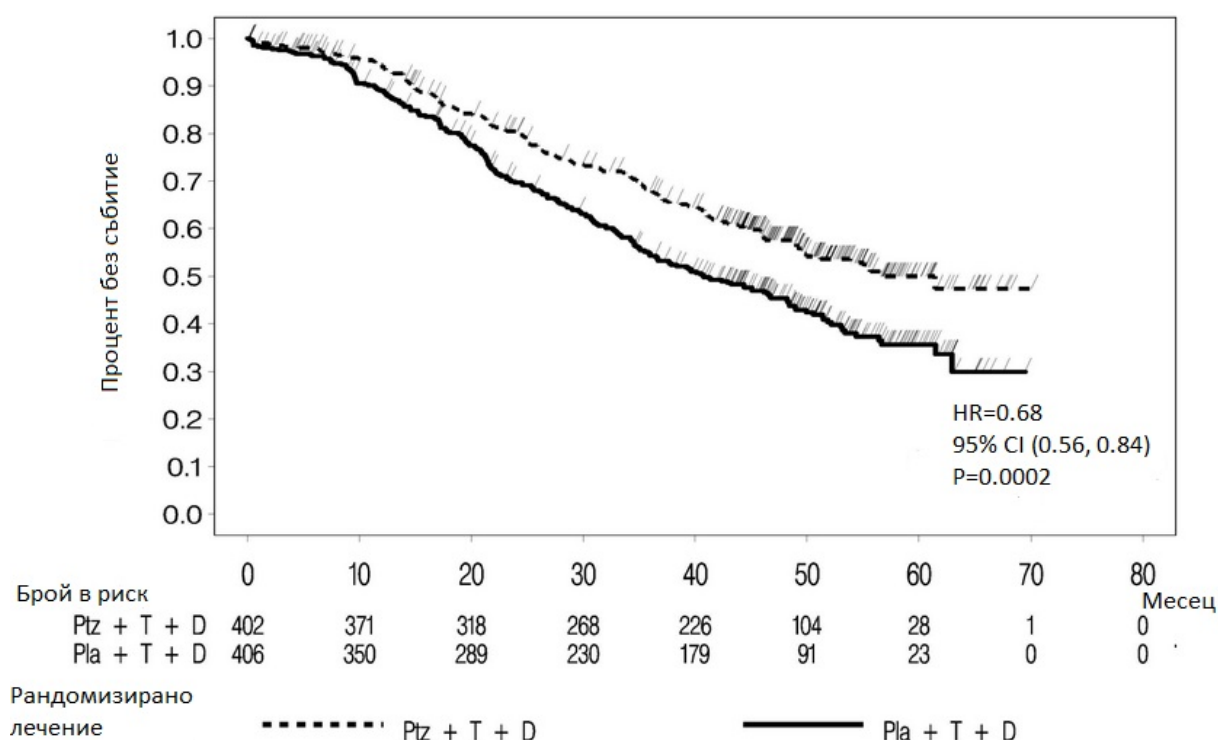
Фигура 2 PFS, оценена от IRF, по подгрупи пациенти



Окончателният анализ на OS, определен от настъпили събития, е направен след смъртта на 389 пациенти (221 в групата на плацебо, и 168 в групата, лекувана с пертузумаб). Запазва се статистически значимата полза по отношение на OS в полза на групата, лекувана с пертузумаб, наблюдавана преди това при междинен анализ на OS (направен една година след първичния анализ), ($HR = 0,68$; $p = 0,0002$ log-rank тест). Медианата на времето до настъпване на смърт е 40,8 месеца в групата на плацебо, и 56,5 месеца в групата, лекувана с пертузумаб (вж. Таблица 8, Фигура 3).

Описателен анализ на OS, направен в края на проучването, когато 515 пациенти са починали (280 в групата на плацебо, и 235 в групата, лекувана с пертузумаб), показва, че статистически значимата полза по отношение на OS в групата, лекувана с пертузумаб, се поддържа във времето след медиана на проследяване 99 месеца ($HR = 0,69$; $p < 0,0001$ log-rank тест; медиана на времето до настъпване на смърт 40,8 месеца [групата на плацебо] спрямо 57,1 месеца [групата, лекувана с пертузумаб]). Ориентировъчните изчисления на преживяемостта след 8 години са 37% в групата, лекувана с пертузумаб, и 23% в групата на плацебо.

Фигура 3 Криви на Kaplan-Meier на общата преживяемост, определена от настъпили събития



HR= коефициент на риска; CI= доверителен интервал; Pla= плацебо; Ptz= пертузумаб ; T= трастузумаб; D= доцетаксел.

Не се установяват статистически значими разлики между двете групи на лечение по отношение на качеството на живот, свързано със здравето, оценено чрез скорвете по FACT-B TOI-PFB.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Phesgo във всички подгрупи на педиатричната популация при рак на гърдата (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

ФК резултати за първичната крайна точка C_{trough} на пертузумаб в Цикъл 7 (т.е. преди приложението в Цикъл 8) показват не по-малка ефикасност на пертузумаб във Phesgo (средна геометрична стойност 88,7 µg/ml) в сравнение с интравенозен пертузумаб (средна геометрична стойност 72,4 µg/ml) със средно геометрично съотношение 1,22 (90% CI: 1,14-1,33). Долната граница на двустранния 90% доверителен интервал за средното геометрично съотношение на пертузумаб във Phesgo и интравенозен пертузумаб е 1,14, т.е. по-голяма от предварително определената граница 0,8.

ФК резултати за вторичната крайна точка, C_{trough} на трастузумаб в Цикъл 7 (т.е. преди приложението в Цикъл 8) показват не по-малка ефикасност на трастузумаб във Phesgo (средна геометрична стойност 57,5 µg/ml) в сравнение с интравенозния трастузумаб (средна геометрична стойност 43,2 µg/ml) със средно геометрично съотношение 1,33 (90% CI: 1,24-1,43).

Абсорбция

Медианата на максималната серумна концентрация ($C_{\max}$) на пертузумаб във Phesgo и времето до достигане на максималната концентрация ($T_{\max}$) са съответно 157 $\mu\text{g/ml}$ и 3,82 дни. Въз основа на популационен ФК анализ абсолютната бионаличност е 0,712 и скоростната константа на абсорбция при реакция от първи порядък (K_a) е 0,348 (1/ден).

Медианата на $C_{\max}$ на трастузумаб във Phesgo и $T_{\max}$ са съответно 114 $\mu\text{g/ml}$ и 3,84 дни. Въз основа на популационен ФК анализ абсолютната бионаличност е 0,771 и K_a е 0,404 (1/ден).

Разпределение

Въз основа на популационен ФК анализ обемът на разпределение в централния компартимент (V_c) на пертузумаб във Phesgo при обичайния пациент е 2,77 литра.

Въз основа на популационен ФК анализ обемът на разпределение във V_c след подкожно приложен трастузумаб при обичайния пациент е 2,91 литра.

Биотрансформация

Метаболизмът на Phesgo не е проучван директно. Антителата се очистват главно чрез катаболизъм.

Елиминиране

Въз основа на популационен ФК анализ клирънсът на пертузумаб във Phesgo е 0,163 л/ден, а елиминационният полуживот ($t_{1/2}$) е приблизително 24,3 дни.

Въз основа на популационен ФК анализ клирънсът на трастузумаб във Phesgo е 0,111 л/ден. Изчислено е, че трастузумаб достига концентрации $< 1 \mu\text{g/ml}$ (приблизително 3% от популационно прогнозираната $C_{\min,ss}$ или около 97% се отмива) при най-малко 95% от пациентите 7 месеца след последната доза.

Пациенти в старческа възраст

Не са провеждани проучвания за изследване на фармакокинетиката на Phesgo при пациенти в старческа възраст.

При популационни ФК анализи на пертузумаб във Phesgo и на интравенозен пертузумаб не е установено значимо повлияване на ФК на пертузумаб от възрастта.

При популационни ФК анализи на подкожно или интравенозно приложен трастузумаб е установено, че възрастта няма ефект върху фармакокинетиката на трастузумаб.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани проучвания за изследване на фармакокинетиката на Phesgo при пациенти с бъбречно увреждане.

Въз основа на популационни ФК анализи на пертузумаб във Phesgo и интравенозен пертузумаб е установено, че бъбречното увреждане не повлиява експозицията на пертузумаб. В популационните ФК анализи обаче са включени само ограничени данни от пациенти с тежко бъбречно увреждане.

В популационен ФК анализ на подкожно и интравенозно приложен трастузумаб е установено, че бъбречното увреждане няма ефект върху фармакокинетиката на трастузумаб.

Чернодробно увреждане

Не е провеждано официално ФК проучване при пациенти с чернодробно увреждане. Популационните ФК анализи на пертузумаб във Phesgo показват, че лекото чернодробно увреждане не повлиява експозицията на пертузумаб. Данните от пациенти с леко чернодробно увреждане, включени в популационните ФК анализи, обаче са ограничени. Молекули IgG1 като пертузумаб и трастузумаб се катаболизират от широкоразпространени протеолитични ензими, които не са ограничени само в чернодробна тъкан. Поради това, вероятността промените в чернодробната функция да имат ефект върху елиминирането на пертузумаб и трастузумаб е малка.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани специални проучвания с комбинацията на подкожен пертузумаб, трастузумаб и ворхиалуронидаза алфа.

Пертузумаб

Не са провеждани специфични проучвания на фертилитета при животни за оценка на ефекта на пертузумаб. Не може да се направи категорично заключение относно вредните ефекти върху мъжките репродуктивни органи при дългоопашати макаци от проучванията за токсичност при многократно прилагане.

Проведени са проучвания за репродуктивна токсичност при бременни дългоопашати макаци (от гестационен ден (GD) 19 до GD 50) с начални дози от 30 до 150 mg/kg, последвани от дози от 10 до 100 mg/kg през две седмици. Тези дозови нива водят до клинично значима експозиция от 2,5 до 20 пъти по-голяма от препоръчителната подкожна доза при хора въз основа на C_{max} . Интравенозното приложение на пертузумаб от GD19 до GD50 (период на органогенеза) е ембриотоксично, с дозозависимо повишение на ембриофеталната смъртност между GD25 до GD70. Честотата на ембриофетална загуба е 33, 50 и 85% при бременни женски маймуни, третирани през две седмици с дози пертузумаб съответно 10, 30 и 100 mg/kg (4- до 35-кратно по-голяма от препоръчителната доза при хора въз основа на C_{max}). При цезарово сечение на GD100 се установява олигохидрамнион, намаление на относителното тегло на белите дробове и бъбреците, и микроскопски данни за бъбречна хипоплазия, съответстваща на забавено развитие на бъбреците, във всички дозови групи с пертузумаб. Освен това в съответствие с нарушението на феталния растеж, вторично като следствие на олигохидрамниона, се установяват и белодробна хипоплазия (1 от 6 в групата с 30 mg/kg и 1 от 2 в групата със 100 mg/kg), дефекти на камерната преграда (1 от 6 в групата с 30 mg/kg), тънка камерна стена (1 от 2 в групата със 100 mg/kg) и незначителни скелетни дефекти (външни - 3 от 6 в групата с 30 mg/kg). Съобщава се експозиция на пертузумаб в потомството при всички третирани групи с нива от 29% до 40% от майчините серумни нива на GD100.

Подкожното (250 mg/kg/седмица за 4 седмици) и интравенозното приложение (до 150 mg/kg седмично до 26 седмици) на пертузумаб се понася добре при дългоопашати макаци (свързващи видове) с изключение на получаването на диария. При интравенозно приложение на пертузумаб в дози от 15 mg/kg и по-високи се наблюдава интермитентна лека диария, свързана с третирането. В една подгрупа маймуни многократното прилагане (26 дози веднъж седмично) води до епизоди на тежка секреторна диария. Диарията е овладяна (с изключение на евтаназия при едно животно, 50 mg/kg/доза) с поддържащи грижи, включващи интравенозна заместителна терапия с течности.

Трастузумаб

Репродуктивни проучвания са проведени при дългоопашати макаци при интравенозен път на въвеждане в дози до 16 пъти над поддържащата доза трастузумаб при хора във Phesgo в лекарствената форма, съдържаща 600 mg, и не показват данни за увреден фертилитет или вреда за плода. Наблюдавано е преминаване на трастузумаб през плацентата по време на

ранния (дни 20-50 от гестацията) и късния (дни 120-150 от гестацията) период от феталното развитие.

Няма данни за остра токсичност или токсичност при многократно прилагане в проучвания до 6 месеца, или за репродуктивна токсичност по отношение на тератологията, токсичност за женския фертилитет или късна гестационна токсичност/проучвания на преминаването през плацентата. Трастузумаб не е генотоксичен. Данните от проучване на трехалоза, основно помощно вещество, не показват токсичност.

Не са провеждани дългосрочни проучвания при животни за установяване на канцерогенен потенциал на трастузумаб или за определяне на ефектите му върху мъжкия фертилитет.

Проучване, проведено при дългоопашати макаци в период на лактация с приложение на интравенозен трастузумаб до 16 пъти над поддържащата доза при хора, 600 mg трастузумаб във Phesgo, показва, че трастузумаб се секретира в млякото след раждането. Експозицията на трастузумаб *in utero* и наличието на трастузумаб в серума на кърмените малки не са свързани с вредни ефекти върху техния растеж или развитие от раждането до 1-месечна възраст.

Хиалуронидаза

Хиалуронидазата се намира в повечето тъкани на човешкото тяло. Неклиничните данни по отношение на рекомбинантна човешка хиалуронидаза не показват особен риск за хора, въз основа на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане, включително крайните точки при фармакологичните проучвания за безопасност. Проучванията за репродуктивна токсичност с ворхиалуронидаза алфа показват ембриофетална токсичност при мишки при висока системна експозиция, но не показват тератогенен потенциал.

Проучване с единична доза при зайци и 13-седмично проучване за токсичност при многократно прилагане при дългоопашати макаци са проведени с трастузумаб за подкожно приложение. Проучването при зайци е проведено специално, за да се изследва локалната поносимост. 13-седмичното проучване е проведено, за да се потвърди, че преминаването към подкожен път на въвеждане и използването на помощното вещество ворхиалуронидаза алфа няма ефект върху характеристиките на безопасност на трастузумаб. Трастузумаб за подкожно приложение се понася добре при локално и системно приложение.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ворхиалуронидаза алфа
L-хистидин
L-хистидин хидрохлорид монохидрат
 α,α -трехалоза дихидрат
Захароза
L-метионин
Полисорбат 20 (E432)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Phesgo е готов за употреба разтвор, който не трябва да се смесва или разрежда с други продукти.

6.3 Срок на годност

18 месеца.

След прехвърляне от флакона в спринцовката лекарственият продукт е физически и химически стабилен в продължение на 28 дни при 2°C-8°C, защитен от светлина, и в продължение на 24 часа (кумулятивно време във флакона и спринцовката) при стайна температура (максимум 30°C) при разсеяна дневна светлина.

Тъй като Phesgo не съдържа антимикробни консерванти, от микробиологична гледна точка лекарственият продукт трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето за съхранение и условията в периода на използване са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако подготовката на спринцовката не е извършена при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във външната картонена кутия, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след отваряне на лекарствения продукт вижте точки 6.3 и 6.6.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Phesgo 600 mg/600 mg инжекционен разтвор

Опаковка с един флакон от 15 ml от боросиликатно стъкло тип I с гумена запушалка, ламинирана с флуорирана смола, съдържаща 10 ml разтвор с 600 mg пертузумаб и 600 mg трастузумаб.

Запушалката е запечатана с алуминиева обкатка и покрита с оранжево пластмасово отчупващо се капаче.

Phesgo 1 200 mg/600 mg инжекционен разтвор

Опаковка с един флакон от 20 ml от боросиликатно стъкло тип I с гумена запушалка, ламинирана с флуорирана смола, съдържаща 15 ml разтвор с 1 200 mg пертузумаб и 600 mg трастузумаб.

Запушалката е запечатана с алуминиева обкатка и покрита със зелено пластмасово отчупващо се капаче.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Преди приложение Phesgo трябва да се провери визуално, така че да е сигурно, че няма присъствие на видими частици и промяна на цвета. Ако се наблюдават частици или промяна на цвета, флаконът трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

Флаконът не трябва да се разклаща.

За изтегляне на Phesgo разтвор от флакона и за подкожно инжектиране са необходими спринцовка, игла за прехвърляне и инжекционна игла. Phesgo може да се инжектира с игла за подкожни инжекции с размер между 25G-27G и дължина между 3/8"(10 mm)-5/8"(16 mm). Phesgo е съвместим с неръждаема стомана, полипропилен, поликарбонат, полиетилен, полиуретан, поливинил хлорид и флуориран етилен полипропилен.

Тъй като Phesgo не съдържа антимикробен консервант, от микробиологична гледна точка лекарственият продукт трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно,

приготвянето трябва да се извърши при контролирани и валидирани асептични условия. Препоръчва се след прехвърляне на разтвора в спринцовката иглата за изтегляне да се замени с капачката на спринцовката, за да се избегне засъхване на разтвора в спринцовката и да не се компрометира качеството на лекарствения продукт. Залепете върху спринцовката отлепващия се стикер. Иглата за подкожни инжекции трябва да се прикрепя към спринцовката непосредствено преди приложението, последвано от коригиране на обема до 15 ml, ако се използва Phesgo 1 200 mg/600 mg, или до 10 ml, ако се използва Phesgo 600 mg/600 mg.

Phesgo е само за еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1497/001 (1 200 mg/600 mg)
EU/1/20/1497/002 (600 mg/600 mg)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 декември 2020 г.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активните вещества

Пертузумаб

Genentech, Inc.
1 Antibody Way
Oceanside, CA 92056-5701
САЩ

Трастузумаб

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Германия

Roche Singapore Technical Operations Pte. Ltd.
10 Tuas Bay Link
637394 Singapore
Сингапур

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Phesgo 600 mg/600 mg инжекционен разтвор
пертузумаб/трастузумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон съдържа 600 mg пертузумаб и 600 mg трастузумаб в 10 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Ворхиалуронидаза алфа
L-хистидин
L-хистидин хидрохлорид монохидрат
α,α-трехалоза дихидрат
захароза
полисорбат 20
L-метионин
вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
600 mg/600 mg в 10 ml
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за подкожно приложение
Да не се разклаща
Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник

Да не се замразява

Съхранявайте флакона във външната картонена кутия, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1497/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN

NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Phesgo 600 mg/600 mg инжекционен разтвор

пертузумаб/трастузумаб

Само за подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

600 mg/600 mg в 10 ml

6. ДРУГО

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Phesgo 1 200 mg/600 mg инжекционен разтвор
пертузумаб/трастузумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон съдържа 1 200 mg пертузумаб и 600 mg трастузумаб в 15 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Ворхиалуронидаза алфа
L-хистидин
L-хистидин хидрохлорид монохидрат
α,α-трехалоза дихидрат
захароза
полисорбат 20
L-метионин
вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 200 mg/600 mg в 15 ml
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за подкожно приложение
Да не се разклаща
Преди употреба прочетете листовката

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник

Да не се замразява

Съхранявайте флакона във външната картонена кутия, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1497/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Phesgo 1 200 mg/600 mg инжекционен разтвор
пертузумаб/трастузумаб
Само за подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 200 mg/600 mg в 15 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Phesgo 600 mg/600 mg инжекционен разтвор **Phesgo 1200 mg/600 mg инжекционен разтвор** пертузумаб/трастузумаб (pertuzumab/trastuzumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви се приложи това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Phesgo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Phesgo
3. Как ще Ви се прилага Phesgo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да се съхранява Phesgo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Phesgo и за какво се използва

Phesgo е лекарство за рак, което съдържа две активни вещества: пертузумаб и трастузумаб.

- Пертузумаб и трастузумаб са моноклонални антитела. Те са създадени така, че да се прикрепят към специфична мишена върху клетките, наречена „човешки епидермален растежен фактор 2“ (HER2).
- HER2 се намира в големи количества на повърхността на някои ракови клетки и стимулира техния растеж.
- Като се прикрепят към HER2 върху раковите клетки, пертузумаб и трастузумаб забавят растежа им или ги унищожават.

Phesgo се предлага в две различни концентрации на активните вещества. Вижте точка 6 за повече информация.

Phesgo се използва за лечение на възрастни пациенти с рак на гърдата, който е от типа „HER2-положителен“ – Вашият лекар ще изследва това. Phesgo може да се използва, когато:

- ракът се е разпространил в други части на тялото, като напр. белите дробове или черния дроб (метастазирал е), или е възникнал отново в гърдата и в областта около гърдата, но не може да се оперира и не е прилагано друго лечение с противоракови лекарства (химиотерапия) или други лекарства, предназначени да се прикрепят към HER2.
- ракът не се е разпространил в други части на тялото и лечението ще се приложи или преди да се извърши операция (неoadjuвантна терапия) или след операция (адjuвантна терапия).

Като част от Вашето лечение с Phesgo ще получавате също и други лекарства, наречени химиотерапия. Информация за тези лекарства е дадена в отделни листовки. Попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра за информация относно тези други лекарства.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Phesgo

Не трябва да Ви се прилага Phesgo

- ако сте алергични към пертузумаб, трастузумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви се приложи Phesgo.

Предупреждения и предпазни мерки

Проблеми със сърцето

Лечението с Phesgo може да засегне сърцето. Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви се приложи Phesgo, ако:

- някога сте имали проблеми със сърцето (като напр. сърдечна недостатъчност, лечение за сериозно нарушение на сърдечния ритъм, неконтролирано високо кръвно налягане, скорошен инфаркт). Преди и по време на лечението с Phesgo Вашият лекар ще направи изследвания, за да провери дали сърцето Ви работи добре.
- някога сте имали проблеми със сърцето по време на предишно лечение с лекарство, съдържащо трастузумаб.
- някога сте лекувани с лекарство за химиотерапия от класа лекарства за рак, наречени антрациклини, напр. доксорубицин или епирубицин – тези лекарства може да увредят сърдечния мускул и да повишат риска от проблеми със сърцето при лечение с Phesgo.
- някога Ви е прилагана лъчетерапия в областта на гръдния кош, тъй като тя може да повиши риска от проблеми със сърцето.

Ако нещо от горните се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи Phesgo. Вижте точка 4 „Сериозни нежелани реакции“ за повече подробности относно признаците на проблеми със сърцето, за които трябва да внимавате.

Реакции към инжекцията

Възможно е да се появи реакция към инжекцията. Това е вид алергична реакция и тя може да бъде тежка.

Ако получите някаква сериозна реакция, Вашият лекар може да спре лечението с Phesgo. Вижте точка 4 „Сериозни нежелани реакции“ за повече информация относно реакциите, свързани с инжектирането, за които трябва да внимавате по време на инжекцията и след това.

Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви наблюдават за поява на нежелани реакции по време на инжектирането и в продължение на:

- 30 минути след първата инжекция на Phesgo.
- 15 минути след последващите инжекции на Phesgo.

Ако получите някаква сериозна реакция, Вашият лекар може да спре лечението с Phesgo.

Ниски нива на бели кръвни клетки и повишена температура (фебрилна неутропения)

Когато Phesgo се прилага с химиотерапия, броят на белите кръвни клетки може да спадне и може да Ви се повиши температурата. Ако имате възпаление на храносмилателния тракт (напр. язви в устата или диария), вероятността да получите тази нежелана реакция може да бъде по-голяма. Ако повишената температура продължи няколко дни, това може да е признак на влошаване на Вашето състояние и трябва да се свържете с Вашия лекар.

Диария

Лечението с Phesgo може да предизвика тежка диария. Пациентите над 65-годишна възраст имат по-висок риск от диария в сравнение с по-младите от 65 години пациенти. Ако получите тежка диария по време на лечение на рак, Вашият лекар може да Ви даде лекарства за овладяване на диарията. Вашият лекар може също да спре лечението Ви с Phesgo до овладяване на диарията.

Деца и юноши

Phesgo не трябва да се прилага при пациенти под 18-годишна възраст, защото липсва информация относно неговото действие в тази възрастова група.

Пациенти в старческа възраст над 65 години

При пациентите на възраст над 65 години има по-голяма вероятност да се получат нежелани реакции като намален апетит, намаление на броя на червените кръвни клетки, намаляване на телото, умора, загуба или промяна на вкуса, слабост, изтръпване или усещане на бодежи, засягащи предимно стъпалата и краката, и диария в сравнение с пациентите по-млади от 65 години.

Други лекарства и Phesgo

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност, кърмене и контрацепция

Преди започване на лечението, трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност. Те ще обсъдят с Вас ползите и рисковете за Вас и Вашето бебе от приема на Phesgo по време на бременност.

- Кажете веднага на Вашия лекар, ако забременеете по време на лечението с Phesgo или през периода от 7 месеца след спиране на лечението. Phesgo може да увреди нероденото бебе. Трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечението с Phesgo и в продължение на 7 месеца след спиране на лечението.
- Попитайте Вашия лекар дали може да кърмите по време на или след лечението с Phesgo.

Шофиране и работа с машини

Phesgo може да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини. Ако по време на лечение получите симптоми, като напр. замаяност, студени тръпки, повишена температура, реакция към инжекцията или алергични реакции, описани в точка 4, не трябва да шофирате и да работите с машини до изчезването на тези симптоми.

Phesgo съдържа натрий

Phesgo съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Phesgo съдържа полисорбат 20 (Е 432)

Phesgo съдържа полисорбат 20. Всеки флакон с 15 ml разтвор съдържа 6 mg полисорбат 20. Всеки флакон с 10 ml разтвор съдържа 4 mg полисорбат 20. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Уведомете Вашия лекар, ако имате известни алергии.

3. Как ще Ви се прилага Phesgo

Phesgo ще Ви се прилага от лекар или медицинска сестра като инжекция под кожата (подкожна инжекция). Лечението ще започне в болница или клиника. Ако понасяте лечението, Вашият лекар ще реши дали може да получавате Phesgo извън болницата или клиниката, например вкъщи.

- Инжекциите ще се прилагат на всеки три седмици.
- Първо ще Ви инжектират в едното бедро, а след това в другото. Следващите инжекции също ще Ви се прилагат първо в едното бедро, а след това в другото.
- Вашият лекар или медицинска сестра ще направят така че всяка инжекция да се постави на ново място (най-малко на 2,5 cm отстояние от мястото на предишната инжекция), където кожата не е зачервена, насинена, болезнена или втвърдена.
- За други лекарства трябва да се използват различни от тези места на инжектиране.

Начало на лечението (натоварваща доза)

- Phesgo 1 200 mg/600 mg ще се прилага под кожата в продължение на 8 минути. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви наблюдават за поява на нежелани реакции по време на инжектирането и в продължение на 30 минути след това.
- Ще Ви се прилага и химиотерапия.

Последващи инжекции (поддържащи дози), които ще се прилагат, ако първата инжекция не е причинила тежки нежелани реакции:

- Phesgo 600 mg/600 mg ще се прилага под кожата в продължение на 5 минути. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви наблюдават за поява на нежелани реакции по време на инжектирането и в продължение на 15 минути след това.
- Ще Ви се прилага и химиотерапия в зависимост от предписанието на лекаря.
- Броят на инжекциите, които ще Ви се приложат зависи от това:
 - как се повлиявате от лечението
 - дали сте лекувани преди операцията или след операцията, или за заболяване, което се е разпространило.

За допълнителна информация относно натоварващата и поддържащата доза вижте точка 6. За допълнителна информация относно прилагането на химиотерапията (която също може да предизвика нежелани реакции), моля прочетете листовката на тези лекарства. Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с тях, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Приложение извън клиничните условия

Информация за медицинските специалисти относно това как да приготвят и прилагат Phesgo е предоставена в края на тази листовка.

Ако сте пропуснали да получите Phesgo

Ако пропуснете час за инжектиране на Phesgo, запазете си друг час възможно най-скоро. В зависимост от това колко време е изминало между двете посещения, Вашият лекар ще реши Phesgo с какво количество на активните вещества да Ви приложи.

Ако сте спрели употребата на Phesgo

Не спирайте Вашето лечение с това лекарство, без да говорите първо с Вашия лекар. Важно е да Ви се приложи пълният курс от инжекции в точното време през три седмици. Това помага на лекарството да действа добре.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Кажете веднага на лекар или на медицинска сестра, ако забележите някои от следните нежелани реакции:

- **Проблеми със сърцето:** забавен или ускорен пулс в сравнение с обичайното или трептене на сърцето, и симптоми, които може да включват кашлица, задух и оток (задръжка на течности) на краката или ръцете.
- **Реакции, свързани с инжекцията:** те може да бъдат леки или по-тежки и може да включват гадене, повишена температура, студени тръпки, умора, главоболие, липса на апетит, ставни и мускулни болки и горещи вълни.
- **Диария:** може да бъде лека или умерено тежка, но и под формата на много тежка или продължителна диария със 7 или повече воднисти изхождания на ден.
- **Нисък брой бели кръвни клетки** при изследване на кръвта. Това може да се съпровожда или не с повишена температура.
- **Алергични реакции:** подуване на лицето и гърлото със затруднено дишане, това може да бъде признак на сериозна алергична реакция.

Кажете веднага на лекар или медицинска сестра, ако забележите някои от горните нежелани реакции.

Други нежелани реакции

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Косопад
- Обрив
- Възпаление на храносмилателния тракт (напр. язви в устата)
- Намаляване на броя на червените и белите кръвни клетки при изследване на кръвта
- Мускулна слабост
- Запек
- Липса на вкус или промяна на вкуса
- Нарушен сън
- Усещане за слабост, изтръпване, мравучкане или боцкане, засягащо предимно стъпалата, краката и ръцете
- Кървене от носа
- Киселини
- Суха, сърбяща кожа или обрив, подобен на акне
- Болка на мястото на инжектиране, зачервена кожа (еритем) и посиняване на мястото на инжектиране
- Проблеми с ноктите, като например промяна в цвета под формата на бели или черни ивици, или друга промяна в цвета

- Болки в гърлото, зачервен, разранен нос, хрема, грипоподобни симптоми и повишена температура, което може да доведе до инфекция на ухото, носа или гърлото
- Увеличено слъзоотделяне
- Болка в тялото, ръцете, краката и корема
- Остра пронизваща, пулсираща болка, усещане на болезнен студ или парене
- Усещане за болка от нещо, което не трябва да бъде болезнено, като напр. лек допир
- Загуба на равновесие или координация

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Затруднено дишане
- Намалено способност за усещане за промени в температурата
- Възпаление на нокътното ложе, мястото, където се срещат нокътът и кожата
- Състояние, при което лявата част на сърцето не функционира правилно, със или без симптоми
- Състояние, при което силата на сърдечния мускул отслабва, което може да доведе до затруднено дишане
- Алергична реакция, причиняваща набор от леки до тежки симптоми, като треска, втрисане, главоболие и затруднено дишане.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Симптоми от страна на органите, разположени в гръдния кош, като напр. суха кашлица или задух (възможни признаци на интерстициална белодробна болест, заболяване с увреждане на тъканите около мехурчетата, изпълнени с въздух в белите дробове)
- Течност около белите дробове, която затруднява дишането

Редки нежелани реакции, като синдром на туморен разпад (при който раковите клетки умират бързо) са наблюдавани при пертузумаб за интравенозно приложение, но не и при Phesgo. Симптомите на синдрома на туморен разпад могат да включват: проблеми с бъбреците - (признаците включват слабост, задух, умора и обърканост), сърдечни проблеми (признаците включват трептене на сърцето или по-бърз или по-бавен сърдечен ритъм, гърчове (припадъци), повръщане или диария и изтръпване на устата, ръцете или стъпалата).

Ако получите някоя от горните нежелани реакции, говорете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Ако получите някое от горните след спиране на лечението с Phesgo, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар и да кажете, че сте лекувани с Phesgo преди това.

Някои от нежеланите реакции, които получавате, може да се дължат на рака на гърдата. Ако Phesgo Ви се прилага едновременно с химиотерапия, някои нежелани реакции може да се дължат също и на тези други лекарства.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да се съхранява Phesgo

Phesgo ще се съхранява от медицинските специалисти в болницата или клиниката. Условието за съхранение са както следва:

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху външната картонена кутия след „Годен до:“ и върху флакона след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C).
- Да не се замразява.
- Съхранявайте флакона във външната картонена кутия, за да се предпази от светлина.
- След отваряне на флакона използвайте разтвора незабавно. Не използвайте това лекарство, ако забележите частици в течността или ако цветът е променен (вижте точка 6).
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Phesgo

Активните вещества са пертузумаб и трастузумаб.

- Един флакон с 10 ml разтвор съдържа 600 mg пертузумаб и 600 mg трастузумаб. Всеки ml съдържа 60 mg пертузумаб и 60 mg трастузумаб.
- Един флакон с 15 ml разтвор съдържа 1 200 mg пертузумаб и 600 mg трастузумаб. Всеки ml съдържа 80 mg пертузумаб и 40 mg трастузумаб.

Другите съставки са ворхиалуронидаза алфа, L-хистидин, L-хистидин хидрохлорид монохидрат, α,α -трехалоза дихидрат, захароза, L-метионин, полисорбат 20 и вода за инжекции (вижте точка 2 „Phesgo съдържа натрий“, „Phesgo съдържа полисорбат“).

Как изглежда Phesgo и какво съдържа опаковката

Phesgo е разтвор за инжектиране. Той е бистър до опалесцентен разтвор, безцветен до светлокафяв, доставян в стъклен флакон. Всяка опаковка съдържа един флакон с 10 ml или 15 ml разтвор.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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, Κύπρος
Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
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

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

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

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

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

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

Ireland, Malta
Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

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

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Italia

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

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Дата на последно преразглеждане на листовката {месец ГГГГ }.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

Следната информация е предназначена само за медицински специалисти:

Приложение на Phesgo 600/600 mg инжекционен разтвор извън клиничните условия.

Всеки медицински специалист, който лекува пациенти извън клиничната среда, трябва да бъде добре информиран както за начина на приложение, така и за потенциалните рискове, свързани с Phesgo.

Медицинският специалист трябва да осигури наличието на подходящи лекарства за овладяване на реакции на свръхчувствителност, в съответствие с местната стандартна клинична практика (в зависимост от тежестта и вида на реакцията, напр. епинефрин, бета-агонисти, антихистамини и кортикостероиди) за незабавна употреба.

Phesgo трябва да се съхранява при 2 °C-8 °C в оригиналната картонена кутия до момента на употреба.

Указания за употреба

Phesgo трябва да се прилага само като подкожна инжекция. Phesgo не е предназначен за интравенозно приложение.

За да се предотвратят лекарствени грешки, важно е да проверите етикета на флакона, за да сте сигурни, че лекарственият продукт, който се приготвя и прилага, е Phesgo 600/600 mg (15 ml флакон , съдържащ 10 ml разтвор).

Преди приложение Phesgo трябва да се провери визуално, за да е сигурно, че няма видими частици или промяна в цвета. Ако се наблюдават частици или промяна в цвета, флаконът трябва да се изхвърли според местните указания за изхвърляне. Не разклащайте флакона.

Преди употреба оставете флакона Phesgo на стайна температура за около 15 минути, преди да пригответе инжекцията.

Необходими са спринцовка, трасферна игла и инжекционна игла, за да изтеглите разтвора Phesgo от флакона и да го инжектирате подкожно. Phesgo може да се инжектира с помощта на хиподермични игли между 25G-27G и дължини между 3/8"(10 mm)-5/8"(16 mm). Phesgo е съвместим с неръждаема стомана, полипропилен, поликарбонат, полиетилен, полиуретан, поливинилхлорид и флуориран етилен полипропилен.

Тъй като Phesgo не съдържа антимикробен консервант, лекарственият продукт трябва да се използва незабавно. Хиподермичната инжекционна игла трябва да бъде прикрепена към спринцовката непосредствено преди приложение, последвано от коригиране на обема до 10 ml.

Мястото на инжектиране трябва да се редува само между лявото и дясното бедро. Новите инжекции трябва да се поставят най-малко на 2,5 cm от предишното място върху здрава кожа и никога в области, където кожата е зачервена, насинена, болезнена или втвърдена. Дозата не трябва да се разделя в две спринцовки или на две места на приложение.

Дозата трябва да се приложи за период от 5 минути. Инжектирането може да се забави или да се изчака, ако пациентът развие симптоми, свързани с инжекцията.

Препоръчва се период на наблюдение от 15 минути след завършване на инжектирането, при който пациентите трябва да бъдат наблюдавани за реакции, свързани с инжекцията, и реакции на свръхчувствителност.

Пациентът трябва да получи указания за разпознаване на симптомите на реакции на свръхчувствителност или други възможни сериозни нежелани реакции (както е описано в точка

4 на листовката) и да му бъде дадена препоръка да се свърже с медицински специалист, ако симптомите се появят, след като медицинският специалист вече не е при пациента.

Phesgo е само за еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Името и партидният номер на приложения продукт трябва да бъдат ясно записани.