

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Phesgo 600 mg/600 mg injekcinis tirpalas
Phesgo 1 200 mg/600 mg injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Phesgo 600 mg/600 mg injekcinis tirpalas

Viename 10 ml tirpalo flakone yra 600 mg pertuzumabo ir 600 mg trastuzumabo.
Kiekviename tirpalo mililitre yra 60 mg pertuzumabo ir 60 mg trastuzumabo.

Phesgo 1 200 mg/600 mg injekcinis tirpalas

Viename 15 ml tirpalo flakone yra 1 200 mg pertuzumabo ir 600 mg trastuzumabo.
Kiekviename tirpalo mililitre yra 80 mg pertuzumabo ir 40 mg trastuzumabo.

Pertuzumabas ir trastuzumabas yra humanizuoti imunoglobulino (IgG1) monokloniniai antikūnai, pagaminti žinduolių (kininio žiurkėno kiaušidžių) ląstelių kultūroje taikant rekombinantinės deoksiribonukleorūgšties (DNR) technologiją.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas.

Skaidrus ar opalescuojantis, bespalvis ar šiek tiek rusvas tirpalas, kurio pH yra 5,2-5,8, o osmosinis slėgis yra 270-370 ir 275-375 mOsmol/kg atitinkamai 1 200 mg/600 mg ir 600 mg/600 mg tirpalams.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ankstyvasis krūties vėžys (AKV)

Phesgo yra skirtas vartoti derinyje su chemoterapija:

- neoadjuvantiniam gydymui suaugusiems pacientams, sergantiems žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriaus 2 (angl. *human epidermal grow factor receptor 2*, toliau – HER2) teigiamu vietiškai išplitusiu, uždegiminiu ar ankstyvosios stadijos krūties vėžiu, kai yra didelė vėžio recidyvo rizika (žr. 5.1 skyrių);
- adjuvantiniam gydymui suaugusiems pacientams, sergantiems HER2 teigiamu ankstyvuojančiu krūties vėžiu, kuriems yra didelė recidyvo rizika (žr. 5.1 skyrių).

Metastazavęs krūties vėžys (MKV)

Phesgo yra skirtas vartoti derinyje su docetakseliu suaugusiems pacientams, sergantiems HER2 teigiamu metastazavusiu ar vietiškai atsinaujinusi nerezekuotinu krūties vėžiu, kuriems dar nėra taikyta metastazavusios ligos į HER2 nukreipta terapija ar chemoterapija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Phesgo galima pradėti tik prižiūrint gydytojui, turinčiam priešvėžinių vaistinių preparatų skyrimo patirties. Phesgo turi suleisti sveikatos priežiūros specialistas, pasirengęs suvaldyti anafilaksiją, ir tik gydymo įstaigoje, kurioje būtų nedelsiant prieinamos visos gaivinimui skirtos priemonės (žr. 4.4 skyrių).

Siekiant išvengti vaistinių preparatų vartojimo klaidų, svarbu patikrinti flakono etiketę ir įsitikinti, kad ketinamas paruošti ir suleisti vaistinis preparatas yra Phesgo.

Pacientams, kuriems šiuo metu skiriamas gydymas į veną leidžiamais pertuzumabu ir trastuzumabu, gydymą galima pakeisti į Phesgo.

Gydymo keitimas iš į veną leidžiamų pertuzumabo ir trastuzumabo į Phesgo vartojimą (arba atvirkščiai) buvo ištirtas MO40628 tyrimo metu (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Dozavimas

Phesgo gydomų pacientų navikas privalo turėti HER2 teigiamą rodmenį, kuris apibrėžiamas kaip 3+ balų skaičius tiriant imunohistochemiškai (IHC) ir (arba) gautas santykis 2,0 ir didesnis įteisintu testu įvertinus *in situ* hibridizaciją (ISH).

Norint užtikrinti tikslius ir atkuriamus rezultatus, minėtus tyrimus privaloma atlikti specializuotoje laboratorijoje, galinčioje užtikrinti tyrimo procedūrų įteisinimą. Visą tyrimų atlikimo ir interpretavimo instrukciją rasite įteisintų HER2 nustatymo tyrimų pakuočių lapeliuose.

Phesgo dozavimo rekomendacijos sergantiesiems ankstyvuojau ar metastazavusiu krūties vėžiu nurodytos 1 lentelėje.

1 lentelė. Rekomenduojamas Phesgo dozavimas ir vartojimas

	Dozė (nepriklausomai nuo kūno svorio)	Apytikslė poodinės injekcijos trukmė	Būklės stebėjimo laikas ^{a,b}
Įsotinamoji dozė	1 200 mg pertuzumabo/ 600 mg trastuzumabo	8 minutės	30 minučių
Palaikomoji dozė (kas 3 savaites)	600 mg pertuzumabo/ 600 mg trastuzumabo	5 minutės	15 minučių

^a Pacientų būklę reikia stebėti su injekcija susijusių reakcijų ir padidėjusio jautrumo reakcijų pasireiškimo.

^b Būklės stebėjimo laikotarpis prasideda nuo Phesgo injekcijos pabaigos ir baigiasi prieš bet kurio kito chemoterapijos skyrimo pradžią.

Taksano vartojantiems pacientams Phesgo reikia paskirti prieš taksano vartojimą.

Skiriant kartu su Phesgo, rekomenduojama pradinė docetakselio dozė yra 75 mg/m², kuri vėliau didinama iki 100 mg/m² dozės, priklausomai nuo pasirinktos gydymo schemos ir pradinės dozės toleravimo. Kitu būdu nuo pat pradžių galima paskirti po 100 mg/m² docetakselio dozę kas 3 savaites, taip pat priklausomai nuo pasirinktos gydymo schemos. Jeigu skiriama chemoterapijos schema su karboplatina, rekomenduojama docetakselio dozė visą laiką yra 75 mg/m² (dozė nedidinama). Skiriant kartu su Phesgo adjuvantiniam gydymui, rekomenduojama paklitakselio dozė yra po 80 mg/m² kartą per savaitę 12 savaitių trukmės ciklais.

Pacientams, kuriems skiriama chemoterapijos schema su antraciklinu, Phesgo reikia paskirti po visos antraciklino schemos vartojimo pabaigos (žr. 4.4 skyrių).

Metastazavęs krūties vėžys

Phesgo reikia skirti derinyje su docetakseliu. Gydytą Phesgo galima tęsti iki ligos progresavimo arba iki nebesuvaldomo toksinio poveikio pasireiškimo ir tuomet, jeigu docetakselio vartojimas nutraukiamas (žr. 4.4 skyrių).

Ankstyvasis krūties vėžys

Neoadjuvantiniam gydymui Phesgo reikia skirti 3-6 ciklus derinyje su chemoterapija, kaip ankstyvojo krūties vėžio baigtinio gydymo schemos dalį (žr. 5.1 skyrių).

Adjuvantiniam gydymui Phesgo reikia skirti iš viso vienerių metų trukmės gydymui (iki 18 ciklų arba iki ligos recidyvo ar iki nebesuvaldomo toksinio poveikio pasireiškimo, priklausomai nuo to, kuris reiškinys įvyks pirmiau), kaip ankstyvojo krūties vėžio baigtinio gydymo schemos dalį, nepriklausomai nuo chirurginės operacijos atlikimo laiko. Gydymo schemoje turi būti įprastinė chemoterapija su antraciklinu ir (arba) taksanu. Phesgo reikia suleisti 1-ąją dieną, kai pradedamas pirmasis gydymo ciklas su taksanu, ir jo vartojimą tęsti net ir tuo atveju, jeigu chemoterapija nutraukiama.

Vėluojančios ar praleistos dozės

Jeigu laikas tarp dviejų viena po kitos einančių injekcijų yra:

- mažesnis kaip 6 savaitės, palaikomąją Phesgo 600 mg/600 mg dozę reikia suleisti kiek įmanoma greičiau. Vėliau tęskite įprastinę vartojimo schemą kas 3 savaites;
- 6 savaitės ar ilgesnis, reikia pakartotinai suleisti įsotinamąją Phesgo 1 200 mg/600 mg dozę, o vėliau skirti palaikomąsias Phesgo 600 mg/600 mg dozes kas 3 savaites.

Dozės keitimas

Phesgo dozės mažinti nerekomenduojama. Gydytojo sprendimu gali prireikti nutraukti gydymą Phesgo.

Chemoterapijos sukulto grįžtamojo kaulų čiulpų slopinimo laikotarpių metu gydymą galima tęsti, tačiau pacientus būtina kruopščiai stebėti, ar šiuo laikotarpiu jiems neatsiras neutropenijos komplikacijų.

Kaip keisti docetakselio ir kitų chemoterapijai vartojamų vaistinių preparatų dozes, žiūrėkite atitinkamoje Preparato charakteristikų santraukoje (PCS).

Gydymo keitimas iš į veną leidžiamų pertuzumabo ir trastuzumabo į gydymą Phesgo

- Pacientams, kuriems skiriamas gydymas į veną leidžiamais pertuzumabu ir trastuzumabu bei nuo jų paskutiniosios dozės vartojimo praėjo mažiau kaip 6 savaitės, reikia suleisti palaikomąją Phesgo dozę (600 mg pertuzumabo ir 600 mg trastuzumabo), o vėliau šią dozę skirti kas 3 savaites.
- Pacientams, kuriems skiriamas gydymas į veną leidžiamais pertuzumabu ir trastuzumabu bei nuo jų paskutiniosios dozės vartojimo praėjo 6 savaitės ar daugiau, reikia suleisti įsotinamąją Phesgo dozę (1 200 mg pertuzumabo ir 600 mg trastuzumabo), o vėliau skirti palaikomąsias 600 mg pertuzumabo ir 600 mg trastuzumabo dozes kas 3 savaites.

Kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas

Phesgo skyrimą reikia atidėti bent 3 savaitėms, jeigu pasireiškia bet kurių stazinį širdies nepakankamumą rodančių požymių ir simptomų. Jeigu patvirtinama simptomatinio širdies

nepakankamumo diagnozė, gydymą Phesgo reikia nutraukti (daugiau informacijos pateikiama 4.4 skyriuje).

Metastazavusiu krūties vėžiu sergantiems pacientams

Prieš pradėdant gydymą pacientams nustatyta kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (KSIF) turi būti $\geq 50\%$. Phesgo skyrimą reikia atidėti bent 3 savaitėms, jeigu:

- KSIF sumažėja iki mažiau kaip 40 %;
- 40-45 % dydžio KSIF yra susijusi su 10 % ar didesniu sumažėjimu nuo prieš pradėdant gydymą buvusio dydžio.

Gydymą Phesgo galima atnaujinti, jei KSIF atsistato iki $> 45\%$ arba iki 40-45 %, susijusių su mažesniu kaip 10 % procentinių punktų skirtumu nuo prieš pradėdant gydymą buvusių verčių.

Ankstyvuojų krūties vėžiu sergantiems pacientams

Prieš pradėdant gydymą pacientams nustatyta KSIF turi būti $\geq 55\%$ ($\geq 50\%$ baigus chemoterapiją, kurios sudėtyje buvo antraciklino, jei tokia buvo skirta).

Phesgo skyrimą reikia atidėti bent 3 savaitėms, jeigu:

KSIF sumažėja iki mažiau kaip 50 % ir tai susiję su 10 % ar didesniu sumažėjimu nuo prieš pradėdant gydymą buvusių verčių.

Gydymą Phesgo galima atnaujinti, jei KSIF atsistato iki $\geq 50\%$ arba iki tokios reikšmės, kad skirtumas nuo prieš pradėdant gydymą buvusių verčių būtų $< 10\%$.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Bendrųjų Phesgo veiksmingumo skirtumų tarp ≥ 65 metų ir < 65 metų pacientų nepastebėta. ≥ 65 metų pacientams Phesgo dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie vaistinio preparato poveikį > 75 metų pacientams nepakanka.

Vaistinio preparato saugumo duomenys senyviems pacientams pateikiami 4.8 skyriuje.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, Phesgo dozės koreguoti nereikia. Farmakokinetikos (FK) duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nepakanka, todėl dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Phesgo saugumas ir veiksmingumas pacientams, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi, neištirti. Nemanoma, kad pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, reikėtų koreguoti Phesgo dozę. Specifiškai dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Phesgo saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų neištirti. Phesgo nėra skirtas vaikų populiacijai krūties vėžio indikacijai.

Vartojimo metodas

Phesgo reikia suleisti tik injekcijos po oda būdu. Phesgo nėra skirtas leisti į veną.

Injekcijos vietas reikia kaitalioti, leidžiant tik į kairiąją arba dešiniąją šlaunį. Naują injekciją reikia suleisti ne arčiau kaip 2,5 cm nuo ankstesnės injekcijos vietos. Vaistinių preparatų reikia švirkšti į sveikos odos sritį, jo niekada negalima leisti tose srityse, kurių oda paraudusi, skausminga ar sukietėjusi, arba kur yra kraujosruvų. Dozės negalima padalinti į du švirkštus arba leisti į dvi skirtingas vietas. Gydomo Phesgo kurso metu kitus po oda leidžiamus vaistinius preparatus geriau skirti į kitas sritis.

Įsotinamąją dozę ir palaikomąją dozę reikia suleisti atitinkamai per 8 ir 5 minutes.

Dėl su injekcija susijusių reakcijų pasireiškimo rekomenduojamas pacientų būklės stebėjimo laikotarpis yra 30 minučių po įsotinosios Phesgo dozės injekcijos pabaigos ir 15 minučių po palaikomosios vaistinio preparato dozės injekcijos pabaigos (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Su injekcija susijusios reakcijos

Jeigu pacientui pasireiškia su injekcija susijusios reakcijos simptomų, jos greitį galima sumažinti arba ją laikinai nutraukti (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Be to, sisteminio poveikio simptomus gali palengvinti gydymas deguonimi, beta agonistais, antihistamininiais vaistiniais preparatais, greita skysčių infuzija į veną ir karščiavimą mažinančiais vaistiniais preparatais.

Padidėjusio jautrumo reakcijos ar anafilaksija

Jeigu pacientui pasireiškia 4-ojo laipsnio pagal NCI-CTCAE reakcija (anafilaksija), bronchų spazmas ar ūminis kvėpavimo sutrikimo sindromas, injekciją reikia nedelsiant nutraukti ir gydymo daugiau niekada neskirti (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas (įskaitant stazinį širdies nepakankamumą)

Gydant HER2 aktyvumą blokuojančiais vaistiniais preparatais, įskaitant pertuzumabą ir trastuzumabą, pastebėtas KSIF sumažėjimas. Pertuzumabo derinio su trastuzumabu ir chemoterapija vartojusiems pacientams, lyginant su gydytaisiais trastuzumabu ir chemoterapija, simptominės kairiojo skilvelio sistolinės disfunkcijos (KSD [stazinio širdies nepakankamumo]) pasireiškimo dažnis buvo didesnis. Skiriant adjuvantinį gydymą, dauguma nustatytų simptominio širdies nepakankamumo atvejų pasireiškė pacientams, kuriems buvo skirta chemoterapija su antraciklinu (žr. 4.8 skyrių). Remiantis tyrimų su intraveniniu pertuzumabu derinyje su trastuzumabu ir chemoterapija duomenimis, pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti antraciklinais arba kuriems krūtinės srityje jau buvo taikyta radioterapija, KSIF sumažėjimo pavojus gali būti didesnis.

Pacientai, kuriems anksčiau buvo nustatyta sunki širdies liga ar medicininė būklė, anksčiau pasireiškė skilvelių aritmijos arba kuriems yra rizikos veiksnių pasireikšti skilvelių aritmijoms, nebuvo įtraukiami į neoadjuvantinio ar adjuvantinio AKV gydymo pagrindžiamąjį Phesgo klinikinį tyrimą FEDERICA.

Phesgo poveikis nėra tirtas su šių grupių pacientais: kurių KSIF rodmuo prieš pradedant gydymą būtų < 55 % (AKV atveju) arba < 50 % (MKV atveju); sirgusiais staziniu širdies nepakankamumu (SŠN); esant būklėms, kurios galėtų pabloginti kairiojo skilvelio veiklą, tokioms kaip negydoma arterinė hipertenzija, neseniai įvykęs miokardo infarktas, sunki širdies aritmija, kurią reikia gydyti, ar ankstesnio gydymo metu sukauptoji ekspozicija antraciklinais yra didesnė nei 360 mg/m² doksorubicino ar jo ekvivalento. Be to, pertuzumabas derinyje su trastuzumabu ir chemoterapija poveikis nebuvo tirtas pacientams, kuriems anksčiau taikyto gydymo adjuvantu trastuzumabu metu KSIF sumažėjo iki mažesnės nei 50 % reikšmės.

Norėdami užtikrinti, kad KSIF atitinka normos ribas, įvertinkite KSIF prieš paskirdami gydymą Phesgo ir vėliau reguliariai gydymo šiuo vaistiniu preparatu metu (pvz., kartą neoadjuvantinio gydymo metu ir kas 12 savaičių skiriant adjuvantinį gydymą ar gydant metastazavusiu krūties vėžiu sergančius pacientus). Jeigu KSIF reikšmės sumažėjo, kaip nurodyta 4.2 skyriuje, ir nepagerėja arba pakartotinai įvertinus KSIF toliau blogėja, reikia labai atidžiai apsvarstyti, ar nevertėtų gydymo Phesgo nutraukti, nebent manoma, kad individuali nauda pacientui yra didesnė už minėtus pavojus.

Prieš paskiriant Phesgo kartu su antraciklinu konkrečiam pacientui reikia kruopščiai apsvarstyti keliamą riziką širdžiai ir ją palyginti su gydymo poreikiu. Remiantis HER2 veikiančių vaistinių preparatų ir antraciklinų farmakologiniu veikimu, didesnė toksinio poveikio širdžiai rizika galėtų būti tikėtina Phesgo ir antraciklinų vartojant kartu, lyginant su jų vartojimu vienas po kito.

Phesgo (derinyje su taksanu) vartojimas po gydymo dviem antraciklinais schemas (vienas iš kurių buvo doksorubicinas) buvo ištirtas FEDERICA tyrimo metu, o intraveninio pertuzumabo (kartu su trastuzumabu ir taksanu) vartojimas po epirubicino ar doksorubicino (kurie buvo daugelio gydymo schemų su antraciklinu dalimi) buvo ištirtas APHINITY ir BERENICE tyrimų metu. Saugumo duomenų apie intraveninio pertuzumabo derinio su trastuzumabu ir antraciklino vartojimą kartu nepakanka. TRYPHAENA tyrimo metu intraveninio pertuzumabo derinio su trastuzumabu buvo skiriama kartu su epirubicinu, kaip FEC (5-fluorouracilo, epirubicino, ciklofosfamido) gydymo schemas dalis (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Buvo gydomi tik tie tiriamieji, kuriems anksčiau nebuvo skirta chemoterapija, ir jiems buvo paskirta nedidelė kumuliacinė epirubicino dozė (iki 300 mg/m²). Šio klinikinio tyrimo metu poveikio širdžiai saugumo savybės buvo panašios į nustatytus saugumo duomenis pacientams, kuriems buvo skirta tokia pat gydymo schema, tačiau kai pertuzumabo buvo paskirta po FEC chemoterapijos.

Su injekcija susijusios reakcijos ar su infuzija susijusios reakcijos (SISR)

Phesgo vartojimas yra susijęs su reakcijomis į injekciją (žr. 4.8 skyrių). Su injekcija susijusios reakcijos buvo apibrėžiamos kaip bet kuri sisteminė reakcija, pasireiškianti tokiais simptomais kaip karščiavimas, šaltkrėtis, galvos skausmas, tikėtina susijusi su citokinų atsipalaidavimu bei atsirandanti per 24 valandas nuo Phesgo vartojimo. Rekomenduojama pacientus atidžiai stebėti įsotinosios Phesgo dozės injekcijos metu ir dar 30 minučių po jos bei palaikomosios dozės injekcijos metu bei dar 15 minučių po jos. Jeigu pasireiškia reikšminga su injekcija susijusi reakcija, jos greitį reikia sumažinti arba ją laikinai nutraukti bei paskirti reikiamą gydymą. Kol požymiai ir simptomai visiškai išnyks, reikia vertinti ir kruopščiai stebėti pacientų būklę. Pacientams pasireiškus sunkioms su injekcija susijusioms reakcijoms, reikia apsvarstyti vaistinio preparato vartojimo nutraukimo visam laikui klausimą. Šis klinikinis sprendimas turi būti priimtas atsižvelgiant į pasireiškusios reakcijos sunkumą ir atsaką į paskirtą nepageidaujamos reakcijos gydymą (žr. 4.2 skyrių). Nors nebuvo nustatyta mirtį lėmusių su Phesgo injekcija susijusių reakcijų, reikia laikytis atsargumo priemonių, kadangi buvo nustatyta mirtį lėmusių su infuzija susijusių reakcijų, kai buvo skiriama intraveninio pertuzumabo derinyje su intraveniniu trastuzumabu ir chemoterapija.

Padidėjusio jautrumo reakcijos ar anafilaksija

Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl padidėjusio jautrumo reakcijų pasireiškimo. Sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant anafilaksiją ar mirtį lėmusius atvejus, buvo nustatyta skiriant pertuzumabo derinyje su trastuzumabu ir chemoterapija (žr. 4.8 skyrių). Dauguma anafilaksiškos reakcijų pasireiškė per pirmuosius 6-8 gydymo ciklus, kai pertuzumabo derinyje su trastuzumabu buvo skiriama kartu su

chemoterapija. Turi būti prieinami šioms reakcijoms gydyti skirti vaistiniai preparatai ir visos gaivinimo priemonės neatidėliotinai pagalbai teikti. Pasireiškus 4-ojo laipsnio pagal NCI-CTCAE padidėjusio jautrumo reakcijai (anafilaksijai), bronchų spazmui ar ūminiam kvėpavimo distreso sindromui, gydymą Phesgo būtina nutraukti visam laikui (žr. 4.2 skyrių). Phesgo draudžiama skirti pacientams, kuriems yra žinomai padidėjęs jautrumas pertuzumabui, trastuzumabui ar bet kuriai pagalbinei šio vaistinio preparato medžiagai (žr. 4.3 skyrių).

Febrilinė neutropenija

Phesgo deriniu su taksanu gydomiems pacientams yra didesnė febrilinės neutropenijos pasireiškimo rizika.

Intraveninio pertuzumabo deriniu su trastuzumabu ir docetakseliu gydomiems pacientams febrilinės neutropenijos pavojus yra didesnis, lyginant su placebo, trastuzumabo ir docetakselio derinio vartojusiais pacientais, ypač pirmųjų trijų gydymo ciklų metu (žr. 4.8 skyrių). Su metastazavusiu krūties vėžiu sergančiais pacientais atlikto klinikinio tyrimo CLEOPATRA metu nustatyta, kad pertuzumabu gydytų ir placebo vartojusių pacientų mažiausio neutrofilų skaičiaus duomenys buvo panašūs. Didesnis febrilinės neutropenijos dažnis pertuzumabu gydytų pacientų grupėje buvo susijęs su dažnesniu šių pacientų mukozitu ir viduriavimu. Reikia apsvarstyti, ar nevertėtų mukozito ir viduriavimo simptomų gydyti. Febrilinės neutropenijos reiškinių po gydymo docetakseliu nutraukimo nebebūdavo stebima.

Viduriavimas

Vartojant Phesgo gali pasireikšti sunkus viduriavimas. Viduriavimas dažniausiai pasireiškia vaistinio preparato skiriant kartu su chemoterapijos schema su taksanu. Senyviems pacientams (≥ 65 metų) viduriavimo pasireiškimo rizika yra didesnė nei jaunesniems pacientams (< 65 metų). Pasireiškusį viduriavimą reikia gydyti pagal įprastinę praktiką ir rekomendacijas. Reikia apsvarstyti kuo ankstesnio loperamido, skysčių ir elektrolitų papildų skyrimo galimybę, ypatingai senyviems pacientams, o taip pat pasireiškus stipriam ar užsitęsusiam viduriavimui. Jeigu paciento būklė negerėja, apsvarstyti laikino Phesgo vartojimo nutraukimo galimybę. Kai viduriavimas tampa kontroliuojamu, gydymą Phesgo galima atnaujinti.

Plaučių funkcijos sutrikimai

Vaistinį preparatą pateikus į rinką, pranešta apie su trastuzumabo vartojimu susijusius sunkius plaučių funkcijos sutrikimus. Šie sutrikimai retkarčiais lėmė mirtį. Be to, pranešta apie intersticinės plaučių ligos atvejus, įskaitant plaučių infiltratus, ūminio respiracinio distreso sindromą, pneumoniją, pneumonitą, eksudaciją į pleuros ertmę, respiracinę distresą, ūminę plaučių edemą ir kvėpavimo nepakankamumą. Rizikos veiksniai, susiję su intersticine plaučių liga, yra ankstesnis arba kartu taikomas kitoks priešnavikinis gydymas, kuris, kaip žinoma, siejamas su taksanais, gemcitabinu, vinorelbinu ir spinduliniu gydymu. Šių reiškinių gali atsirasti kaip su infuzija susijusios reakcijos dalis arba pasireikšti vėliau. Pacientams, kuriuos dėl progresuojančios vėžinės ligos ar kitų ligų komplikacijų ramybės būsenoje kamuoja dusulys, gali kilti didesnis plaučių funkcijos sutrikimų pasireiškimo pavojus. Dėl to šiems pacientams Phesgo skirti negalima. Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl pneumonito išsivystymo, ypač tuos, kurie kartu gydomi taksanais.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Specifinių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų neatlikta.

Pertuzumabas

Atsitiktinių imčių pagrindinio su metastazavusiu krūties vėžiu sergančiais pacientais atlikto klinikinio tyrimo CLEOPATRA metu papildomame tyrime su 37 pacientais tarp pertuzumabo ir trastuzumabo bei tarp pertuzumabo ir docetakselio FK sąveikos nepastebėta. Be to, populiacijų FK analize vaistinių preparatų sąveikos tarp pertuzumabo ir trastuzumabo arba tarp pertuzumabo ir docetakselio įrodymų nenustatyta. Šios vaistinių preparatų sąveikos nebuvimą patvirtino ir FK duomenys, gauti atlikus NEOSPHERE ir APHINITY tyrimus.

Pertuzumabo poveikis kartu skiriamų citotoksinių vaistinių preparatų docetakselio, paklitakselio, gemcitabino, kapecitabino, karboplatinės ir erlotinibo FK buvo įvertintas penkių tyrimų metu. Kokios nors FK sąveikos tarp pertuzumabo ir kurio nors iš minėtų vaistinių preparatų įrodymų nenustatyta. Pertuzumabo FK šiuose tyrimuose ir vienos vaistinės medžiagos tyrimuose buvo panaši.

Trastuzumabas

Specifinių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų neatlikta. Kliniškai reikšmingos trastuzumabo sąveikos su kitais klinikiniais tyrimų metu kartu vartotais vaistiniais preparatais nebuvo stebėta.

Trastuzumabo poveikis kitų priešvėžinių vaistinių preparatų farmakokinetikai

Klinikinių tyrimų BO15935 ir M77004, atliktų su HER-2 teigiamu metastazavusiu krūties vėžiu sirgusiomis moterimis, FK duomenys rodo, kad dėl trastuzumabo vartojimo (skiriant 8 mg/kg arba 4 mg/kg įsotinamąją dozę į veną, o vėliau skiriant atitinkamai po 6 mg/kg kas tris savaites ar po 2 mg/kg kas savaitę dozes į veną) ekspozicija paklitakseliu ir doksorubicinu (bei jų pagrindiniais metabolitais 6-alfa hidroksilpaklitakseliu (POH) ir doksorubicinolu (DOL)) nepakito. Vis dėlto trastuzumabas gali padidinti bendrąją ekspoziciją vienu doksorubicino metabolitu (7-dezoksi-13-dihidro-doksorubicinonu (D7D)). D7D biologinis aktyvumas ir šio metabolito kiekio padidėjimo kliniškinis poveikis yra neaiškūs.

Klinikinio tyrimo JP16003 su HER-2 teigiamu metastazavusiu krūties vėžiu sirgusiomis japonų moterimis, kuriame buvo viena gydymo trastuzumabo (4 mg/kg įsotinamoji dozė į veną ir vėliau 2 mg/kg į veną kas savaitę dozė) ir docetakselio (60 mg/m² dozė į veną) deriniu grupė, duomenys rodo, kad kartu vartojamas trastuzumabas vienkartinės docetakselio dozės farmakokinetikai poveikio neturi. Tyrimas JP19959 buvo papildomas klinikinio tyrimo BO18255 (ToGA) tyrimas, atliktas su pažengusiu skrandžio vėžiu sirgusiais japonais vyrais ir moterimis, siekiant iširti kapecitabino ir cisplatinos farmakokinetiką, kai jie vartojami kartu su trastuzumabu arba be jo. Šio papildomo tyrimo rezultatai rodo, kad ekspozicijos biologiškai aktyviais kapecitabino metabolitais (pvz., 5-FU) kartu vartota cisplatina arba kartu vartoti cisplatina ir trastuzumabas nepaveikė. Vis dėlto vartojant kartu su trastuzumabu paties kapecitabino koncentracija būdavo didesnė, o pusinis eliminacijos laikas – ilgesnis. Šie duomenys taip pat rodo, kad kartu vartotas kapecitabinas arba kapecitabino ir trastuzumabo derinys cisplatinos farmakokinetikos nepaveikė.

Klinikinio tyrimo H4613g/GO01305, kuriame dalyvavo metastazavusiu ar lokaliai išplitusiu neoperuotinu HER-2 teigiamą rodmenį turinčiu vėžiu sirgę pacientai, metu gauti FK duomenys rodo, kad trastuzumabas karboplatinės farmakokinetikai (FK) poveikio neturi.

Priešvėžinių vaistinių preparatų poveikis trastuzumabo farmakokinetikai

Japonėms moterims, sirgusioms HER-2 teigiamu metastazavusiu krūties vėžiu, klinikinio tyrimo JP16003 metu skiriant monoterapiją trastuzumabu (4 mg/kg įsotinamąją ir vėliau po 2 mg/kg kas savaitę dozėmis į veną) ir palyginus simuliuotąją trastuzumabo koncentraciją serume su stebėjama koncentracija serume, kartu vartoto docetakselio poveikio trastuzumabo farmakokinetikai įrodymų negauta. Dviejų II fazės klinikinio tyrimų (BO15935 ir M77004) bei vieno III fazės klinikinio tyrimo (H0648g), kurių metu pacientai buvo gydomi trastuzumabo ir paklitakselio deriniu, bei dviejų II fazės klinikinio tyrimų, kurių metu HER-2 rodmenį turinčiu metastazavusiu krūties vėžiu sirgusiomis moterims buvo skirta monoterapija trastuzumabu (W016229 ir MO16982), farmakokinetikos rezultatų

palyginimas rodo, kad individuali ir vidutinė mažiausia trastuzumabo koncentracija serume skyrėsi ir atskirame tyrime, ir tarp visų tyrimų, tačiau kartu vartoto paklitakselio aiškaus poveikio trastuzumabo farmakokinetikai nebuvo.

Klinikinio tyrimo M77004, kuriame HER-2 teigiamu metastazavusiu krūties vėžiu sirgusios moterys buvo gydytos trastuzumabo, paklitakselio ir doksorubicino deriniu, metu gautų trastuzumabo FK duomenų palyginimas su klinikinių tyrimų, kurių metu buvo skiriama monoterapija trastuzumabu (H0649g) arba skiriamas gydymas trastuzumabu kartu su antraciklinu ir ciklofosfamidu ar paklitakseliu (H0648g), duomenimis jokio doksorubicino ir paklitakselio poveikio trastuzumabo farmakokinetikai nerodo.

Klinikinio tyrimo H4613g/GO01305 metu gauti farmakokinetikos duomenys parodė, kad karboplatina trastuzumabo FK poveikio nedarė.

Neatrodė, kad kartu vartojamas anastrozolas paveiktų trastuzumabo farmakokinetiką.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys ir kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudotis veiksmingomis kontracepcijos priemonėmis gydymo Phesgo laikotarpiu bei dar 7 mėnesius po paskutiniosios dozės vartojimo.

Nėštumas

Su gyvūnais atlikti pertuzumabo tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai. Duomenų apie pertuzumabo vartojimą nėštumo metu nepakanka.

Remiantis su gyvūnais atliktais tyrimais, nėra žinoma, ar trastuzumabas galėtų veikti reprodukcinę funkciją (žr. 5.3 skyrių). Tačiau po vaistinio preparato registracijos buvo gauta duomenų apie tai, kad trastuzumabo vartojusioms nėščiosioms buvo nustatyta vaisiaus inkstų augimo ir (arba) jų funkcijos sutrikimų atvejų, susijusių su oligohidramnionu, o kai kurie iš jų buvo susiję su mirtį lėmusios vaisiaus plaučių hipoplazijos išsivystymu.

Remiantis anksčiau minėtais tyrimais su gyvūnais ir po vaistinio preparato registracijos gautais duomenimis, nėštumo metu Phesgo geriau nevertoti, nebent laukiama nauda moteriai viršija galimą riziką vaisiui. Gydymo metu pastojusioms moterims reikia nurodyti galimą žalingą poveikį vaisiui. Jeigu Phesgo skiriamas nėštumo metu arba jeigu pacientė pastoja Phesgo vartojimo metu ar per 7 mėnesius nuo paskutiniosios Phesgo dozės vartojimo, rekomenduojamas atidus būklės stebėjimas dalyvaujant įvairių specialistų komandai.

Žindymas

Kadangi žmogaus IgG išsiskiria į moters pieną, o galimas absorbuotas kiekis ir žalingas poveikis kūdikiui nėra žinomi, moteris neturėtų žindyti kūdikio gydymosi Phesgo metu ir dar bent 7 mėnesius po paskutiniosios jo dozės vartojimo.

Vaisingumas

Pertuzumabas

Specifinių pertuzumabo poveikio vaisingumui tyrimų su gyvūnais nėra atlikta. Kartotinių pertuzumabo dozių toksinio poveikio tyrimų su *cynomolgus* genties beždžionėmis metu nebuvo pastebėta neapgeidaujamo poveikio patinų ir patelių reprodukciniam organams, preparato skyrus iki šešių mėnesių trukmės laikotarpiu (žr. 5.3 skyrių).

Trastuzumabas

Su gyvūnais atliktų trastuzumabo poveikio *cynomolgus* genties beždžionių reprodukcijai tyrimų duomenys nerodo, kad vaistinis preparatas galėtų sutrikdyti šių beždžionių patelių vislumą (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Phesgo gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems atsirado su injekcija susijusių reakcijų ar svaigulys (žr. 4.4 skyrių), reikia patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol šie simptomai išnyks.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Pacientams, kurie vartojo Phesgo arba intraveninio pertuzumabo ir trastuzumabo bei chemoterapijos derinio, dažniausiai pasireiškusios NRV ($\geq 30\%$ dažnio) buvo alopecija, viduriavimas, pykinimas, anemija, astenija ir artralgija.

Pacientams, kurie vartojo Phesgo arba intraveninio pertuzumabo ir trastuzumabo derinio, dažniausiai pasireiškę sunkūs nepageidaujami reiškiniai (SNR) ($\geq 1\%$) buvo febrilinė neutropenija, širdies nepakankamumas, karščiavimas, neutropenija, neutropeninis sepsis, sumažėjęs neutrofilų skaičius ir pneumonija.

Phesgo saugumo savybių pobūdis iš esmės atitiko žinomas į veną leidžiamo pertuzumabo ir trastuzumabo derinio saugumo savybes, tačiau papildomai buvo nustatyta šių nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą (NRV): injekcijos vietos reakcijų (14,9 % lyginant su 0,4 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Pagrindiniuose CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY ir FEDERICA tyrimuose pertuzumabo ir trastuzumabo saugumas buvo įvertintas 3 834 pacientams, sergantiems HER2 teigiamu krūties vėžiu. Tyrimų metu saugumas paprastai buvo nuoseklus, nors dažnis ir dažniausiai pasitaikanti nepageidaujama reakcija (NRV) skyrėsi priklausomai nuo to, ar pertuzumabas derinyje su trastuzumabu buvo vartojamas kartu su antineoplastiniais vaistiniais preparatais, ar be jų.

2 lentelėje pateiktos NRV, kurios nustatytos kaip susijusios su pertuzumabo ir trastuzumabo bei chemoterapijos derinio vartojimu toliau nurodytų pagrindžiamųjų klinikinių tyrimų metu (n = 3 834) bei po vaistinio preparato registracijos.

- CLEOPATRA tyrimo metu, kai pertuzumabo buvo skiriama kartu su trastuzumabu ir docetakseliu metastazavusiu krūties vėžiu sergantiems pacientams (n = 453);
- NEOSPHERE (n = 309) bei TRYPHAENA (n = 218) tyrimų metu, kai pertuzumabo buvo skiriama neoadjuvantiniam gydymui derinyje su trastuzumabu ir chemoterapija vietiškai išplitusiu, uždegiminiu ar ankstyvuoju krūties vėžiu sergantiems pacientams;
- APHINITY tyrimo metu, kai pertuzumabo buvo skiriama adjuvantiniam gydymui derinyje su trastuzumabu ir chemoterapija, kurios sudėtyje buvo taksanas ir buvo antraciklinas arba pastarojo nebuvo, ankstyvuoju krūties vėžiu sergantiems pacientams (n = 2 364);
- FEDERICA tyrimo metu, kai Phesgo (n = 243) arba pertuzumabo ir trastuzumabo (n = 247) buvo skiriama derinyje su chemoterapija ankstyvuoju krūties vėžiu sergantiems pacientams.

Kadangi pertuzumabas yra vartojamas derinyje su trastuzumabu ir chemoterapija, nepageidaujamos reakcijos priežastinį ryšį su konkrečiu vaistiniu preparatu yra sunku išsiaiškinti.

NRV yra išvardytos toliau pagal MedDRA klasifikacijos organų sistemų klases (OSK) ir šias dažnio kategorijas:

- labai dažnas ($\geq 1/10$);
- dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$);
- nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$);
- retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$);
- labai retas ($< 1/10\ 000$);
- dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio kategorijoje ir OSK grupėje NRV yra išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Pertuzumabo ir trastuzumabo vartojusiems pacientams pasireiškusių NRV santrauka pagrindžiamųjų klinikinių tyrimų metu[^] ir po vaistinio preparato registracijos[†]

Organų sistemų klasė	<i>Labai dažnas</i>	<i>Dažnas</i>	<i>Nedažnas</i>	<i>Retas</i>
Infekcijos ir infestacijos	Nazofaringitas	Paronichija Viršutinių kvėpavimo takų infekcija		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Febrilinė neutropenija* Neutropenija Leukopenija Anemija			
Imuninės sistemos sutrikimai	Reakcija į infuziją ^{o, *}	Padidėjusio jautrumo reakcija ^{o, *} Padidėjusio jautrumo į vaistinį preparatą reakcija ^{o, *}	Anafilaksinė reakcija ^{o, *}	Citokinų atpalaidavimo sindromas ^{oo}
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Apetito sumažėjimas			Navikolizės sindromas [†]
Psichikos sutrikimai	Nemiga			
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė neuropatija Galvos skausmas Skonio sutrikimas Periferinė sensorinė neuropatija Svaigulys Parestezijos			
Akių sutrikimai	Sustiprėjęs ašarojimas			
Širdies sutrikimai		Kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas**	Stazinis širdies nepakankamumas**	
Kraujagyslių sutrikimai	Karščio pylimas			
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kosulys Kraujavimas iš nosies Dusulys		Intersticinė plaučių liga Skysčių susikaupimas pleuros ertmėje	
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas Vėmimas Stomatitas Pykinimas Vidurių užkietėjimas Nevirškinimas Pilvo skausmas			

Organų sistemų klasė	<i>Labai dažnas</i>	<i>Dažnas</i>	<i>Nedažnas</i>	<i>Retas</i>
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Nuplikimas Išbėrimas Nagų sutrikimas Niežėjimas Odos sausmė			
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Raumenų skausmas Sąnarių skausmas Galūnių skausmas			
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Gleivinių uždegimas Periferinė edema Karščiavimas Nuovargis Astenija Injekcijos vietos reakcija ^{ooo}	Šaltkrėtis Skausmas Edema		

[^] 2 lentelėje nurodyti apibendrinti viso gydymo laikotarpio duomenys, gauti CLEOPATRA tyrimo metu (išanalizuoti iki 2014 m. vasario 11 d. gauti duomenys; skirtų pertuzumabo ciklų skaičiaus mediana buvo 24) ir neoadjuvantinio gydymo laikotarpio duomenys, gauti NEOSPHERE tyrimo (skirtų pertuzumabo ciklų skaičiaus mediana visose tiriamosiose grupėse buvo 4) bei TRYPHAENA tyrimo (skirtų pertuzumabo ciklų skaičiaus mediana tiriamosiose grupėse buvo 3-6) metu, o taip pat gauti gydymo laikotarpiu APHINITY tyrimo metu (skirtų pertuzumabo ciklų skaičiaus mediana buvo 18) bei gydymo laikotarpiu FEDERICA tyrimo metu (skirtų Phesgo ciklų skaičiaus mediana buvo 7).

* Įskaitant ir pranešimus apie mirtį nulėmusias NRV.

** Visu gydymo laikotarpiu visuose 5 tyrimuose (CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY, FEDERICA). Kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimo ir stazinio širdies nepakankamumo pasireiškimo dažniai atspindi tuos pirmaeilius MedDRA klasifikacijos terminus, kurie buvo pranešti atskirų tyrimų metu.

° Padidėjusio jautrumo ar anafilaksinė reakcija yra grindžiama terminų grupe.

°° Reakcija į infuziją apima skirtingų reiškinių, įvykusių per tam tikrą laikotarpį, terminus, kurie apibrėžiami kaip bet koks sisteminio poveikio reiškinys, įvardytas kaip padidėjęs jautrumas, anafilaksinė reakcija, ūminė su infuzija susijusi reakcija ar citokinų atpalaidavimo sindromas, kurių pasireiškė infuzijos metu arba per 24 valandas po infuzijos pabaigos.

°°° Pastebėta tik skiriant Phesgo (susiję su vaistinio preparato leidimu po oda).

† Po vaistinio preparato registracijos pastebėtos NRV.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kairiojo skilvelio disfunkcija

Phesgo derinyje su chemoterapija

Pagrindinio klinikinio tyrimo FEDERICA duomenimis, simptominio širdies nepakankamumo (III arba IV klasių pagal NYHA klasifikaciją) su KSIF rodmens sumažėjimu bent 10 % nuo pradinių verčių arba iki < 50 % reikšmės pasireiškimo dažnis buvo 1,2 % Phesgo vartojusiems pacientams, lyginant su 0,8 % dažniu intraveninio pertuzumabo ir trastuzumabo derinio vartojusiųjų grupėje. Tarp tų pacientų, kuriems pasireiškė simptominis širdies nepakankamumas, duomenų analizės metu nė vienas Phesgo vartojęs pacientas nepasveiko, o vienas pacientas nutraukė Phesgo vartojimą dėl pasireiškusio simptominio širdies nepakankamumo. Simptomų nesukėlusio ar nesunkiais simptomais pasireiškusio širdies nepakankamumo (II klasės pagal NYHA klasifikaciją), kai KSIF rodmuo sumažėjo bent 10 % nuo pradinių verčių arba iki < 50 % reikšmės (patvirtinus antruoju KSIF matavimu), dažnis buvo 0,8 % Phesgo vartojusiems pacientams ir 4 % intraveninio pertuzumabo ir trastuzumabo derinio vartojusiųjų grupėje; duomenų analizės metu vienas pacientas iš Phesgo vartojusiųjų grupės pasveiko, o du pacientai nutraukė Phesgo vartojimą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Intraveninio pertuzumabo derinys su trastuzumabu ir chemoterapija

Pagrindinio klinikinio tyrimo CLEOPATRA duomenimis, tiriamųjų vaistinių preparatų vartojimo metu kairiojo skilvelio disfunkcijos (KSD) pasireiškimo dažnis buvo didesnis placebo vartojusiųjų grupėje nei pertuzumabo vartojusiems pacientams (atitinkamai, 8,6 % ir 6,6 %). Simptomus

sukeliančios KSD pasireiškimo dažnis taip pat buvo mažesnis pertuzumabo vartojusiųjų grupėje (1,8 % placebo grupėje lyginant su 1,5 % pertuzumabo vartojusiųjų grupėje) (žr. 4.4 skyrių).

NEOSPHERE tyrimo duomenimis, kai pacientams neoadjuvantiniam gydymui buvo skirti keturi pertuzumabo ciklai, KSD pasireiškimo dažnis (visu tiriamųjų vaistinių preparatų vartojimo laikotarpiu) buvo didesnis pertuzumabo, trastuzumabo ir docetakselio vartojusiųjų grupėje (7,5 %), lyginant su vartojusiais trastuzumabo ir docetakselio (1,9 %). Pertuzumabo ir trastuzumabo vartojusiųjų grupėje buvo nustatytas vienas simptomus sukeliančios KSD pasireiškimo atvejais.

Neoadjuvantinio gydymo TRYPHAENA tyrimo duomenimis, KSD pasireiškimo dažnis (visu tiriamųjų vaistinių preparatų vartojimo laikotarpiu) buvo 8,3 % toje grupėje, kurios pacientams buvo skiriama pertuzumabo kartu su trastuzumabu ir FEC (5-fluorouracilo, epirubicino, ciklofosfamido), o vėliau skiriama pertuzumabo kartu su trastuzumabu ir docetakseliu; 9,3 % toje grupėje, kurios pacientams po FEC buvo skiriama pertuzumabo kartu su trastuzumabu ir docetakseliu; bei 6,6 % toje grupėje, kurios pacientams buvo skiriama pertuzumabo kartu su TCH (docetakselio, karboplatinės ir trastuzumabo). Simptomus sukeliančios KSD (stazinio širdies nepakankamumo) pasireiškimo dažnis buvo 1,3 % toje grupėje, kurios pacientams po FEC buvo skiriama pertuzumabo kartu su trastuzumabu ir docetakseliu (neįtraukiant vieno paciento, kuriam KSD simptomų pasireiškė gydymo FEC metu iki paskiriant pertuzumabo kartu su trastuzumabu ir docetakseliu), bei taip pat 1,3 % toje grupėje, kurios pacientams buvo skiriama pertuzumabo kartu su TCH. Kitoje grupėje, kurios pacientams buvo skiriama pertuzumabo kartu su trastuzumabu ir FEC, o vėliau skiriama pertuzumabo kartu su trastuzumabu ir docetakseliu, nė vienam pacientui nepasireiškė simptomus sukeliančios KSD.

Atliekant BERENICE tyrimą neoadjuvantinio gydymo laikotarpiu nustatytas III/IV klasių pagal NYHA klasifikaciją simptomų sukėlusios KSD (stazinio širdies nepakankamumo pagal NCI-CTCAE v.4) pasireiškimo dažnis buvo 1,5 % toje pacientų grupėje, kuriems buvo skirtas gydymas dažnesnių dozių doksorubicino ir ciklofosfamido deriniu (AC) ir vėliau pertuzumabo kartu su trastuzumabu bei paklitakseliu; tuo tarpu nė vienam pacientui (0 %) nepasireiškė simptomų sukėlusios KSD toje grupėje, kurioje buvo skiriamas gydymas FEC ir vėliau pertuzumabu kartu su trastuzumabu bei docetakseliu. Simptomų nesukėlusios KSD (išstūmimo frakcijos sumažėjimo pagal NCI-CTCAE v.4) pasireiškimo dažnis buvo 7 % toje pacientų grupėje, kuriems buvo skirtas gydymas dažnesnių dozių AC ir vėliau pertuzumabu kartu su trastuzumabu bei paklitakseliu, ir 3,5 % toje grupėje, kurioje buvo skiriamas gydymas FEC ir vėliau pertuzumabu kartu su trastuzumabu bei docetakseliu.

APHINITY tyrimo duomenimis, simptominio širdies nepakankamumo (III ar IV klasių pagal NYHA klasifikaciją), kai KSIF sumažėjo bent 10 % nuo pradinių verčių ir iki < 50 % reikšmės, pasireiškimo dažnis buvo < 1 % (0,6 % pertuzumabo vartojusių pacientų, lyginant su 0,3 % placebo grupės pacientų). Iš tų pacientų, kuriems pasireiškė simptominis širdies nepakankamumas, duomenų analizės metu 46,7 % pertuzumabo vartojusių pacientų ir 57,1 % placebo grupės pacientų šis sutrikimas išnyko (tai buvo apibrėžiama kaip 2 paciliai atliktų vertinimų metu nustatytos KSIF reikšmės virš 50 %). Dauguma šių atvejų nustatyta antraciklino vartojusiems pacientams. Asimptominis ar tik nesunkių simptomų sukėlęs (II klasės pagal NYHA klasifikaciją) KSIF sumažėjimas bent 10 % nuo pradinių verčių ir iki < 50 % reikšmės nustatytas 2,7 % pertuzumabo vartojusių pacientų ir 2,8 % placebo grupės pacientų; o tarp jų duomenų analizės metu 79,7 % pertuzumabo vartojusių pacientų ir 80,6 % placebo grupės pacientų šis sutrikimas išnyko.

Su injekcija ar infuzija susijusios reakcijos

Phesgo derinyje su chemoterapija

Pagrindinio klinikinio tyrimo FEDERICA metu su injekcija ar infuzija susijusi reakcija buvo apibrėžiama kaip bet kokia sisteminė reakcija, pasireiškusi per 24 valandas nuo Phesgo ar intraveninio pertuzumabo skyrimo derinyje su trastuzumabu (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Su injekcija susijusių reakcijų nustatyta 0,8 % Phesgo vartojusių pacientų, o su infuzija susijusių reakcijų nustatyta 10,7 % intraveninio pertuzumabo ir trastuzumabo derinio vartojusių pacientų.

Dauguma sisteminių su injekcija ar infuzija susijusių reakcijų, nustatytų skiriant Phesgo ar intraveninio pertuzumabo ir trastuzumabo derinio, buvo šaltkrėtis, karščiavimas arba vėmimas.

Injekcijos vietos reakcijos buvo apibrėžiamos kaip bet kuri vietinė reakcija, pasireiškusį per 24 valandas nuo Phesgo vartojimo; jų buvo nustatyta 14,9 % Phesgo vartojusių pacientų, ir visos jos buvo 1-ojo ar 2-ojo laipsnių reiškiniai. Dauguma vietinių injekcijos vietos reakcijų, nustatytų skiriant Phesgo, buvo arba injekcijos vietos skausmas, arba injekcijos vietos eritema.

Intraveninio pertuzumabo derinys su trastuzumabu ir chemoterapija

Pagrindžiančiųjų klinikinių tyrimų metu su vaistinio preparato vartojimu susijusi reakcija buvo apibrėžta kaip bet koks reiškinys, apibūdintas kaip padidėjęs jautrumas, anafilaksinė reakcija, ūminė reakcija į infuziją ar citokinių atpalaidavimo sindromas, atsirandantis infuzijos metu arba infuzijos atlikimo dieną. Pagrindinio klinikinio tyrimo CLEOPATRA metu pradinė pertuzumabo dozė buvo skiriama vieną dieną prieš trastuzumabo ir docetakselio infuzijas, kad būtų galima ištirti su pertuzumabo vartojimu susijusias reakcijas. Pirmąją dieną, kurią būdavo leidžiamas tik pertuzumabas, bendrasis su infuzija susijusių reakcijų dažnis placebo grupėje buvo 9,8 %, pertuzumabu gydytųjų grupėje – 13,2 %, o dauguma pasireiškusių reakcijų buvo lengvos ar vidutinio sunkumo. Dažniausios ($\geq 1,0$ %) su infuzija susijusios reakcijos pertuzumabu gydytųjų grupėje buvo karščiavimas, šaltkrėtis, nuovargis, galvos skausmas, silpnumas, padidėjęs jautrumas ir vėmimas.

Antrojo ciklo metu, kuomet visi vaistiniai preparatai būdavo suleidžiami tą pačią dieną, dažniausios ($\geq 1,0$ %) su infuzija susijusios reakcijos pertuzumabu gydytųjų grupėje buvo nuovargis, padidėjęs jautrumas vaistiniam preparatui, disgeuzija, padidėjęs jautrumas, raumenų skausmas ir vėmimas (žr. 4.4 skyrių).

Neoadjuvantinio gydymo ir adjuvantinio gydymo klinikinių tyrimų metu pertuzumabas buvo skiriamas tą pačią dieną kaip ir kiti tiriamieji vaistiniai preparatai. Su infuzija susijusios reakcijos pasireiškė 18,6-25,0 % pacientų pirmąją pertuzumabo vartojimo (kartu su trastuzumabu ir chemoterapija) dieną. Reiškinių pobūdis ir sunkumas buvo panašūs kaip ir nustatytieji CLEOPATRA tyrimo metu, o daugelis reakcijų buvo lengvos ar vidutinio sunkumo.

Padidėjusio jautrumo reakcijos ar anafilaksija

Phesgo derinyje su chemoterapija

Pagrindinio klinikinio tyrimo FEDERICA duomenimis, bendrasis padidėjusio jautrumo ar anafilaksijos reiškinų, susijusių su HER-2 veikiančiais vaistiniais preparatais, pasireiškimo dažnis buvo 1,6 % Phesgo vartojusiems pacientams, lyginant su 1,2 % intraveninio pertuzumabo ir trastuzumabo derinio vartojusiems pacientams; iš šių reiškinų nė vienas nebuvo 3-4-ojo laipsnių pagal NCI-CTCAE (4.0 versijos) klasifikaciją (žr. 4.4 skyrių). Vienam pacientui padidėjusio jautrumo ar anafilaksijos reiškinys pasireiškė Phesgo injekcijos metu ar netrukus po to pirmojo gydymo ciklo metu; dėl to gydymas buvo nutrauktas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Intraveninio pertuzumabo derinys su trastuzumabu ir chemoterapija

Su metastazavusiu krūties vėžiu sergančiais pacientais atlikto pagrindinio klinikinio tyrimo CLEOPATRA metu bendrasis tyrėjų praneštų padidėjusio jautrumo ar anafilaksijos reiškinų dažnis visu gydymo laikotarpiu placebo grupėje buvo 9,3 %, pertuzumabu gydytųjų grupėje – 11,3 %, iš kurių atitinkamai 2,5 % ir 2,0 % buvo 3-4-ojo laipsnio pagal NCI-CTCAE. Apibendrinant, 2 placebo grupės pacientai ir 4 pertuzumabu gydytųjų grupės pacientai patyrė reiškinus, tyrėjo apibūdintus kaip anafilaksija (žr. 4.4 skyrių).

Bendrai, dauguma padidėjusio jautrumo reakcijų buvo lengvos ar vidutinio sunkumo ir gydymo metu išnykdavo. Remiantis padarytais tiriamojo gydymo keitimais, dauguma reakcijų buvo įvertintos kaip antrinės į docetakselio infuzijas.

Neoadjuvantinio gydymo ir adjuvantinio gydymo klinikinių tyrimų metu pasireiškusių padidėjusio jautrumo ar anafilaksijos reiškinių pobūdis buvo panašus į stebėtuosius CLEOPATRA tyrimo metu. NEOSPHERE tyrimo duomenimis, dviem pacientams pertuzumabo ir docetakselio vartojusiųjų grupėje pasireiškė anafilaksija. Tiek TRYPHAENA tyrimo, tiek ir APHINITY tyrimo duomenimis, bendrasis padidėjusio jautrumo ar anafilaksijos reiškinių dažnis buvo didžiausias pertuzumabo ir TCH vartojusiųjų grupėje (atitinkamai 13,2 % ir 7,6 %), iš kurių atitinkamai 2,6 % ir 1,3 % atvejų buvo 3-4-ojo laipsnio pagal NCI-CTCAE.

Febrilinė neutropenija

Phesgo derinyje su chemoterapija

Pagrindinio klinikinio tyrimo FEDERICA duomenimis, febrilinė neutropenija pasireiškė 6,5 % Phesgo vartojusių pacientų ir 5,6 % intraveninio pertuzumabo ir trastuzumabo derinio vartojusių pacientų.

Kaip buvo nustatyta pagrindžiamųjų intraveninio pertuzumabo ir trastuzumabo derinio klinikinių tyrimų metu, febrilinės neutropenijos atvejų dažniau pasireiškė intraveninio pertuzumabo ir trastuzumabo vartojusiems pacientams azijiečiams (13,0 %); taip pat febrilinės neutropenijos atvejų pasireiškimo dažnis buvo didesnis ir Phesgo vartojusiems pacientams azijiečiams (13,7 %).

Intraveninio pertuzumabo derinys su trastuzumabu ir chemoterapija

Daugumai abiejų pagrindinio klinikinio tyrimo CLEOPATRA gydymo grupių pacientų pasireiškė bent vienas leukopenijos reiškinys (63,0 % pertuzumabu gydytų grupės ir 58,3 % placebo grupės pacientų), kurių dauguma buvo neutropenijos reiškiniai (žr. 4.4 skyrių). Febrilinė neutropenija pasireiškė 13,7 % pertuzumabu gydytų ir 7,6 % placebo grupės pacientų. Abiejose gydymo grupėse pacientų, kuriems pasireiškė febrilinė neutropenija, dalis pirmajame gydymo cikle buvo didžiausia ir po to palaipsniui mažėjo. Didesnis febrilinės neutropenijos dažnis abiejose gydymo grupėse buvo stebėtas azijiečių rasės pacientams, lyginant su kitų rasių ir kitų geografinių regionų pacientais. Azijiečiams febrilinės neutropenijos dažnis pertuzumabu gydytų grupėje (25,8 %) buvo didesnis, lyginant su placebo grupe (11,3 %).

NEOSPHERE tyrimo duomenimis, 8,4 % pacientų, kuriems buvo skiriamas neoadjuvantinis gydymas pertuzumabo, trastuzumabo ir docetakselio deriniu, pasireiškė febrilinė neutropenija, lyginant su 7,5 % pacientų, vartojusių trastuzumabo ir docetakselio. TRYPHAENA tyrimo duomenimis, febrilinė neutropenija pasireiškė 17,1 % pacientų, kuriems buvo skiriamas neoadjuvantinis gydymas pertuzumabu + TCH, bei 9,3 % pacientų, kuriems po FEC buvo skiriamas neoadjuvantinis gydymas pertuzumabu, trastuzumabu ir docetakseliu. TRYPHAENA tyrimo metu febrilinės neutropenijos pasireiškimo dažnis buvo didesnis pacientams, kuriems buvo skirti šeši gydymo pertuzumabo ciklai, lyginant su tais pacientais, kuriems buvo skirti trys pertuzumabo ciklai, nepriklausomai nuo kartu skirtos chemoterapijos. Kaip ir CLEOPATRA tyrimo metu, abiejų neoadjuvantinio gydymo klinikinių tyrimų duomenimis, didesnis neutropenijos ir febrilinės neutropenijos dažnis buvo stebėtas azijiečių rasės pacientams, lyginant su kitais pacientais. NEOSPHERE tyrimo duomenimis, 8,3 % azijiečių rasės pacientų, kuriems buvo skirtas neoadjuvantinis gydymas pertuzumabo, trastuzumabo ir docetakselio deriniu, pasireiškė febrilinė neutropenija, lyginant su 4,0 % azijiečių rasės pacientų, kuriems buvo skirtas neoadjuvantinis gydymas trastuzumabu ir docetakseliu.

APHINITY tyrimo duomenimis, febrilinė neutropenija pasireiškė 12,1 % pertuzumabo vartojusių pacientų ir 11,1 % placebo grupės pacientų. Kaip ir CLEOPATRA, TRYPHAENA bei NEOSPHERE tyrimų metu, taip ir APHINITY tyrimo metu, febrilinės neutropenijos atvejų dažniau pastebėta pertuzumabo vartojusiems azijiečių rasės pacientams nei kitų rasių pacientams (15,9 % pertuzumabo vartojusių pacientų ir 9,9 % placebo grupės pacientų).

Viduriavimas

Phesgo derinyje su chemoterapija

Pagrindinio klinikinio tyrimo FEDERICA duomenimis, viduriavimas pasireiškė 61,7 % Phesgo vartojusių pacientų ir 59,1 % intraveninio pertuzumabo ir trastuzumabo derinio vartojusių pacientų. ≥ 3 -iojo laipsnio viduriavimas nustatytas 7,3 % Phesgo vartojusių pacientų, lyginant su 5,2 % dažniu intraveninio pertuzumabo ir intraveninio trastuzumabo derinio vartojusių grupė. Dauguma nustatytų atvejų buvo 1-ojo ar 2-ojo sunkumo laipsnių. Didžiausias viduriavimo (visų sunkumo laipsnių) pasireiškimo dažnis buvo nustatytas taikininio gydymo ir chemoterapijos su taksanu skyrimo laikotarpiu (57,7 % Phesgo vartojusių pacientų, lyginant su 53,6 % intraveninio pertuzumabo ir trastuzumabo derinio vartojusių grupė) (žr. 4.4 skyrių).

Intraveninio pertuzumabo derinys su trastuzumabu ir chemoterapija

Su metastazavusiu krūties vėžiu sergančiais pacientais atlikto pagrindinio tyrimo CLEOPATRA metu viduriavo 68,4 % pertuzumabu gydytų grupės ir 48,7 % placebo grupės pacientų (žr. 4.4 skyrių). Dauguma reiškinių buvo lengvi ar vidutinio sunkumo bei pasireiškė kelių pirmųjų gydymo ciklų metu. 3-4-jo laipsnio pagal NCI-CTCAE viduriavimas nustatytas 9,3 % pertuzumabu gydytų grupės pacientų, lyginant su 5,1 % placebo grupės pacientų. Ilgiausio epizodo trukmės mediana pertuzumabu gydytų pacientų grupėje buvo 18 parų, o placebo grupėje – 8 paros. Viduriavimo reiškiniai buvo veiksmingai suvaldyti vaistiniais preparatais nuo viduriavimo.

NEOSPHERE tyrimo duomenimis, viduriavimas pasireiškė 45,8 % pacientų, kuriems buvo skirtas neoadjuvantinis gydymas pertuzumabo, trastuzumabo ir docetakselio deriniu, lyginant su 33,6 % pacientų, kuriems buvo skirta trastuzumabo ir docetakselio. TRYPHAENA tyrimo duomenimis, viduriavimas pasireiškė 72,3 % pacientų, kuriems buvo skirtas neoadjuvantinis gydymas pertuzumabu + TCH, bei 61,4 % pacientų, kuriems po FEC buvo skirtas neoadjuvantinis gydymas pertuzumabu, trastuzumabu ir docetakseliu. Abiejų tyrimų metu daugelis nepageidaujimų reiškiniai buvo lengvi ar vidutinio sunkumo.

APHINITY tyrimo duomenimis, viduriavimo atvejų dažniau nustatyta pertuzumabo vartojusių grupėje (71,2 %) nei placebo grupėje (45,2 %). ≥ 3 -iojo laipsnio viduriavimo atvejų pasireiškė 9,8 % pacientų pertuzumabo vartojusių grupėje, lyginant su 3,7 % dažniu placebo grupėje. Dauguma pasireiškusių atvejų buvo 1-ojo arba 2-ojo sunkumo laipsnių. Didžiausias viduriavimo atvejų (visų sunkumo laipsnių) pasireiškimo dažnis nustatytas tikslinio gydymo + chemoterapijos su taksanu laikotarpiu (61,4 % pacientų pertuzumabo vartojusių grupėje, lyginant su 33,8 % dažniu pacientams placebo grupėje). Viduriavimo dažnis buvo žymiai mažesnis nutraukus chemoterapijos skyrimą, kai šių reiškiniai pasireiškė 18,1 % pacientų pertuzumabo vartojusių grupėje, lyginant su 9,2 % pacientų placebo grupėje, tikslinio gydymo laikotarpiu po chemoterapijos nutraukimo.

Išbėrimas

Phesgo derinyje su chemoterapija

Pagrindinio klinikinio tyrimo FEDERICA duomenimis, išbėrimas pasireiškė 18,1 % Phesgo vartojusių pacientų ir 21,8 % intraveninio pertuzumabo ir trastuzumabo derinio vartojusių pacientų. Dauguma išbėrimo atvejų buvo 1-ojo ar 2-ojo laipsnių.

Intraveninio pertuzumabo derinys su trastuzumabu ir chemoterapija

Su metastazavusiu krūties vėžiu sergančiais pacientais atlikto pagrindinio tyrimo CLEOPATRA metu išbėrimas pasireiškė 51,7 % pertuzumabu gydytų grupės pacientų, lyginant su 38,9 % placebo grupės pacientų. Dauguma reiškinių buvo 1-ojo ar 2-ojo sunkumo laipsnio, pasireiškė pirmųjų dviejų ciklų metu bei reagavo į įprastą gydymą, tokį kaip vietiskai vartojami ar geriamieji vaistiniai preparatai nuo aknės.

NEOSPHERE tyrimo duomenimis, išbėrimas pasireiškė 40,2 % pacientų, kuriems buvo skirtas neoadjuvantinis gydymas pertuzumabo, trastuzumabo ir docetakselio deriniu, lyginant su 29,0 % pacientų, kuriems buvo skirta trastuzumabo ir docetakselio. TRYPHAENA tyrimo duomenimis, išbėrimas pasireiškė 36,8 % pacientų, kuriems buvo skirtas neoadjuvantinis gydymas pertuzumabu + TCH, bei 20,0 % pacientų, kuriems po FEC buvo skirtas neoadjuvantinis gydymas pertuzumabu, trastuzumabu ir docetakseliu. Išbėrimo pasireiškimo dažnis buvo didesnis pacientams, kuriems buvo skirti šeši gydymo pertuzumabu ciklai, lyginant su tais pacientais, kuriems buvo skirti trys pertuzumabo ciklai, nepriklausomai nuo kartu skirtos chemoterapijos.

APHINITY tyrimo duomenimis, nepageidaujama išbėrimo reakcijų pasireiškė 25,8 % pacientų pertuzumabo vartojusiųjų grupėje, lyginant su 20,3 % dažniu pacientams placebo grupėje. Dauguma išbėrimo atvejų buvo 1-ojo arba 2-ojo laipsnių.

Laboratorinių tyrimų nuokrypiai

Phesgo derinyje su chemoterapija

Pagrindinio klinikinio tyrimo FEDERICA duomenimis, 3-4-ojo laipsnių pagal NCI-CTCAE (4 versija) neutropenijos pasireiškimo dažnis abejuose tiriamosiose grupėse buvo panašus (14,5 % Phesgo vartojusiems pacientams ir 13,9 % intraveninio pertuzumabo ir trastuzumabo derinio vartojusiems pacientams).

Intraveninio pertuzumabo derinys su trastuzumabu ir chemoterapija

Su metastazavusiu krūties vėžiu sergančiais pacientais atlikto pagrindinio tyrimo CLEOPATRA metu 3-4-jo laipsnio pagal NCI-CTCAE (3 versija) neutropenijos dažnis abejuose tiriamosiose grupėse buvo panašus (86,3 % pertuzumabu gydytų pacientų grupėje ir 86,6 % placebo grupės pacientų, tarp jų atitinkamai 60,7 % ir 64,8 % nustatyta 4-ojo laipsnio neutropenija).

NEOSPHERE tyrimo duomenimis, 3-4-ojo laipsnio neutropenijos pagal NCI-CTCAE v.3 pasireiškimo dažnis buvo 74,5 % pacientams, kuriems buvo skirtas neoadjuvantinis gydymas pertuzumabo, trastuzumabo ir docetakselio deriniu, lyginant su 84,5 % dažniu pacientams, kuriems buvo skirta trastuzumabo ir docetakselio, įskaitant, atitinkamai, 50,9 % ir 60,2 % 4-ojo laipsnio neutropenijos atvejus. TRYPHAENA tyrimo duomenimis, 3-4-ojo laipsnio neutropenijos pagal NCI-CTCAE v.3 pasireiškimo dažnis buvo 85,3 % pacientams, kuriems buvo skirtas neoadjuvantinis gydymas pertuzumabu + TCH, bei 77,0 % pacientams, kuriems po FEC buvo skirtas neoadjuvantinis gydymas pertuzumabu, trastuzumabu ir docetakseliu, įskaitant, atitinkamai, 66,7 % ir 59,5 % 4-ojo laipsnio neutropenijos atvejus.

APHINITY tyrimo duomenimis, 3-4-ojo laipsnio neutropenijos pagal NCI-CTCAE v.4 pasireiškimo dažnis buvo 40,6 % pacientams, kuriems buvo skirti pertuzumabas, trastuzumabas ir chemoterapija, lyginant su 39,1 % dažniu pacientams, kuriems buvo skirti placebo, trastuzumabas ir chemoterapija, įskaitant atitinkamai 28,3 % ir 26,5 % 4-ojo laipsnio neutropenijos atvejų dažnį.

Imunogeniškumas

Kaip ir skiriant visų terapinio poveikio baltymų, Phesgo gydomiems pacientams gali pasireikšti imuninis atsakas pertuzumabui ir trastuzumabui.

FEDERICA tyrimo duomenimis, intraveninio pertuzumabo ir trastuzumabo vartojusių pacientų tarpe su gydymu susijusių antikūnų prieš pertuzumabą ir prieš trastuzumabą susidarymo dažnis buvo atitinkamai 6,1 % (15 iš 245) ir 0,4 % (1 iš 245). Tarp pacientų, kuriems nustatyta antikūnų prieš pertuzumabą, dviems pacientams buvo nustatyti neutralizuojantys pertuzumabą antikūnai.

Antikūnų prieš pertuzumabą ir prieš trastuzumabą, nustatytų bet kuriuo metu (įskaitant prieš pradėdant atlikti tyrimą), susidarymo dažnis buvo atitinkamai 10,3 % (26 iš 252) ir 1,2 % (3 iš 252) pacientams,

gydytiems intraveniniu pertuzumabu ir trastuzumabu. Tarp šių pacientų trims pacientams buvo nustatyti neutralizuojantys pertuzumabą antikūnai.

Phesgo vartojusių pacientų tarpe su gydymu susijusių antikūnų prieš pertuzumabą, prieš trastuzumabą ir prieš vorhialuronidazę alfa susidarymo dažnis buvo atitinkamai 8,3 % (20 iš 241), 1,7 % (4 iš 241) ir 3,8 % (9 iš 238). Tarp tų pacientų, kuriems nustatyta antikūnų, neutralizuojančių antikūnų prieš pertuzumabą buvo aptikta dviems pacientams ir neutralizuojančių antikūnų prieš trastuzumabą buvo aptikta vienam pacientui.

Phesgo vartojusių pacientų tarpe antikūnų prieš pertuzumabą, prieš trastuzumabą ir prieš vorhialuronidazę alfa susidarymo bet kuriuo tyrimo laikotarpiu (įskaitant prieš pradėdant atlikti tyrimą) dažnis buvo atitinkamai 12,1 % (30 iš 248), 3,2 % (8 iš 248) ir 9 % (22 iš 245). Tarp tų pacientų, kuriems nustatyta antikūnų, neutralizuojančių antikūnų prieš pertuzumabą buvo aptikta trims pacientams, vienam pacientui buvo aptikta neutralizuojančių antikūnų prieš trastuzumabą ir neutralizuojančių antikūnų prieš vorhialuronidazę alfa buvo aptikta vienam pacientui.

Klinikinė antikūnų prieš pertuzumabą, prieš trastuzumabą ir prieš vorhialuronidazę alfa susidarymo po gydymo Phesgo reikšmė nežinoma.

Gydymo keitimas iš intraveninio pertuzumabo ir trastuzumabo į Phesgo vartojimą (arba atvirkščiai)

MO40628 tyrimo metu buvo įvertintas gydymo keitimo iš intraveninio pertuzumabo ir trastuzumabo į Phesgo skyrimą leidžiant po oda (A grupė) ir atvirkščiai (B grupė) saugumas, o pagrindinis tyrimo tikslas buvo įvertinti paciento teikiamą pirmenybę (žr. 5.1 skyrių, kuriame pateiktos tyrimo dizaino detalės).

A grupės pacientams nepageidaujamų reiškinių (NR) dažnis 1-3-iojo ciklą metu (intraveninio gydymo laikotarpiu) buvo 77,5 % (62 iš 80 pacientų), tuo tarpu 4-6-ojo ciklą metu (po oda leidžiamo gydymo laikotarpiu) šis dažnis buvo 72,5 % (58 iš 80 pacientų). B grupės pacientams NR dažnis 1-3-iojo ciklą metu (po oda leidžiamo gydymo laikotarpiu) buvo 77,5 % (62 iš 80 pacientų), tuo tarpu 4-6-ojo ciklą metu (intraveninio gydymo laikotarpiu) šis dažnis buvo 63,8 % (51 iš 80 pacientų); o skirtumas daugiausiai buvo nulemtas vietinių injekcijos srities reakcijų (visos jos buvo 1-o arba 2-o laipsnių) pasireiškimo dažnio Phesgo vartojimo laikotarpiu. Prieš pakeičiant gydymą (1-3-iojo ciklą laikotarpiu) nustatytų sunkių nepageidaujamų reiškinių, 3-iojo laipsnio nepageidaujamų reiškinių ir gydymo nutraukimo dėl pasireiškusių nepageidaujamų reiškinių atvejų dažniai buvo nedideli (< 6 %) ir panašūs į dažnius, nustatytus po gydymo pakeitimo (4-6-ojo ciklą laikotarpiu).

4-o laipsnio ar 5-o laipsnio nepageidaujamų reiškinių nustatyta nebuvo.

Senyvi pacientai

FEDERICA tyrimo duomenimis, nebuvo pastebėta Phesgo saugumo savybių skirtumų ≥ 65 metų ir < 65 metų pacientams.

Tačiau pagrindžiamųjų pertuzumabo klinikinių tyrimų duomenimis, skiriant intraveninio pertuzumabo derinio su trastuzumabu, ≥ 65 metų pacientams ($n = 418$), lyginant su < 65 metų pacientais ($n = 2\,926$), dažniau pasireiškė sumažėjęs apetitas, anemija, sumažėjęs kūno svoris, astenija, disgeuzija, periferinė neuropatija, hipomagnezemija ir viduriavimas (kai šių reiškinių pasireiškimo dažnis buvo ≥ 5 % didesnis).

Klinikinių tyrimų duomenų Phesgo ar intraveninio pertuzumabo ir trastuzumabo derinio skiriant > 75 metų pacientams yra nedaug. Po vaistinio preparato registracijos gauti duomenys neparodė saugumo savybių skirtumų skiriant pertuzumabo derinio su trastuzumabu ≥ 65 metų ir < 65 metų pacientams.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Didžiausia tirta Phesgo dozė buvo 1 200 mg pertuzumabo / 600 mg trastuzumabo. Perdozavimo atvejais pacientų būklę būtina atidžiai stebėti dėl nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų pasireiškimo bei paskirti tinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, monokloniniai antikūnai, ATC kodas – L01XY02

Veikimo mechanizmas

Phesgo sudėtyje yra pertuzumabo ir trastuzumabo, kurie lemia terapinį šio vaistinio preparato poveikį, bei vorhialuronidazės alfa, t. y., fermento, kuris naudojamas siekiant padidinti kartu po oda leidžiamų medžiagų dispersiją ir absorbciją.

Pertuzumabas ir trastuzumabas yra rekombinantiniai humanizuoti imunoglobulinų IgG1 klasės monokloniniai antikūnai veikiantys į žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptorių 2 (HER2). Abi veikliosios medžiagos jungiasi prie skirtingų HER2 sričių, tarpusavyje nekonkuruoja ir papildo viena kitą nutraukdamos HER2 signalų perdavimo mechanizmą.

- Pertuzumabas specifiskai jungiasi prie ląstelės išorėje esančio HER2 dimerizacijos domeno (subdomeno II) ir todėl blokuoja nuo ligando priklausomą HER2 heterodimerizaciją su kitais žmogaus epidermio augimo faktoriaus šeimos receptoriais (HER), tarp jų epidermio augimo faktoriaus receptorių (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR), HER3 ir HER4. Dėl to pertuzumabas slopina ligando inicijuotą signalo perdavimą ląstelės viduje dviem pagrindiniais signalo perdavimo būdais, būtent per mitogenų aktyvuojamąją proteinkinazę (angl. *mitogen-activated protein*, MAP) bei fosfoinozitud 3-kinazę (angl. *and phosphoinositide 3-kinase*, PI3K). Šių signalo perdavimo kelių slopinimas gali sąlygoti, atitinkamai, ląstelės augimo sustabdymą ir apoptozę.
- Trastuzumabas jungiasi prie subdomeno IV, t. y., prie HER2 baltymo ekstraląstelinio domeno srities, ir slopina nuo ligando nepriklausančius, HER2 sąlygojamus proliferacijos ir išlikimo signalus žmogaus naviko ląstelėse, kuriose ryškiai padidėjusi HER2 raiška.

Be to, abi veikliosios medžiagos yra stiprūs nuo antikūnų priklausomo ląstelinio citotoksiškumo (ADCC) mediatoriai. Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad tiek pertuzumabo, tiek ir trastuzumabo sąlygojamas ADCC labiau veikia vėžio ląsteles, kurių padidėjusi HER2 raiška, nei tas, kurių HER2 raiška nepadidėjusi.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Šiame poskyryje pateikiami klinikiniai duomenys apie Phesgo fiksuotų dozių pertuzumabo ir trastuzumabo derinio bei intraveninio pertuzumabo derinio su trastuzumabu poveikį ankstyvuojui ir metastazavusiu krūties vėžiu sergantiems pacientams, kurių navikuose nustatyta padidėjusi HER2 raiška.

Klinikinė patirtis skiriant Phesgo HER2 teigiamu ankstyvuju krūties vėžiu sergantiems pacientams

Klinikinė patirtis skiriant Phesgo pagrįsta III fazės klinikinio tyrimo (FEDERICA WO40324) ir II fazės klinikinio tyrimo (PHRANCESKA MO40628) metu gautais duomenimis, kai šiame tyrime dalyvavo ankstyvuju krūties vėžiu sirgę pacientai, kurių navikuose nustatyta padidėjusi HER2 raiška. Padidėjusi HER2 rodmenis raiška buvo nustatyta centralizuotoje laboratorijoje ir ji buvo apibrėžiama kaip IHC tyrimo 3+ balų skaičius arba kaip ISH tyrimo metu nustatytas amplifikacijos santykis $\geq 2,0$, kaip aprašyta toliau nurodytame klinikiniame tyrime.

FEDERICA WO40324

FEDERICA yra atvirasis, daugiacentris, atsitiktinių imčių tyrimas, atliktas su 500 pacientų, sirgusių HER2 teigiamu ankstyvuju krūties vėžiu, kuris buvo operuotinas arba lokaliai išplitęs (įskaitant uždegiminį vėžį); naviko dydis buvo > 2 cm arba buvo nustatyta metastazių limfmazgiuose; tiriamųjų vaistinių preparatų buvo skiriama neoadjuvantiniam ir adjuvantiniam gydymui. Pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirti 8 ciklai neoadjuvantinės chemoterapijos kartu su 4 ciklais Phesgo arba intraveninio pertuzumabo ir trastuzumabo derinio (pastarųjų skiriant 5-8-ojo ciklą metu). Tyrėjai kiekvienam pacientui parinko vieną iš toliau nurodytų dviejų neoadjuvantinės chemoterapijos schemų:

- 4 ciklai doksorubicino (60 mg/m^2) ir ciklofosfamido (600 mg/m^2) kas 2 savaites, vėliau skiriant paklitakselio (80 mg/m^2) kas savaitę iš viso 12 savaitių;
- 4 ciklai doksorubicino (60 mg/m^2) ir ciklofosfamido (600 mg/m^2) kas 3 savaites, vėliau skiriant 4 ciklus docetakselio (75 mg/m^2 pirmojo ciklo metu ir tuomet 100 mg/m^2 kitų ciklų metu tyrėjų sprendimu) kas 3 savaites.

Po chirurginės operacijos pacientams papildomus 14 ciklų buvo tęsiamas gydymas Phesgo arba intraveninio pertuzumabo ir trastuzumabo deriniu, jų skiriant taip pat, kaip prieš operacinį gydymą; iš viso buvo baigti 18 ciklų HER2 veikiančio gydymo. Pacientams taip pat buvo skiriama adjuvantinė radioterapija ir hormonų terapija, remiantis vietine klinikine praktika. Adjuvantinio gydymo laikotarpiu tyrėjo sprendimu buvo leidžiama gydymą intraveniniu trastuzumabu keisti į gydymą po oda leidžiamu trastuzumabu. HER2 veikiantys vaistiniai preparatai buvo skiriami kas 3 savaites, kaip nurodyta toliau pateiktoje 3 lentelėje.

3 lentelė. Phesgo, intraveninio pertuzumabo, intraveninio trastuzumabo ir poodinio trastuzumabo dozavimas bei vartojimo metodas

Vaistinis preparatas	Vartojimo metodas	Dozė	
		Įsotinamoji	Palaikomoji
Phesgo	Injekcija po oda	1 200 mg/600 mg	600 mg/600 mg
Pertuzumabas	Intraveninė infuzija	840 mg	420 mg
Trastuzumabas	Intraveninė infuzija	8 mg/kg	6 mg/kg
Trastuzumabas	Injekcija po oda	600 mg	

FEDERICA tyrimo planas buvo skirtas įrodyti ne mažesnę Phesgo sudėtyje esančio pertuzumabo C_{trough} rodmenį serume 7-ojo ciklo metu (t. y., prieš paskiriant 8-ojo ciklo dozę), lyginant su šiuo rodmeniu, nustatytu skiriant intraveninio pertuzumabo (pagrindinė vertinamoji baigtis). Papildomos antrinės vertinamosios baigtys buvo tokios: ne mažesnis Phesgo sudėtyje esančio trastuzumabo C_{trough} rodmuo serume 7-ojo ciklo metu, lyginant su intraveninio trastuzumabo rodmeniu, veiksmingumas (pagal tyrimo centre įvertintą bendrąjį patologinį visišką atsaką, bpVA) bei saugumo savybių baigtys. Demografiniai duomenys abejose tiriamosiose grupėse buvo panašūs, o tiriamųjų asmenų amžiaus mediana buvo 51 metai. Daugumai pacientų buvo nustatytas hormonų receptoriams teigiamas navikas (61,2 %), į limfmazgius metastazavusi liga (57,6 %), o daugelis jų buvo baltaodžiai (65,8 %).

Ne prastesni Phesgo sudėtyje esančių pertuzumabo ir trastuzumabo ekspozicijų rodmenys pateikiami 5.2 skyriuje. Saugumo savybių pobūdis apibūdintas 4.8 skyriuje.

Antrinės vertinamosios baigties (tyrimo centre įvertinto bpVA rodmens, kuris apibrėžiamas kaip invazinės ligos nebuvimas krūtyje ir pažastyje [ypT0/is, ypN0]) analizės duomenys pateikti 4 lentelėje.

4 lentelė. Bendrojo patologinio visiško atsako (bpVA) rodmens duomenų santrauka

	Phesgo (n = 248)	Intraveninis pertuzumabas + trastuzumabas (n = 252)
bpVA (ypT0/is, ypN0)	148 (59,7 %)	150 (59,5 %)
bpVA dažnio tikslusis 95 % PI ¹	(53,28; 65,84)	(53,18; 65,64)
bpVA dažnio skirtumas (iš po oda leidžiamos injekcijos šakos atėmus į veną leidžiamos šaką)	0,15	
bpVA dažnio skirtumo 95 % PI ²	Nuo -8,67 iki 8,97	

¹ Pasikliautinis intervalas vienai dvinarei imčiai naudojant *Pearson-Clopper* metodą.

² Šiam apskaičiavimui buvo naudotas nenutrūkstamas koregavimas *Hauck-Anderson* metodu.

PHRANCESCA (MO40628)

MO40628 tyrimo metu buvo įvertintas gydymo keitimo iš intraveninio pertuzumabo ir trastuzumabo į Phesgo skyrimą leidžiant po oda ir atvirksčiai saugumas, o pagrindinis tyrimo tikslas buvo įvertinti paciento teikiamą pirmenybę (žr. skyrių 4.8) intraveniniam arba poodiniam vartojimo būdai: 85 % pacientų teikė pirmenybę poodiniam vartojimo būdai, tuo tarpu 13,8 % pacientų teikė pirmenybę intraveniniam vartojimo būdai, o 1,2 % pacientų pirmenybės nenurodė. Į šį 2 tiriamųjų grupių, persikryžiuojantį tyrimą buvo įtraukta iš viso 160 pacientų: 80 pacientų atsitiktine tvarka buvo priskirti A grupei (jiems buvo skirti 3 ciklai intraveninio pertuzumabo ir trastuzumabo, o vėliau 3 ciklai Phesgo), o kiti 80 pacientų atsitiktine tvarka buvo priskirti B grupei (jiems buvo skirti 3 ciklai Phesgo, o vėliau 3 ciklai intraveninio pertuzumabo ir trastuzumabo). Pagrindinės duomenų analizės atlikimo metu ekspozicijos adjuvantiniam gydymui pertuzumabu ir trastuzumabu mediana (tiek skiriant į veną, tiek ir skiriant po oda) buvo 11 ciklų (svyravimo ribos: 6-15 ciklų).

Klinikinė patirtis skiriant intraveninio pertuzumabo derinio su trastuzumabu HER2 teigiamu krūties vėžiu sergantiems pacientams

Klinikinę patirtį skiriant intraveninio pertuzumabo derinio su trastuzumabu pagrindžia duomenys, gauti dviejų atsitiktinių imčių II fazės ankstyvojo krūties vėžio neoadjuvantinio gydymo klinikinių tyrimų (vienas iš jų buvo kontroliuojamasis), ne atsitiktinių imčių II fazės neoadjuvantinio gydymo tyrimo, atsitiktinių imčių III fazės adjuvantinio gydymo tyrimo bei atsitiktinių imčių III fazės metastazavusio krūties vėžio gydymo klinikinio tyrimo ir vienos šakos II fazės tyrimo metu. Padidėjusi HER2 rodmens raiška buvo nustatyta centralizuotoje laboratorijoje ir ji buvo apibrėžiama kaip IHC tyrimo 3+ balų skaičius arba kaip ISH tyrimo metu nustatytas amplifikacijos santykis $\geq 2,0$, kaip aprašyta toliau nurodytuose klinikiniuose tyrimuose.

Ankstyvasis krūties vėžys

Neoadjuvantinis gydymas

Skiriant neoadjuvantinį gydymą, vietiškai išplitęs ir uždegiminis krūties vėžys laikomas didelės rizikos vėžiu, nepriklausomai nuo hormonų receptorių nustatymo. Ankstyvosios stadijos krūties vėžiu sergantiems pacientams vertinant vėžio riziką, reikia atsižvelgti į naviko dydį, piktybiškumo laipsnį, hormonų receptorių nustatymą ir metastazių limfmazgiuose buvimą.

Neoadjuvantinio gydymo skyrimo krūties vėžiu sergantiems pacientams indikacija grindžiama nustačius patologinio visiško atsako dažnio pagerėjimą, taip pat nustačius išgyvenamumo be ligos (IBL) gerėjimo tendenciją, nors šie rodikliai ir nenustato ar tiksliai neįvertina palankaus poveikio ilgalaikėms išeitims, pavyzdžiui, bendrajam išgyvenamumui (BI) ar IBL.

NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE yra II fazės, daugiacentris, daugianacionalinis, atsitiktinių imčių, kontroliuojamasis pertuzumabo klinikinis tyrimas, atliktas su 417 anksčiau trastuzumabu, chemoterapiniais vaistiniais preparatais ar radioterapija negydytų suaugusių pacienčių, kurioms buvo naujai diagnozuotas, ankstyvos stadijos, uždegiminis ar vietiškai išplitęs HER2 teigiamas krūties vėžys (T2-4d; pirminis navikas buvo > 2 cm skersmens). Į tyrimą nebuvo įtraukiamos pacientės, kurioms nustatyta metastazių, abipusis krūties vėžys, kliniškai reikšmingų širdies sutrikimų rizikos veiksnių (žr. 4.4 skyrių) arba kurioms KSIF buvo < 55 %. Dauguma pacienčių buvo jaunesnės kaip 65 metų.

Pacientėms prieš chirurginę operaciją atsitiktine tvarka buvo paskirti 4 ciklai vienos iš toliau nurodytų neoadjuvantinio gydymo schemų:

- trastuzumabas su docetakseliu;
- pertuzumabas su trastuzumabu ir docetakseliu;
- pertuzumabas su trastuzumabu;
- pertuzumabas su docetakseliu.

Randomizacija buvo stratifikuota pagal krūties vėžio tipą (operuotinas, vietiškai išplitęs ar uždegiminis) ir pagal estrogenų (ER) ar progesterono (PgR) receptorių nustatymą.

Pertuzumabas buvo leidžiamas į veną, iš pradžių buvo skiriama pradinė 840 mg dozė, o vėliau po 420 mg kas tris savaites. Trastuzumabo buvo leidžiama į veną, iš pradžių buvo skiriama pradinė 8 mg/kg kūno svorio dozė, o vėliau po 6 mg/kg kas tris savaites. Docetakselio taip pat buvo leidžiama į veną, iš pradžių buvo skiriama pradinė 75 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozė, o vėliau 75 mg/m² arba 100 mg/m² dozė (jei buvo toleruojama) kas 3 savaites. Po chirurginės operacijos visoms pacientėms buvo skiriami 3 ciklai 5-fluorouracilo (600 mg/m²), epirubicino (90 mg/m²), ciklofosfamido (600 mg/m²) (FEC) į veną kas tris savaites bei trastuzumabo į veną kas tris savaites, kad būtų baigtas vienerių metų trukmės gydymo kursas. Pacientėms, kurioms prieš chirurginę operaciją buvo skiriama vien pertuzumabo su trastuzumabu, vėliau atlikus operaciją buvo skiriama tiek FEC, tiek docetakselio.

Šio klinikinio tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis buvo krūties vėžio (ypT0/is) patologinių rodiklių visiško atsako (pVA) dažnis. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo klinikinio atsako dažnis, krūtį išsaugančios operacijos dažnis (tik T2-3 augliams), IBL ir išgyvenimas be ligos progresavimo (IBLP). Papildoma žvalgomoji pVA dažnio analizė apėmė limfmazgių būklę (ypT0/isN0 bei ypTON0).

Demografiniai rodikliai buvo panašūs visose tiriamosiose grupėse (amžiaus mediana buvo 49-50 metų, daugelis buvo baltaodės (71 %) ir visos tiriamosios buvo moterys). Iš viso 7 % pacienčių buvo nustatytas uždegiminis krūties vėžys, 32 % – vietiškai išplitęs, o 61 % – operuotinas krūties vėžys. Maždaug pusei kiekvienos tiriamosios grupės pacienčių nustatytas hormonų receptorių turintis vėžys (apibrėžiama kaip ER teigiamas ir (arba) PgR teigiamas rodmuo).

Gauti veiksmingumo rezultatai yra išdėstyti 5 lentelėje. Pacientėms, kurioms buvo skiriama pertuzumabo su trastuzumabu ir docetakseliu, nustatytas statistiškai reikšmingai didesnis pVA dažnis (ypT0/is), lyginant su vartojusiomis trastuzumabo ir docetakselio (45,8 % lyginant su 29,0 %, p reikšmė – 0,0141). Gauti rezultatai buvo panašūs nepriklausomai nuo pVA apibrėžimo. Manoma, kad nustatyti pVA dažnių skirtumai gali būti interpretuojami kaip kliniškai reikšmingi ilgalaikių išiečių skirtumai, ir tai pagrindžia teigiamos IBLP (RS = 0,69; 95 % PI 0,34; 1,40) bei IBL (RS = 0,60; 95 % PI 0,28; 1,27) tendencijos.

Nustatyti pVA dažniai bei gydymo pertuzumabu naudos (pertuzumabo, trastuzumabo ir docetakselio derinį palyginus su trastuzumabo ir docetakselio deriniu) reikšmė buvo mažesnė pacienčių, kurioms nustatytas teigiamas naviko hormonų receptorių rodmuo, pogrupyje (krūties pVA skirtumas 6 %), lyginant su tomis pacientėmis, kurioms nustatytas neigiamas hormonų receptorių rodmuo (krūties pVA skirtumas 26,4 %). pVA dažniai buvo panašūs tiek pacientėms, kurioms nustatytas operuotinas krūties vėžys, tiek tomis, kurioms nustatyta vietiškai išplitusi liga. Pacienčių, kurioms buvo nustatytas

uždegiminis krūties vėžys, buvo per mažai, kad būtų galima padaryti kokias nors tvirtas išvadas, tačiau jų tarpe pVA dažnis buvo didesnis toms pacientėms, kurioms buvo skiriama pertuzumabo su trastuzumabu ir docetakseliu.

TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA yra daugiacentris, atsitiktinių imčių, II fazės klinikinis tyrimas, atliktas su 225 anksčiau trastuzumabu, chemoterapiniais vaistiniais preparatais ar radioterapija negydytomis suaugusiomis pacientėmis, kurioms buvo nustatytas HER2 teigiamas vietiškai išplitęs, operuotinas ar uždegiminis krūties vėžys (T2-4d; pirminis navikas buvo > 2 cm skersmens). Į tyrimą nebuvo įtraukiamos pacientės, kurioms nustatyta metastazių, abipusis krūties vėžys, kliniškai reikšmingų širdies sutrikimų rizikos veiksnių (žr. 4.4 skyrių) arba kurioms KSIF buvo < 55 %. Daugelis pacienčių buvo jaunesnės kaip 65 metų.

Pacientėms prieš chirurginę operaciją atsitiktine tvarka buvo paskirta viena iš toliau nurodytų trijų neoadjuvantinio gydymo schemų:

- 3 ciklai FEC ir vėliau 3 ciklai docetakselio, visų vaistinių preparatų skiriant kartu su pertuzumabu ir trastuzumabu;
- 3 ciklai vien FEC ir vėliau 3 ciklai docetakselio kartu su trastuzumabu ir pertuzumabu;
- 6 ciklai TCH derinyje su pertuzumabu.

Randomizacija buvo stratifikuota pagal krūties vėžio tipą (operuotinas, vietiškai išplitęs ar uždegiminis) bei pagal ER ir (arba) PgR receptorių nustatymą.

Pertuzumabas buvo leidžiamas į veną, iš pradžių buvo skiriama pradinė 840 mg dozė, o vėliau po 420 mg kas tris savaites. Trastuzumabo buvo leidžiama į veną, iš pradžių buvo skiriama pradinė 8 mg/kg kūno svorio dozė, o vėliau po 6 mg/kg kas tris savaites. FEC (5-fluorouracilo [500 mg/m² kūno paviršiaus ploto], epirubicino [100 mg/m² kūno paviršiaus ploto], ciklofosfamido [600 mg/m² kūno paviršiaus ploto]) buvo leidžiama į veną kas tris savaites 3 ciklus. Docetakselio taip pat buvo skiriama infuzijos į veną būdu, iš pradžių buvo skiriama pradinė 75 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozė kas tris savaites, o vėliau, jei ši dozė buvo gerai toleruojama, tyrėjo sprendimu ją buvo galima didinti iki 100 mg/m² dozės. Tačiau toms pacientėms, kurioms buvo skiriamas pertuzumabo derinys su TCH, docetakselio buvo leidžiama į veną po 75 mg/m² (dozės didinti nebuvo leidžiama) ir karboplatinos (AUC 6) buvo leidžiama į veną kas tris savaites. Po chirurginės operacijos visoms pacientėms buvo skiriama trastuzumabo, kad būtų baigtas vienerių metų trukmės gydymo kursas.

Šio klinikinio tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis buvo kardialinis (širdies) saugumo pobūdis neoadjuvantinio gydymo laikotarpiu. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo krūties pVA dažnis (ypT0/is), IBL, IBLP ir bendrojo išgyvenimo (BI) rodikliai.

Demografiniai rodikliai buvo panašūs visose tiriamosiose grupėse (amžiaus mediana buvo 49-50 metų, daugelis buvo baltaodės [77 %] ir visos tiriamosios buvo moterys). Iš viso 6 % pacienčių buvo nustatytas uždegiminis krūties vėžys, 25 % – vietiškai išplitęs, o 69 % – operuotinas krūties vėžys. Maždaug pusei kiekvienos tiriamosios grupės pacienčių nustatytas navikas turėjo ER teigiamą ir (arba) PgR teigiamą rodmenį.

Lyginant su paskelbtais duomenimis apie panašias gydymo schemas be pertuzumabo, visose 3 tiriamosiose grupėse nustatyti dideli pVA dažniai (žr. 5 lentelę). Gauti rezultatai buvo panašūs nepriklausomai nuo pasirinkto pVA apibrėžimo. Nustatyti pVA dažniai buvo mažesni pacienčių, kurioms nustatytas teigiamas naviko hormonų receptorių rodmuo, pogrupyje (svyravo nuo 46,2 % iki 50,0 %), lyginant su tomis pacientėmis, kurioms nustatytas neigiamas hormonų receptorių rodmuo (svyravo nuo 65,0 % iki 83,8 %).

pVA dažniai buvo panašūs tiek pacientėms, kurioms nustatytas operuotinas krūties vėžys, tiek toms, kurioms nustatyta vietiškai išplitusi liga. Pacienčių, kurioms buvo nustatytas uždegiminis krūties vėžys, buvo per mažai, kad būtų galima padaryti kokias nors tvirtas išvadas.

5 lentelė. NEOSPHERE (WO20697) ir TRYPHAENA (BO22280) tyrimai: veiksmingumo rezultatų santrauka (angl. *Intent to Treat Population*)

Rodiklis	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
	Trastuzumabas + docetakselis N=107	Pertuzumabas + trastuzumabas + docetakselis N=107	Pertuzumabas + trastuzumabas N=107	Pertuzumabas + docetakselis N=96	Pertuzumabas + trastuzumabas + FEC → Pertuzumabas + trastuzumabas + docetakselis N=73	FEC → Pertuzumabas + trastuzumabas + docetakselis N=75	Pertuzumabas + TCH N=77
pVA dažnis krūtyje (ypT0/is) n (%) [95 % PI] ¹	31 (29,0%) [20,6; 38,5]	49 (45,8%) [36,1; 55,7]	18 (16,8%) [10,3; 25,3]	23 (24,0%) [15,8; 33,7]	45 (61,6%) [49,5; 72,8]	43 (57,3%) [45,4; 68,7]	51 (66,2%) [54,6; 76,6]
pVA dažnių skirtumas ² [95 % PI] ³		+16,8 % [3,5; 30,1]	-12,2 % [-23,8; -0,5]	-21,8 % [-35,1; -8,5]	NT	NT	NT
p reikšmė (su <i>Simes</i> pataisa CMH testui) ⁴		0,0141 (lyginant su trastuzumabu + docetakseliu)	0,0198 (lyginant su trastuzumabu + docetakseliu)	0,0030 (lyginant su pertuzumabu + trastuzumabu + docetakseliu)	NT	NT	NT
pVA dažnis krūtyje ir limfmazgiuose (ypT0/is N0) n (%) [95 % PI]	23 (21,5%) [14,1; 30,5]	42 (39,3%) [30,3; 49,2]	12 (11,2%) [5,9; 18,8]	17 (17,7%) [10,7; 26,8]	41 (56,2%) [44,1; 67,8]	41 (54,7%) [42,7; 66,2]	49 (63,6%) [51,9; 74,3]

	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
Rodiklis	Trastuzumabas + docetakselis N=107	Pertuzumabas + trastuzumabas + docetakselis N=107	Pertuzumabas + trastuzumabas N=107	Pertuzumabas + docetakselis N=96	Pertuzumabas + trastuzumabas + FEC → Pertuzumabas + trastuzumabas + docetakselis N=73	FEC → Pertuzumabas + trastuzumabas + docetakselis N=75	Pertuzumabas + TCH N=77
ypT0 NO n (%) [95 % PI]	13 (12,1%) [6,6; 19,9]	35 (32,7%) [24,0; 42,5]	6 (5,6%) [2,1; 11,8]	13 (13,2%) [7,4; 22,0]	37 (50,7%) [38,7; 62,6]	34 (45,3%) [33,8; 57,3]	40 (51,9%) [40,3; 63,5]
Klinikinis atsakas ⁵	79 (79,8%)	89 (88,1%)	69 (67,6%)	65 (71,4%)	67 (91,8%)	71 (94,7%)	69 (89,6%)

FEC: 5-fluorouracilas, epirubicinas, ciklofosfamidai; TCH: docetakselis, karboplatina ir trastuzumabas, CMH: *Cochran-Mantel-Haenszel*.

1. 95 % PI vienai dvinarei imčiai naudojant *Pearson-Clopper* metodą.
2. Gydomas pertuzumabu+trastuzumabu+docetakseliu ir pertuzumabu+trastuzumabu yra lyginami su gydymu trastuzumabu+docetakseliu, tuo tarpu pertuzumabo+docetakselio poveikis lyginamas su pertuzumabo+trastuzumabo+docetakselio poveikiu.
3. Apytikslis dviejų atsakų dažnių skirtumo 95 % PI, apskaičiuotas *Hauck-Anderson* metodu.
4. p reikšmė apskaičiuota *Cochran-Mantel-Haenszel* testu, naudojant dalomumo korekciją pagal *Simes*.
5. Klinikinis atsakas nurodo pacientus, kuriems pasiektas geriausias bendrasis atsakas (visiškas atsakas ar dalinis atsakas) neoadjuvantinio gydymo laikotarpiu (pirminei krūtims pažeidimai).

BERENICE (WO29217)

BERENICE yra nerandomizuotas, atvirasis, daugiacentris, tarptautinis, II fazės klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 401 pacientas, sirgęs HER2 teigiamu vietiškai išplitusiu, uždegiminiu arba ankstyvosios stadijos krūtims vėžiu (kai pirminio naviko skersmuo buvo > 2 cm arba buvo nustatyti ligos apimti limfmazgiai).

BERENICE tyrimo metu buvo sudarytos dvi lygiagrečios pacientų grupės. Pacientai, kurie buvo laikomi tinkamais neoadjuvantiniam gydymui trastuzumabu kartu su chemoterapija antraciklinu ar taksanu, buvo priskirti vienai iš dviejų grupių ir jiems prieš chirurginę operaciją buvo paskirta viena iš šių gydymo schemų:

- Kohorta A – 4 ciklai kas dvi savaites skiriami dažnesnių dozių doksorubicino ir ciklofosfamido derinio, vėliau skiriant 4 ciklus pertuzumabo kartu su trastuzumabu ir paklitakseliu;
- Kohorta B – 4 ciklai FEC, vėliau skiriant 4 ciklus pertuzumabo kartu su trastuzumabu ir docetakseliu.

Atlikus chirurginę operaciją, visiems pacientams pertuzumabo ir trastuzumabo buvo leidžiami į veną kas 3 savaites, kol jie baigė 1 metų trukmės gydymo kursą.

Pagrindinė klinikinio tyrimo BERENICE vertinamoji baigtis yra poveikio širdžiai saugumo savybės neoadjuvantinio gydymo laikotarpio metu. Pagrindinė poveikio širdžiai saugumo savybių vertinamoji baigtis, t. y., III/IV klasės KSN ir KSIF pagal NYHA pablogėjimo dažniai, atitiko turimus duomenis, gautus neoadjuvantinio gydymo sąlygomis (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Adjuvantinis gydymas

Vaistinio preparato skiriant adjuvantiniam gydymui ir remiantis APHINITY tyrimo metu gautais duomenimis, HER2 teigiamu ankstyvuojų krūties vėžiu sergantys pacientai, kuriems yra didelė recidyvo rizika, apibrėžiami kaip pacientai, kuriems nustatyta metastazių limfmazgiuose arba hormonų receptoriams neigiama liga.

APHINITY (BO25126)

APHINITY yra daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas, III fazės klinikinis tyrimas, atliktas su 4 804 pacientais, kurie sirgo HER2 teigiamu ankstyvuojų krūties vėžiu ir kuriems prieš randomizaciją buvo atlikta chirurginė pirminio naviko pašalinimo operacija. Po to atsitiktine tvarka pacientai buvo suskirstyti į grupes ir jiems paskirtas pertuzumabas arba placebo, derinyje su adjuvantiniu gydymu trastuzumabu ir chemoterapija. Kiekvienam pacientui tyrėjai parinko vieną iš toliau nurodytų chemoterapijos schemų su antraciklinu arba be pastarojo vaistinio preparato:

- 3 ar 4 ciklai FEC arba 5-fluorouracilo, doksorubicino ir ciklofosfamido (FAC), vėliau skiriant 3 ar 4 ciklus docetakselio arba 12 ciklų kas savaitę vartojamo paklitakselio;
- 4 ciklai AC arba epirubicino ir ciklofosfamido (EC), vėliau skiriant 3 ar 4 ciklus docetakselio arba 12 ciklų kas savaitę vartojamo paklitakselio;
- 6 ciklus docetakselio derinyje su karboplatina.

Pertuzumabas ir trastuzumabas buvo skiriami į veną (žr. 4.2 skyrių) kas 3 savaites, pradedant nuo 1-osios dienos, kai buvo skiriamas pirmasis chemoterapijos su taksanu ciklas, iš viso 52 savaites (iki 18 ciklų) arba iki ligos recidyvo, paciento sutikimo dalyvauti tyrime atšaukimo ar nebesuvaldomo toksinio poveikio pasireiškimo. Buvo skiriamos įprastinės 5-fluorouracilo, epirubicino, doksorubicino, ciklofosfamido, docetakselio, paklitakselio ir karboplatinės dozės. Baigus chemoterapiją, pacientams buvo skiriama radioterapija ir (arba) hormoninis gydymas pagal įprastinę vietinę klinikinę praktiką.

Pagrindinė vertinamoji šio tyrimo baigtis buvo išgyvenamumas be invazinės ligos (IBIL), apibrėžiamas kaip laikas nuo randomizacijos iki pirmojo ipsilateralinio vietinio ar regioninio invazinio krūties vėžio recidyvo, atokiojo recidyvo, kontralateralinio invazinio krūties vėžio pasireiškimo arba iki mirties dėl bet kokios priežasties. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo IBIL, įskaitant antrąjį pirminį ne krūties vėžį, BI, IBL, laikotarpis be recidyvų (LBR) ir laikotarpis be atokiųjų recidyvų (LBAR).

Demografiniai abiejų tiriamųjų grupių pacientų duomenys buvo panašūs. Jų amžiaus mediana buvo 51 metai, ir daugiau kaip 99 % pacientų buvo moteriškosios lyties. Daugumai pacientų buvo nustatyta metastazių limfmazgiuose (63 %) ir (arba) hormonų receptoriams teigiama liga (64 %), taip pat dauguma pacientų buvo baltaodžiai (71 %).

Praėjus stebėjimo laikotarpiui, kurio mediana buvo 45,4 mėnesio, APHINITY tyrimo metu buvo nustatyta 19 % (rizikos santykis [RS] = 0,81; 95 % PI 0,66, 1,00; p reikšmė – 0,0446) sumažėjusi recidyvų pasireiškimo ar mirties rizika pacientams, kuriems atsitiktine tvarka buvo skiriama pertuzumabo, lyginant su atsitiktine tvarka sudarytos placebo grupės pacientais.

APHINITY tyrimo veiksmingumo rezultatai apibendrinti 6 lentelėje ir 1 pav.

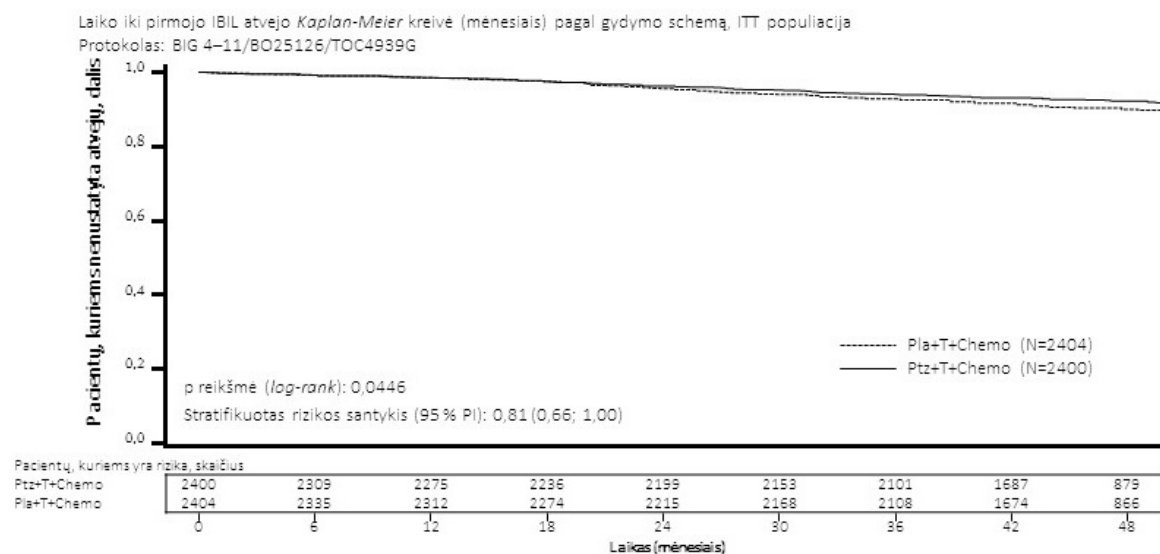
6 lentelė. Bendrieji veiksmingumo duomenys: ITT populiacija

	Pertuzumabas + trastuzumabas + chemoterapija N = 2 400	Placebas + trastuzumabas + chemoterapija N = 2 404
Pagrindinė vertinamoji baigtis		
Išgyvenamumas be invazinės ligos (IBIL) Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	171 (7,1 %)	210 (8,7 %)
RS [95 % PI]	0,81 [0,66; 1,00]	
p reikšmė (<i>Log-Rank</i> testas, stratifikuotas ¹)	0,0446	
3 metų trukmės atvejų nebuvimo dažnis ² [95 % PI]	94,1 [93,1; 95,0]	93,2 [92,2; 94,3]
Antrinės vertinamosios baigtys		
IBIL, įskaitant antrąjį pirminį ne krūties vėžį Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	189 (7,9 %)	230 (9,6 %)
RS [95 % PI]	0,82 [0,68; 0,99]	
p reikšmė (<i>Log-Rank</i> testas, stratifikuotas ¹)	0,0430	
3 metų trukmės atvejų nebuvimo dažnis ² [95 % PI]	93,5 [92,5; 94,5]	92,5 [91,4; 93,6]
Išgyvenamumas be ligos pasireiškimo (IBL) Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	192 (8,0 %)	236 (9,8 %)
RS [95 % PI]	0,81 [0,67; 0,98]	
p reikšmė (<i>Log-Rank</i> testas, stratifikuotas ¹)	0,0327	
3 metų trukmės atvejų nebuvimo dažnis ² [95 % PI]	93,4 [92,4; 94,4]	92,3 [91,2; 93,4]
Bendras išgyvenamumas (BI)³ Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius (%)	80 (3,3 %)	89 (3,7 %)
RS [95 % PI]	0,89 [0,66; 1,21]	
p reikšmė (<i>Log-Rank</i> testas, stratifikuotas ¹)	0,4673	
3 metų trukmės atvejų nebuvimo dažnis ² [95 % PI]	97,7 [97,0; 98,3]	97,7 [97,1; 98,3]

Santraukos (6 lentelėje): RS – rizikos santykis; PI – pasikliautinis intervalas; IIT – ketinti gydyti pacientai (angl. *Intention to Treat*).

1. Visų duomenų analizių metu buvo stratifikuojama pagal metastazių limfmazgiuose buvimą, tyrimo protokolo versiją, centralizuotoje laboratorijoje nustatytą hormonų receptorių buvimą ir adjuvantinės chemoterapijos schemą.
2. 3 metų trukmės atvejų nebuvimo dažnis apskaičiuotas *Kaplan-Meier* metodu.
3. Duomenys gauti pirmosios tarpinės analizės metu.

1 pav. Išgyvenamumo be invazinės ligos Kaplan-Meier kreivė



IBIL – išgyvenamumas be invazinės ligos; PI – pasikliautinis intervalas; Pla – placebo; Ptz – pertuzumabas; T – trastuzumabas.

Apskaičiuotasis IBIL rodiklis po 4 metų buvo 92,3 % pertuzumabo vartojusiųjų grupėje, lyginant su 90,6 % placebo grupėje. Šio rodiklio apskaičiavimo metu stebėjimo laikotarpio trukmės mediana buvo 45,4 mėnesio.

Pacientų pogrupių analizės rezultatai

Pagrindinės duomenų analizės atlikimo metu nustatyta, kad pertuzumabo vartojimo nauda buvo ryškesnė tuose pacientų pogrupiuose, kuriems buvo didelė ligos recidyvo rizika: pacientams, kuriems buvo nustatyta metastazių limfmazgiuose arba kuriems buvo nustatyta hormonų receptoriams neigiama liga (žr. 7 lentelę).

7 lentelė. Veiksmingumo rezultatai pacientų pogrupiuose, sudarytuose pagal metastazių limfmazgiuose buvimą ir hormonų receptorių rodmenį¹

Populiacija	IBIL reiškinį skaičius/Bendrasis N (%)		Nestratifikuotas RS (95 % PI)
	Pertuzumabas + trastuzumabas + chemoterapija	Placebas + trastuzumabas + chemoterapija	
Metastazės limfmazgiuose			
Yra	139/1 503 (9,2 %)	181/1 502 (12,1 %)	0,77 (0,62; 0,96)
Nėra	32/897 (3,6 %)	29/902 (3,2 %)	1,13 (0,68; 1,86)
Hormonų receptorių rodmuo			
Neigiamas	71/864 (8,2 %)	91/858 (10,6 %)	0,76 (0,56; 1,04)
Teigiamas	100/1 536 (6,5 %)	119/1 546 (7,7 %)	0,86 (0,66; 1,13)

¹ Iš anksto pasirinktų pogrupių analizė, nekoreguojant reikšmių daugialypiams palyginimams, todėl rezultatai vertinami kaip aprašomieji.

Apskaičiuotieji IBIL rodiklio dažniai tame pacientų pogrupyje, kuriems buvo nustatyta metastazių limfmazgiuose, buvo 92,0 %, lyginant su 90,2 %, po 3 metų ir 89,9 %, lyginant su 86,7 %, po 4 metų atitinkamai pertuzumabo vartojusių pacientų grupėje, lyginant su placebo vartojusiais pacientais. Pacientų, kuriems metastazių limfmazgiuose nenustatyta, pogrupyje apskaičiuotieji IBIL rodiklio dažniai buvo 97,5 %, lyginant su 98,4 %, po 3 metų ir 96,2 %, lyginant su 96,7 %, po 4 metų atitinkamai pertuzumabo vartojusių pacientų grupėje, lyginant su placebo vartojusiais pacientais. Pacientų, kuriems nustatyta hormonų receptoriams neigiama liga, pogrupyje apskaičiuotieji IBIL rodiklio dažniai buvo 92,8 %, lyginant su 91,2 %, po 3 metų ir 91,0 %, lyginant su 88,7 %, po 4 metų atitinkamai pertuzumabo vartojusių pacientų grupėje, lyginant su placebo vartojusiais pacientais. Pacientų, kuriems nustatyta hormonų receptoriams teigiama liga, pogrupyje apskaičiuotieji IBIL rodiklio dažniai buvo 94,8 %, lyginant su 94,4 %, po 3 metų ir 93,0 %, lyginant su 91,6 %, po 4 metų atitinkamai pertuzumabo vartojusių pacientų grupėje, lyginant su placebo vartojusiais pacientais.

Pacientų praneštos išėitys (PPI)

Antrinės vertinamosios baigtys taip pat apėmė pacientų praneštų bendrosios sveikatos būklės, užimtumo veikla ir fizinio aktyvumo bei su gydymu susijusių simptomų įvertinimą, naudojant EORTC QLQ-C30 ir EORTC QLQ-BR23 klausimynus. Atliekant pacientų praneštų išėičių analizę, 10 balų skirtumas buvo vertinamas kaip kliniškai reikšmingas.

Nustatyta, kad chemoterapijos laikotarpiu pacientų fizinio aktyvumo, bendrosios sveikatos būklės ir viduriavimo įvertinimo balai pakito kliniškai reikšmingai abejose tiriamosiose grupėse. Šiuo laikotarpiu vidutinis fizinio aktyvumo įvertinimo sumažėjimas nuo pradinių reikšmių buvo -10,7 (95 % PI -11,4; -10,0) pertuzumabo vartojusiųjų grupėje ir -10,6 (95 % PI -11,4; -9,9) placebo

grupėje; bendrosios sveikatos būklės įvertinimo vidutinis sumažėjimas buvo -11,2 (95 % PI -12,2; -10,2) pertuzumabo vartojusiųjų grupėje ir -10,2 (95 % PI -11,1; -9,2) placebo grupėje. Viduriavimo simptomų įvertinimo balų padidėjimo pokytis buvo +22,3 (95 % PI 21,0; 23,6) pertuzumabo vartojusiųjų grupėje, lyginant su +9,2 pokyčiu (95 % PI 8,2; 10,2) placebo grupėje.

Vėliau tikslinio gydymo laikotarpiu abejose tiriamosiose grupėse fizinio aktyvumo ir bendrosios sveikatos būklės įvertinimo balai sugrįžo prie pradinių reikšmių. Viduriavimo simptomų įvertinimo balai pertuzumabo vartojusiųjų grupėje sugrįžo prie pradinių reikšmių po HER2 veikiančių vaistinių preparatų nutraukimo. Viso tyrimo laikotarpiu nebuvo nustatyta, kad paskyrus pertuzumabo kartu su trastuzumabo ir chemoterapijos deriniu būtų įtakojama bendroji pacientų užimtumo veikla.

Metastazavęs krūties vėžys

Pertuzumabo, trastuzumabo ir docetakselio derinys

CLEOPATRA (WO20698) yra daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuotas III fazės klinikinis tyrimas, atliktas su 808 pacientais, sirgusiais HER2 teigiamu metastazavusiu ar lokaliai pasikartojusiu nerezekutuotu krūties vėžiu. Kliniškai svarbių širdies ligų rizikos veiksnių turėję pacientai į tyrimą nebuvo įtraukti (žr. 4.4 skyrių). Apie pertuzumabo veiksmingumą metastazėms galvos smegenyse duomenų nėra, nes tokie pacientai į šį tyrimą nebuvo įtraukiami. Duomenų apie nerezekutuota lokaliai pasikartojusia liga sergančius pacientus yra labai maži. Atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 pacientams buvo paskirtas gydymas arba placebo, trastuzumabo ir docetakselio deriniu, arba pertuzumabo, trastuzumabo ir docetakselio deriniu.

Pertuzumabu ir trastuzumabu pacientai buvo gydomi standartinėmis dozėmis kas 3 savaites. Pertuzumabu ir trastuzumabu pacientai buvo gydomi iki ligos progresavimo, sutikimo dalyvauti tyrime atšaukimo arba nebesuvaldomo toksinio poveikio atsiradimo. Pradinė docetakselio dozė buvo 75 mg/m² skiriant intravenine infuzija kas tris savaites bent 6 ciklus. Šią docetakselio dozę tyrėjas savo nuožiūra galėjo didinti iki 100 mg/m², jeigu pradinė dozė buvo gerai toleruojama.

Šio klinikinio tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis buvo nepriklausomos peržiūros institucijos (NPI) įvertintas IBLP, apibrėžiant jį laikotarpiu nuo randomizacijos datos iki ligos progresavimo pradžios datos ar mirties (dėl bet kokios priežasties) datos, jeigu po naviko paskutiniojo įvertinimo pacientas mirė nepraėjus 18 savaičių. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo BI, IBPL (įvertintas tyrėjo), objektyvaus atsako dažnis (OAD), atsako trukmė ir laikas iki simptomų progresavimo pagal FACT B Gyvenimo kokybės klausimyną.

Maždaug pusės kiekvienos gydymo grupės pacientų liga pasižymėjo teigiamu hormonų receptorių tyrimo rezultatu (apibrėžiamas kaip nustatyti [ER] ir (arba) [PgR] receptoriai) ir maždaug pusei kiekvienos gydymo grupės pacientų jau buvo taikyta adjuvantinė ar neoadjuvantinė terapija. Dauguma iš minėtų pacientų prieš tai buvo gydyti antraciklinais ir 11 % visų pacientų prieš tai jau buvo gydyti trastuzumabu. Iš viso 43 % abiejų gydymo grupių pacientų jau buvo taikytas spindulinis gydymas. Pacientų KSIF mediana prieš pradėdant tyrimą buvo 65,0 (svyravo nuo 50 % iki 88 %) abiejose grupėse.

Klinikinio tyrimo CLEOPATRA metu gauti veiksmingumo duomenys yra apibendrinti 8 lentelėje. Buvo įrodytas statistiškai reikšmingas IBLP (NPI įvertinimu) pagerėjimas pertuzumabu gydytų grupėje, lyginant su placebo grupe. Tyrėjo įvertinto IBLP rezultatai ir NPI įvertinto IBLP rezultatai buvo panašūs.

8 lentelė. Veiksmingumo CLEOPATRA tyrime duomenų santrauka

Parametras	Placebas+ trastuzumabas + docetakselis n = 406	Pertuzumabas+ trastuzumabas + docetakselis n = 402	SR (95 % PI)	p vertė
Išgyvenamumas be ligos progresavimo (nepriklausoma peržiūra) - pagrindinė vertinamoji baigtis*				
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius	242 (59 %)	191 (47,5 %)	0,62	< 0,0001
Mediana (mėnesiais)	12,4	18,5	(0,51; 0,75)	
Bendrasis išgyvenamumas – antrinė vertinamoji baigtis**				
Pacientų, kuriems nustatytas reiškinys, skaičius	221 (54,4 %)	168 (41,8 %)	0,68	0,0002
Mediana (mėnesiais)	40,8	56,5	(0,56; 0,84)	
Objektyvaus atsako dažnis (OAD)^ – antrinė vertinamoji baigtis				
pacientų, kuriems nustatyta išmatuojama liga	336	343	OAD	0,0011
Reagavę į gydymą***	233 (69,3 %)	275 (80,2 %)	skirtumas:	
OAD 95 % PI	(64,1; 74,2)	(75,6; 84,3)	10,8 %	
Visiškas atsakas (VA)	14 (4,2 %)	19 (5,5 %)	(4,2; 17,5)	
Dalinis atsakas (DA)	219 (65,2 %)	256 (74,6 %)		
Stabili liga (SL)	70 (20,8 %)	50 (14,6 %)		
Progresuojanti liga (PL)	28 (8,3 %)	13 (3,8 %)		
Atsako trukmė †^				
n=	233	275		
Mediana (savaitėmis)	54,1	87,6		
Medianos 95 % PI	(46; 64)	(71; 106)		

* Pagrindinė išgyvenamumo be ligos progresavimo analizė, duomenų analizės data 2011 m. gegužės 13 d.

** Nuo reiškinio priklausomas bendrasis išgyvenamumas, duomenų analizės data 2014 m. vasario 11 d.

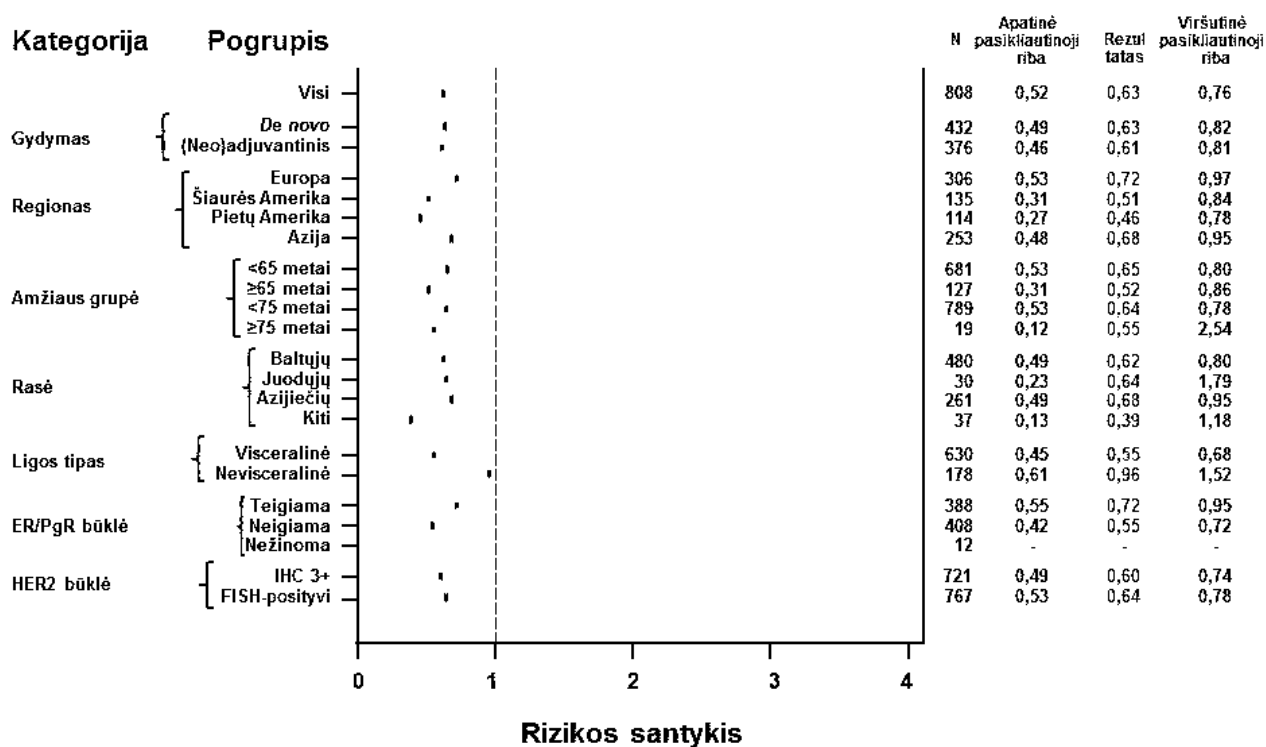
*** Pacientai, kuriems pasireiškė geriausias bendrasis atsakas – RECIST patvirtinti VA ar DA.

† vertinta pacientams, kuriems pasireiškė geriausias bendrasis atsakas VA ar DA.

^ Objektyvaus atsako dažnis ir atsako trukmė yra paremti NPI atliktais naviko įvertinimais.

Iš anksto sudarytuose pacientų pogrupiuose, įskaitant pagal geografinio regiono stratifikuojamuosius faktorius, anksčiau taikytą adjuvantinę ar neoadjuvantinę terapiją ar *de novo* metastazavusį krūties vėžį sudarytus pogrupius, stebėti rezultatai buvo nuoseklūs (žr. 2 pav.). Atlikta *post hoc* žvalgomoji analizė atskleidė, kad trastuzumabu jau gydytiems pacientams (n = 88) NPI įvertinto IBLP santykinė rizika buvo 0,62 (95 % PI: 0,35; 1,07), lyginant su 0,60 (95 % PI: 0,43; 0,83) pacientams, kurie trastuzumabu dar nebuvo gydyti (n = 288).

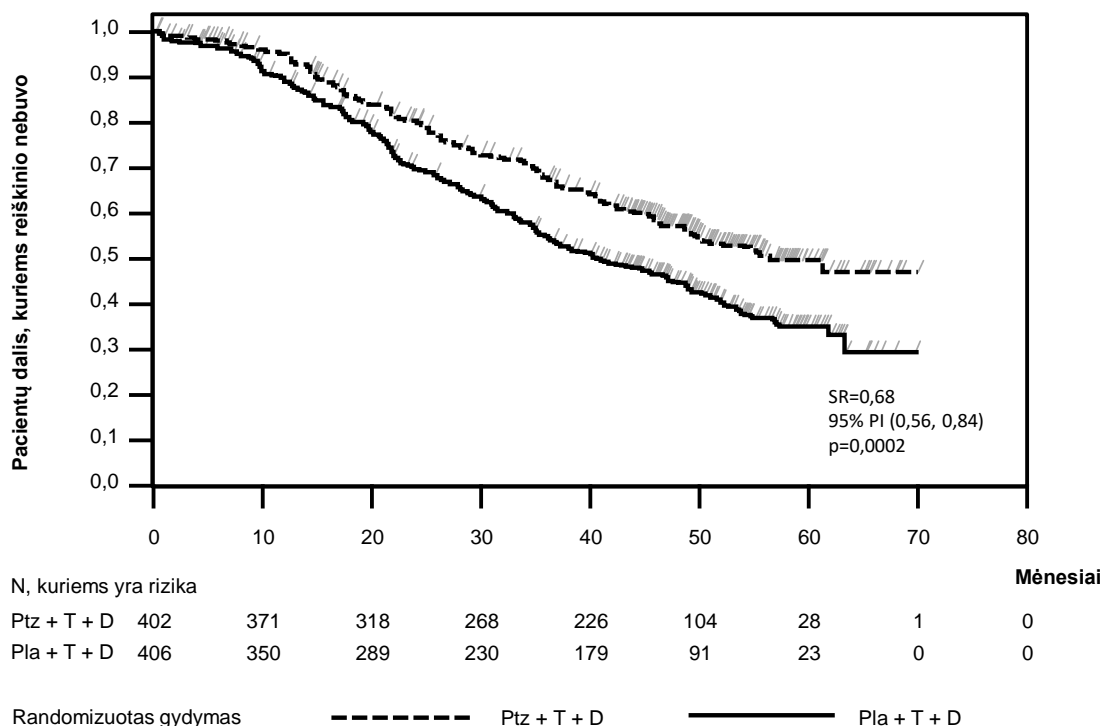
2 pav. NPI įvertintas IBLP pagal pacientų pogrupius



Galutinė nuo reiškinio priklausomo BI analizė buvo atlikta, kai mirė 389 pacientai (221 iš jų placebo grupėje, o 168 – pertuzumabo vartojusiųjų grupėje). Anksčiau tarpinės BI analizės metu (atliktos praėjus vieneriems metams po pagrindinės analizės) stebėta statistiškai reikšminga nauda BI rodikliui, palanki pertuzumabu gydytų grupei, išliko (RS 0,68, $p = 0,0002$ *log-rank* testas). Išgyvenamumo laiko mediana buvo 40,8 mėnesių placebo grupėje ir 56,5 mėnesių pertuzumabo vartojusių grupėje (žr. 8 lentelę, 3 pav.).

Tyrimo pabaigoje atlikta aprašomoji BI analizė, kai mirė 515 pacientų (280 iš jų placebo grupėje, o 235 – pertuzumabo vartojusiųjų grupėje), parodė, kad statistiškai reikšminga nauda BI rodikliui, palanki pertuzumabu gydytų grupei, išliko visą laikotarpį, kai stebėjimo trukmės mediana buvo 99 mėnesiai (RS 0,69, $p < 0,0001$ *log-rank* testas; laiko iki mirties mediana buvo 40,8 mėnesio [placebo grupėje], lyginant su 57,1 mėnesio [pertuzumabo vartojusiųjų grupėje]). Apskaičiuotasis išgyvenamumo rodmuo po 8 metų buvo 37 % pertuzumabo vartojusiųjų grupėje ir 23 % placebo grupėje.

3 pav. Nuo reiškinio priklausomo bendrojo išgyvenamumo *Kaplan-Meier* kreivė



SR – santykinė rizika; PI – pasikliautinis intervalas; Pla – placebo; Ptz – pertuzumabas; T – trastuzumabas; D – docetakselis.

Su sveikata susijusios gyvenimo kokybės klausimynu, įvertinant FACT-B TOI-PFB balais, tarp dviejų gydymo grupių statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Phesgo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis krūties vėžio indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Pagrindinės vertinamosios baigties FK duomenų, t. y. pertuzumabo C_{trough} rodmenis 7-ojo ciklo metu (prieš paskiriant 8-ojo ciklo dozę), rezultatai rodo ne prastesnius Phesgo sudėtyje esančio pertuzumabo rodmenis (geometrinis vidurkis 88,7 μml), lyginant su intraveninio pertuzumabo rodmenimis (geometrinis vidurkis 72,4 μml), o geometrinių vidurkių santykis lygus 1,22 (90 % PI: 1,14-1,31). Phesgo sudėtyje esančio pertuzumabo ir intraveninio pertuzumabo rodmenų geometrinių vidurkių santykio dvikrypčio 90 % pasikliautinio intervalo žemiausioji riba buvo lygi 1,14, t. y., ji buvo didesnė nei iš anksto apibrėžta ribinė 0,8 reikšmė.

Antrinės vertinamosios baigties FK duomenų, t. y., trastuzumabo C_{trough} rodmenis 7-ojo ciklo metu (prieš paskiriant 8-ojo ciklo dozę), rezultatai rodo ne prastesnius Phesgo sudėtyje esančio trastuzumabo rodmenis (geometrinis vidurkis 57,5 μml), lyginant su intraveninio trastuzumabo rodmenimis (geometrinis vidurkis 43,2 μml), o geometrinių vidurkių santykis lygus 1,33 (90 % PI: 1,24-1,43).

Absorbcija

Nustatyta, kad Phesgo sudėtyje esančio pertuzumabo didžiausiosios koncentracijos serume (C_{max}) ir laiko iki didžiausiosios koncentracijos susidarymo (T_{max}) mediana buvo atitinkamai 157 μ /ml ir 3,82 dienos. Remiantis populiacijų FK analizės duomenimis, absoliutus biologinis prieinamumas buvo 0,712, o pirmojo prasiskverbimo absorbcijos greitis (K_a) buvo 0,348 (1 per parą).

Nustatyta, kad Phesgo sudėtyje esančio trastuzumabo C_{max} ir T_{max} mediana buvo atitinkamai 114 μ /ml ir 3,84 dienos. Remiantis populiacijų FK analizės duomenimis, absoliutus biologinis prieinamumas buvo 0,771, o pirmojo prasiskverbimo absorbcijos greitis (K_a) buvo 0,404 (1 per parą).

Pasiskirstymas

Remiantis populiacijų FK analizės duomenimis, Phesgo sudėtyje esančio pertuzumabo pasiskirstymo tūris centrinėje terpėje (V_c) tipiško paciento organizme buvo 2,77 litro.

Remiantis populiacijų FK analizės duomenimis, po oda suleisto trastuzumabo pasiskirstymo tūris centrinėje terpėje (V_c) tipiško paciento organizme buvo 2,91 litro.

Biotransformacija

Phesgo metabolizmas tiesiogiai nėra ištirtas. Antikūnai daugiausia šalinami katabolizuojant.

Eliminacija

Remiantis populiacijų FK analizės duomenimis, Phesgo sudėtyje esančio pertuzumabo klirensas buvo 0,163 litro per parą, o pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) buvo maždaug 24,3 dienos.

Remiantis populiacijų FK analizės duomenimis, Phesgo sudėtyje esančio trastuzumabo klirensas buvo 0,111 litro per parą. Apskaičiuota, kad bent 95 % pacientų praėjus 7 mėnesiams nuo paskutiniosios dozės vartojimo trastuzumabo koncentracija siekia $<1 \mu$ /ml (maždaug 3 % populiacijos apskaičiuotasis $C_{min,ss}$ rodmuo arba maždaug 97 % iššiplovimo rodmuo).

Senyvi pacientai

Nebuvo atlikta tyrimų, kurių metu būtų tirta Phesgo farmakokinetika senyviems pacientams.

Remiantis Phesgo sudėtyje esančio pertuzumabo ir intraveninio pertuzumabo populiacijų FK analizės duomenimis, nebuvo nustatyta, jog amžius reikšmingai įtakotų pertuzumabo FK.

Remiantis po oda ar į veną leidžiamo trastuzumabo populiacijų FK analizės duomenimis nustatyta, kad amžius neturi įtakos trastuzumabo pasiskirstymui.

Sutrikusi inkstų funkcija

Nebuvo atlikta tyrimų, kurių metu būtų tirta Phesgo farmakokinetika pacientams su inkstų funkcijos sutrikimu.

Remiantis Phesgo sudėtyje esančio pertuzumabo ir intraveninio pertuzumabo populiacijų FK analizės duomenimis nustatyta, kad inkstų funkcijos sutrikimas neturi įtakos pertuzumabo ekspozicijai; tačiau į populiacijų farmakokinetikos analizę buvo įtraukta tik nedaug pacientų, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, duomenų.

Remiantis po oda ar į veną leidžiamo trastuzumabo populiacijų FK analizės duomenimis nustatyta, kad inkstų funkcijos sutrikimas neturi įtakos trastuzumabo pasiskirstymui.

Sutrikusi kepenų funkcija

Specifinių FK savybių tyrimų pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, neatlikta. Remiantis Phesgo sudėtyje esančio pertuzumabo populiacijų FK analizės duomenimis nustatyta, kad lengvas kepenų funkcijos sutrikimas neturi įtakos pertuzumabo ekspozicijai. Tačiau į populiacijų FK analizę buvo įtraukta tik nedaug pacientų, kuriems buvo lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, duomenų. IgG1 molekulės, tokios kaip pertuzumabas ir trastuzumabas, katabolizuojamos plačiai paplitusių proteolizinių fermentų, kurių yra ne tik kepenų audinyje. Todėl nemanoma, kad kepenų funkcijos pokyčiai galėtų įtakoti pertuzumabo ir trastuzumabo eliminaciją.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Specifinių tyrimų su po oda leidžiamu pertuzumabo, trastuzumabo ir vorhialuronidazės alfa deriniu neatlikta.

Pertuzumabas

Specifinių pertuzumabo poveikio vaisingumui tyrimų su gyvūnais nėra atlikta. Remiantis kartotinių dozių toksikumo tyrimo su *cynomolgus* genties beždžionėmis duomenimis, galutinių išvadų apie nepageidaujamus poveikius patinų reprodukcinės sistemos organams pateikti negalima.

Yra atlikti toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai su nėščiomis *cynomolgus* genties beždžionėmis (nuo 19-osios iki 50-osios gestacinės dienos (GD)), kurių metu suleista pradinė nuo 30 iki 150 mg/kg dozė, po kurios kas dvi savaites buvo leidžiamos nuo 10 iki 100 mg/kg dozės. Šios dozės sąlygojo kliniškai reikšmingą ekspoziciją, kuri, remiantis C_{max} , buvo nuo 2,5 iki 20 kartų didesnė už sąlygotą žmogui rekomenduojamos po oda leidžiamos dozės. Nuo 19-osios GD iki 50-osios GD (organogenezės laikotarpiu) į veną leidžiamas pertuzumabas buvo toksiškas embrionui, o embriono ir vaisiaus žūtis nuo 25-osios GD iki 70-osios GD dažnėjo priklausomai nuo dozės. Nėščių beždžionių patelių, kurioms kas dvi savaites buvo leidžiamos pertuzumabo 10, 30 ar 100 mg/kg dozės (remiantis C_{max} , nuo 4 iki 35 kartų didesnės už žmonėms rekomenduojamą dozę), embriono ar vaisiaus netekimo dažnis buvo, atitinkamai, 33, 50 ir 85 %. 100-ąją GD atlikus Cezario pjūvio operaciją, visose pertuzumabo dozės grupėse buvo nustatytas oligohidramnionas, santykinis plaučių ir inkstų masės sumažėjimas bei mikroskopiniai inkstų hipoplazijos įrodymai, atitinkantys vėluojantį inkstų vystymąsi. Be to, buvo pastebėti antrinį vaisiaus augimo sutrikimą dėl oligohidramniono atitinkantys pakitimai: plaučių hipoplazija (1 iš 6 30 mg/kg grupėje ir 1 iš 2 100 mg/kg grupėje), skilvelių pertvaros defektai (1 iš 6 30 mg/kg grupėje), plona skilvelio sienelė (1 iš 2 100 mg/kg grupėje) ir nedideli skeleto defektai (išoriniai - 3 iš 6 30 mg/kg grupėje). Ekspozicija pertuzumabu buvo pastebėta visų tirtų grupių jaunikliams, jos kiekis 100-ąją GD atitiko 29 % iki 40 % lygio motinos serume.

Cynomolgus genties beždžionėms (giminingai gyvūnų rūšiai) pertuzumabo leidžiant po oda (po 250 mg/kg per savaitę 4 savaites) arba į veną (iki 150 mg/kg per savaitę iki 26 savaičių), vaistinis preparatas buvo gerai toleruojamas, išskyrus viduriavimo pasireiškimą atvejus. Skiriant 15 mg/kg ir didesnes pertuzumabo dozes į veną buvo pastebėtas praeinant, lengvas, su vaistinio preparato vartojimu susijęs viduriavimas. Beždžionių pogrupyje ilgalaikis skyrimas (26 savaitinių dozių) sąlygojo sunkaus sekretinio viduriavimo epizodus. Šis viduriavimas buvo valdomas (išskyrus vienam 50 mg/kg dozės grupės gyvūnui atliktą eutanaziją,) taikant palaikomąją priežiūrą, įskaitant pakaitinę intraveninę skysčių terapiją.

Trastuzumabas

Buvo atlikti poveikio reprodukcijai tyrimai su *cynomolgus* genties beždžionėmis, gyvūnams skiriant iki 16 kartų didesnes intraveninio trastuzumabo dozes nei žmonėms vartojama palaikomoji trastuzumabo dozė, kuri yra Phesgo 600 mg farmacinės formos sudėtyje; tyrimų metu nebuvo nustatyta sutrikusio vislumo ar žalingo poveikio vaisiui duomenų. Buvo nustatyta, kad trastuzumabas prasiskverbia pro placentos barjerą ankstyvuojau (nuo 20-osios iki 50-osios gestacinės dienos) ir vėlyvuojau (nuo 120-osios iki 150-osios gestacinės dienos) vaisiaus vystymosi laikotarpiais.

Jokio ūminio toksiškumo ar su kartotinėmis dozėmis susijusio toksiškumo požymių iki 6 mėnesių trukusių tyrimų metu ar toksinio poveikio reprodukcijai, patelių vaisingumui, taip pat vėlyvojo vaikingų patelių toksiškumo/prasiskverbimo pro placentos barjerą tyrimų metu nenustatyta. Trastuzumabas nepasižymi genotoksiniu poveikiu. Trehalozės, kuri yra svarbiausia pagalbinė medžiaga, tyrimai parodė, kad ji netoksiška.

Ilgalaikių tyrimų su gyvūnais, siekiant nustatyti galimą trastuzumabo kancerogeniškumą arba jo poveikius patinų vaisingumui, neatlikta.

Atliktas tyrimas su laktuojančiomis *cynomolgus* genties beždžionėmis, gyvūnams skiriant iki 16 kartų didesnes intraveninio trastuzumabo dozes nei žmonėms vartojama palaikomoji 600 mg trastuzumabo dozė, kuri yra Phesgo farmacinės formos sudėtyje; tyrimo metu nustatyta, kad trastuzumabo išsiskiria į laktuojančių patelių pieną. Dėl ekspozicijos trastuzumabu buvimo gimdoje laikotarpiu ir dėl trastuzumabo buvimo beždžionių naujagimių serume nebuvo nustatyta jokių susijusių nepageidaujamų reiškinių jų augimui ar vystymuisi nuo atsivedimo iki 1 mėnesio.

Hialuronidazė

Hialuronidazė yra randama daugelyje žmogaus kūno audinių. Su rekombinantine žmogaus hialuronidaze atliktų įprastų kartotinių dozių toksiškumo, įskaitant farmakologinio saugumo vertinamąsias baigtis, ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai su vorhialuronidaze alfa, esant didelei sisteminei ekspozicijai, parodė toksinį poveikį pelių embrionams ir vaisiams, tačiau teratogeninio poveikio potencialo neatskleidė.

Buvo atliktas po oda leidžiamos trastuzumabo farmacinės vienkartinės formos dozės tyrimas su triušiais ir 13 savaičių trukmės kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimas su *cynomolgus* genties beždžionėmis. Tyrimas su triušiais buvo atliktas siekiant konkrečiai išnagrinėti vietinės tolerancijos aspektus. Minėtas 13 savaičių trukmės tyrimas buvo atliktas siekiant patvirtinti, kad vartojimo metodo pakeitimas į po oda leidžiamą formą ir pagalbinės medžiagos vorhialuronidazės alfa panaudojimas trastuzumabo saugumo savybėms įtakos neturi. Po oda vartojamos farmacinės formos trastuzumabas buvo vietiška ir sistemiskai gerai toleruojamas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Vorhialuronidazė alfa
L-histidinas
L-histidino hidrochloridas monohidratas
 α,α -trehalozės dihidratas
Sacharozė
L-metioninas
Polisorbatas 20 (E432)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Phesgo yra paruoštas vartoti tirpalas, kurio negalima maišyti ar skiesti su kitais vaistiniais preparatais.

6.3 Tinkamumo laikas

18 mėnesių.

Vaistinį preparatą įtraukus iš flakono į švirkštą, jo fizinės ir cheminės savybės išlieka stabilios 28 dienas, laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje ir saugant nuo šviesos, arba 24 valandas (tai kumuliacinė

laikymo flakone ir švirkšte trukmė), laikant kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C) netiesioginėje saulės šviesoje.

Kadangi Phesgo sudėtyje nėra jokių antimikrobinių konservantų, mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas tuoj pat nesuvarojamas, už tolesnį jo laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas. Paprastai vaistinio preparato negalima laikyti ilgiau kaip 24 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje, nebent švirkštas buvo paruoštas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 ir 6.6 skyriuose.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Phesgo 600 mg/600 mg injekcinis tirpalas

Pakuotėje yra vienas 15 ml I tipo borosilikato stiklo flakonas, užkimštas fluorplastiku padengtu gumos kamščiu; flakone yra 10 ml tirpalo su 600 mg pertuzumabo ir 600 mg trastuzumabo.

Kamštis užsandarintas aliuminio folija ir padengtas oranžinės spalvos plastikiniu nuplėšiamu dangteliu.

Phesgo 1 200 mg/600 mg injekcinis tirpalas

Pakuotėje yra vienas 20 ml I tipo borosilikato stiklo flakonas, užkimštas fluorplastiku padengtu gumos kamščiu; flakone yra 15 ml tirpalo su 1 200 mg pertuzumabo ir 600 mg trastuzumabo.

Kamštis užsandarintas aliuminio folija ir padengtas šviesiai žalios spalvos plastikiniu nuplėšiamu dangteliu.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Phesgo prieš vartojimą reikia apžiūrėti siekiant įsitikinti, ar jame nėra pašalinių dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Jeigu tirpale matoma dalelių arba pakitusi jo spalva, flakoną reikia išmesti laikantis vietinių rekomendacijų.

Flakono negalima purtyti.

Norint Phesgo tirpalą įtraukti iš flakono ir suleisti po oda, prireiks švirkšto, adatos tirpalo įtraukimui ir injekcinės adatos. Phesgo galima suleisti naudojant poodinę injekcinę adatą, kurios dydis yra 25G-27G, o ilgis nuo 3/8"(10 mm) iki 5/8"(16 mm). Phesgo suderinamas su priemonėmis, kuriose yra nerūdijančio plieno, polipropileno, polikarbonato, polietileno, poliuretano, polivinilchlorido ir fluoroeto etileno polipropileno.

Kadangi Phesgo sudėtyje nėra jokių antimikrobinių konservantų, mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jei vaistinis preparatas tuojau pat nevarojamas, jis turi būti laikomas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis. Tirpalą įtraukus į švirkštą, rekomenduojama pakeisti adatą švirkštą uždarant dangteliu, kad neišdžiūtų švirkšte esantis tirpalas bei nebūtų pakenkta vaistinio preparato kokybei. Švirkštą paženklinkite nuplėšiamu lipduku. Poodinės injekcinės adatos turi būti pritvirtintos prie švirkšto prieš pat švirkščiant. Vėliau turi būti nustatytas

reikiamas tirpalo tūris, t. y., 15 ml, jei vartojamas Phesgo 1 200 mg/600 mg stiprumas, arba 10 ml, jei vartojamas Phesgo 600 mg/600 mg stiprumas.

Phesgo skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1497/001 (1200 mg/600 mg)
EU/1/20/1497/002 (600 mg/600 mg)

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2020 m. gruodžio 21 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-
Ų)
GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS
(-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųj) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Pertuzumabas

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

Trastuzumabas

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Vokietija

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Phesgo 600 mg/600 mg injekcinis tirpalas

pertuzumabas / trastuzumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename 10 ml tirpalo flakone yra 600 mg pertuzumabo ir 600 mg trastuzumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Vorhialuronidazė alfa

L-histidinas

L-histidino hidrochloridas monohidratas

α,α -trehalozės dihidratas

Sacharozė

Polisorbatas 20

L-metioninas

Injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

600 mg/600 mg – 10 ml

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti tik po oda

Negalima purtyti

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve
Negalima užšaldyti
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1497/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Phesgo 600 mg/600 mg injekcinis tirpalas

pertuzumabas / trastuzumabas

Leisti tik po oda

2. VARTOJIMO METODAS

Tik leisti po oda

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

600 mg/600 mg – 10 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Phesgo 1 200 mg/600 mg injekcinis tirpalas

pertuzumabas / trastuzumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename 15 ml tirpalo flakone yra 1 200 mg pertuzumabo ir 600 mg trastuzumabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Vorhialuronidazė alfa

L-histidinas

L-histidino hidrochloridas monohidratas

α,α -trehalozės dihidratas

Sacharozė

Polisorbatas 20

L-metioninas

Injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 200 mg/600 mg – 15 ml

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti tik po oda

Negalima purtyti

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve
Negalima užšaldyti
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1497/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Phesgo 1 200 mg/600 mg injekcinis tirpalas

pertuzumabas / trastuzumabas

Leisti tik po oda

2. VARTOJIMO METODAS

Tik leisti po oda

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 200 mg/600 mg – 15 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Phesgo 600 mg/600 mg injekcinis tirpalas
Phesgo 1 200 mg/600 mg injekcinis tirpalas
pertuzumabas / trastuzumabas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums skiriant vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Phesgo ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Phesgo
3. Kaip skiriamas Phesgo
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Phesgo
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Phesgo ir kam jis vartojamas

Phesgo yra vaistas nuo vėžio, kurio sudėtyje yra dviejų veikliųjų medžiagų pertuzumabo ir trastuzumabo.

- Pertuzumabas ir trastuzumabas yra vadinamieji monokloniniai antikūnai. Tokie antikūnai sukurti taip, kad gebėtų prisijungti prie jiems specifinio ant ląstelių paviršiaus esančio taikinio, vadinamo „žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriumi 2 (angl. *human epidermal growth factor receptor 2, HER2*)“.
- Dideli HER2 kiekiai aptinkami ant kai kurių vėžio ląstelių paviršiaus, ir tai stimuliuoja vėžinių ląstelių augimą.
- Kai pertuzumabas ir trastuzumabas prisijungia prie ant vėžio ląstelių esančio HER2, jie sulėtina šių ląstelių dauginimąsi arba jas sunaikina.

Phesgo tiekiamas dviejų skirtingų stiprumų. Daugiau informacijos pateikiama 6 skyriuje.

Phesgo skirtas suaugusių pacientų krūties vėžio, kuris yra vadinamojo „HER2 teigiamo“ tipo gydymui – dėl to gydytojas Jus ištirs. Vaisto gali būti skiriama, kai:

- šis vėžys yra išplitęs į kitas kūno dalis, pavyzdžiui, į plaučius ar kepenis (metastazavęs), arba kai vėžys atsinaujina krūtyje arba aplinkiniuose audiniuose, tačiau jo negalima išoperuoti, ir anksčiau nebuvo skirtas gydymas priešvėžiniais vaistais (chemoterapija) ar kitais vaistais, skirtais prisijungti prie HER2 receptorių;
- šis vėžys neišplito į kitas kūno dalis, ir planuojama paskirti gydymą arba prieš chirurginės operacijos atlikimą (neoadjuvantinį gydymą), arba po chirurginės operacijos atlikimo (adjuvantinį gydymą).

Kartu su Phesgo Jūs taip pat būsite gydomi kitais chemoterapiniais vaistais. Informacija apie šiuos vaistus yra pateikta jų atskiruose pakuotės lapeliuose. Daugiau informacijos apie šiuos kitus vaistus paprašykite gydytojo, vaistininko arba slaugytojo.

2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Phesgo

Phesgo Jums skirti negalima

- jeigu yra alergija pertuzumabui, trastuzumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš Jums paskiriant Phesgo.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Širdies sutrikimai

Gydymas Phesgo gali veikti širdies funkciją. Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš Jums paskiriant Phesgo, jeigu:

- Jums kada nors yra buvę širdiesfunkcijos sutrikimų (pavyzdžiui, širdies nepakankamumas, pavojingai nereguliarus širdies plakimo gydymas, negydomas padidėjęs kraujospūdis, neseniai patirtas širdies smūgis [širdies priepuolis]). Prieš paskirdamas gydymą Phesgo ir vartojant šio vaisto, gydytojas atliks tyrimus, kad patikrintų, ar Jūsų širdis dirba gerai;
- Jums anksčiau skiriant vaisto, kurio sudėtyje yra trastuzumabo, buvo sutrikusi širdies funkcija;
- Jūs anksčiau buvote gydomas vadinamųjų vaistų nuo vėžio antraciklinų klasei priklausančiais chemoterapiniais vaistais, pavyzdžiui, doksorubicinu ar epirubicinu; šie vaistai galėjo pažeisti širdies raumenį ir padidinti širdies sutrikimų pasireiškimo pavojų gydant Phesgo;
- Jums anksčiau buvo skirta radioterapija krūtinės ląstos srityje, kadangi tai gali didinti širdies sutrikimų pasireiškimo pavojų.

Jeigu bet kuri iš paminėtų sąlygų Jums tinka (arba Jūs kuo nors abejojate), pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš Jums paskiriant Phesgo. Daugiau informacijos apie širdies sutrikimų požymius, į kuriuos reikia atkreipti dėmesį, pateikiama 4 skyriaus poskyryje „Sunkus šalutinis poveikis“.

Reakcijos į injekciją

Jums gali pasireikšti reakcijų į injekciją. Tai yra alerginės reakcijos, kurios gali būti sunkios.

Jeigu Jums pasireikštų kokių nors sunkių reakcijų, gydytojas gali nutraukti gydymą Phesgo. Daugiau informacijos apie su injekcija susijusias reakcijas, į kurias reikia atkreipti dėmesį injekcijos metu ir po jos, pateikiama 4 skyriaus poskyryje „Sunkus šalutinis poveikis“.

Gydytojas ar slaugytojas stebės Jūsų būklę dėl šalutinio poveikio pasireiškimo injekcijos metu ir dar:

- 30 minučių po pirmosios Phesgo injekcijos;
- 15 minučių po visų kitų Phesgo injekcijų.

Jeigu Jums pasireikštų bet kokia sunki reakcija, gydytojas gydymą Phesgo gali nutraukti.

Sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius ir karščiavimas (febrilinė neutropenija)

Phesgo vartojant kartu su kitais chemoterapiniais vaistais, gali sumažėti baltųjų kraujo ląstelių skaičius bei prasidėti karščiavimas. Jeigu Jums yra virškinimo trakto uždegimas (pvz., burnos skausmas ar viduriavimas), šio šalutinio poveikio atsiradimo tikimybė Jums gali būti didesnė. Jeigu karščiavimas tęsiasi keletą dienų, tai gali būti Jūsų būklės pablogėjimo požymis, todėl turėtumėte kreiptis į gydytoją.

Viduriavimas

Vartojant Phesgo gali pasireikšti sunkus viduriavimas. Vyresniems kaip 65 metų pacientams yra didesnė viduriavimo pasireiškimo rizika, lyginant su jaunesniais kaip 65 metų pacientais. Jeigu vartojant vaistų nuo vėžio Jums pasireiškia sunkus viduriavimas, gydytojas gali Jums paskirti vaistų nuo viduriavimo. Gydytojas taip pat gali laikinai nutraukti Phesgo skyrimą, kol viduriavimas taps kontroliuojamu.

Vaikams ir paaugliams

Phesgo negalima skirti jaunesniems kaip 18 metų pacientams, kadangi apie poveikį šios amžiaus grupės pacientams informacijos nėra.

Senyviems >65 metų pacientams

Vyresniems kaip 65 metų pacientams, lyginant su jaunesniais nei 65 metų asmenimis, yra didesnė tikimybė pasireikšti šalutinių reiškinių, tokių kaip sumažėjęs apetitas, sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius, sumažėjęs kūno svoris, nuovargis, dingęs ar pakitęs skonio pojūtis, silpnumas, tirpimo, dilgčiojimo ar deginimo pojūtis, daugiausia pasireiškiantis pėdose ir kojose, bei viduriavimas.

Kiti vaistai ir Phesgo

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir kontracepcija

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą privalote apie tai pasakyti gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Jie aptars su Jumis nėštumo metu vartojamo Phesgo teikiamą naudą bei keliamą pavojų Jums ir Jūsų kūdikiui.

- Jeigu pastojate gydymo Phesgo laikotarpiu ar per 7 mėnesius po gydymo pabaigos, nedelsdama pasakykite apie tai gydytojui. Phesgo gale pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui. Phesgo vartojimo laikotarpiu ir dar 7 mėnesius po gydymo pabaigos turite naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones.
- Ar galite gydymo Phesgo metu ir po jo pabaigos maitinti krūtimi, klauskite gydytojo.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Phesgo vartojimas gali veikti Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus. Jeigu gydymosi metu Jums pasireiškia tokių simptomų, kaip svaigulys, šaltkrėtis, karščiavimas arba kokia nors su injekcija susijusi ar alerginė reakcija (kurios nurodytos 4 skyriuje), neturėtumėte vairuoti ar valdyti mechanizmų, kol šie simptomai išnyks.

Phesgo sudėtyje yra natrio

Kiekvienoje Phesgo dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip skiriamas Phesgo

Phesgo Jums gydytojas arba slaugytojas ligoninėje ar kitoje sveikatos priežiūros įstaigoje suleis po oda (injekcijos po oda būdu).

- Injekcijos bus skiriamos kas tris savaites.
- Iš pradžių injekciją Jums suleis vienos šlaunies srityje, o vėliau – kitos šlaunies srityje. Toliau injekcijos bus leidžiamos pakaitomis į vieną ar kitą šlaunį.

- Gydytojas arba slaugytojas užtikrins, kad kiekviena injekcija bus suleidžiama į naują vietą (bent 2,5 cm atstumu nuo ankstesnės injekcijos vietos) ir kad vaisto nebus leidžiama tose srityse, kurių oda paraudusi, skausminga ar sukietėjusi, arba kur yra kraujosruvų.
- Kitus po oda leidžiamus vaistus reikia skirti į kitas sritis.

Gydymo pradžia (įsotinamoji dozė)

- Phesgo 1 200 mg/600 mg dozė bus suleista po oda per 8 minutes. Gydytojas ar slaugytojas stebės šalutinius poveikius injekcijos metu ir dar 30 minučių po to.
- Jums taip pat bus paskirta chemoterapijos vaistų.

Kitos injekcijos (palaikomosios dozės), kurios bus leidžiamos tuomet, jeigu pirmoji injekcija nesukėlė sunkių šalutinių reiškinių:

- Phesgo 600 mg/600 mg dozė bus suleista po oda per 5 minutes. Gydytojas ar slaugytojas stebės šalutinius poveikius injekcijos metu ir dar 15 minučių po to.
- Jums taip pat bus paskirta gydytojo parinktų chemoterapijos vaistų.
- Kiek injekcijų bus Jums paskirta, priklausys nuo šių aplinkybių:
 - nuo Jūsų atsako į gydymą;
 - nuo to, ar gydymas Jums skiriamas prieš chirurginę operaciją ar po jos, ar jau išplitusiai ligai gydyti.

Daugiau informacijos apie įsotinamąją ir palaikomąją dozes pateikiama 6 skyriuje.

Daugiau informacijos apie chemoterapijos dozavimą (kuri taip pat gali sukelti šalutinį poveikį) rasite pacientams skirtuose šių vaistų pakuotės lapeliuose. Jeigu kiltų daugiau klausimų apie šiuos vaistus, klauskite gydytojo, vaistininko arba slaugytojo.

Pamiršus pavartoti Phesgo

Jeigu praleidote apsilankymą gydymo įstaigoje Phesgo injekcijos suleidimui, kaip galėdami greičiau susitarkite dėl kito vizito. Priklausomai nuo to, kiek laiko praėjo tarp dviejų vizitų, gydytojas nuspręs, kokio stiprumo Phesgo Jums suleisti.

Nustojus vartoti Phesgo

Nenutraukite gydymo šiuo vaistu, prieš tai nepasitarę su gydytoju. Yra svarbu, kad Jums būtų suleistas visas Jums paskirtas gydymo injekcijomis kursas ir kad tai būtų padaryta tinkamu laiku kas tris savaites. Tokiu atveju vaistas Jums veiks kaip galima geriau.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Pastebėję bet kurią iš toliau nurodytų šalutinio poveikio reiškinių nedelsdami pasakykite apie tai gydytojui arba slaugytojui:

- **Širdies sutrikimai:** lėtesnis ar greitesnis nei įprastai širdies plakimas arba širdies virpėjimas ir simptomai, kurie gali pasireikšti kosuliu, dusuliu ir kojų ar rankų patinimu (skysčių susilaikymu).

- **Su injekcija susijusios reakcijos:** jos gali būti nesunkios ar sunkesnės ir gali pasireikšti šleikštuliu (pykinimu), karščiavimu, šaltkrėčiu, nuovargiu, galvos skausmu, apetito praradimu, sąnarių ir raumenų skausmu bei karščio pylimu.
- **Viduriavimas:** jis gali būti nesunkus ar vidutinio sunkumo, tačiau gali būti ir labai stiprus ar užsitęsęs viduriavimas (kai tuštinamasi 7 ar daugiau kartų per parą).
- **Sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius,** kuris nustatomas atlikus kraujo tyrimą. Tai gali pasireikšti kartu su karščiavimu ar be jo.
- **Alerginės reakcijos:** veido ir gerklės patinimas, pasunkėjęs kvėpavimas, o tai gali būti sunkios alerginės reakcijos požymiai.
- **Naviko irimo (lizės) sindromas** (kai vėžio ląstelės greitai suyra). Šio reiškinio simptomai gali būti tokie:
 - inkstų funkcijos sutrikimai – jų požymiai gali būti silpnumas, dusulys, nuovargis ir sumišimas;
 - širdies sutrikimai – jų požymiai gali būti širdies virpėjimas arba greitesnis ar lėtesnis nei įprastai širdies plakimas;
 - traukuliai (priepuoliai), vėmimas ar viduriavimas, dilgsėjimas burnoje, rankose ar kojose.

Pastebėję bet kurį iš anksčiau nurodytų šalutinių reiškinių, nedelsdami pasakykite apie tai gydytojui arba slaugytojui.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių):

- plaukų slinkimas;
- išbėrimas;
- virškinimo trakto uždegimas (pvz., burnos ertmės išopėjimas);
- raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas, nustatomas atliekant kraujo tyrimą;
- raumenų silpnumas;
- vidurių užkietėjimas;
- skonio jutimo praradimas arba pakitimas;
- negalėjimas užmigti;
- silpnumo, nutirpimo, dilgsėjimo ar perštėjimo jutimai, daugiausia pėdose ir kojose;
- kraujavimas iš nosies;
- rėmuo;
- sausa, niežtinti ar panaši į spuoguočią oda;
- skausmas injekcijos vietoje, odos paraudimas (eritema) ir kraujosruvos susidarymas injekcijos vietoje;
- nagų pakitimai, pavyzdžiui, spalvos pakitimai, kaip antai, balti ar tamsūs dryžiai, arba nagų spalvos pasikeitimas;
- gerklės skausmas, raudona, skaudanti ar varvanti nosis, į gripą panašūs simptomai ir karščiavimas, kurie gali lemti ausų, nosies ar gerklės infekcijos atsiradimą;
- sustiprėjęs ašarojimas;
- kūno, rankų, kojų ir pilvo skausmas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- plaštakų tirpimo, dilgčiojimo ar perštėjimo pojūtis;
- aštrus duriantis, tvinkčiojantis, šalantis ar deginantis skausmas;
- skausmingas pojūtis, kai tai neturėtų sukelti skausmo, pavyzdžiui, švelniai prisilietus;
- sumažėjęs gebėjimas jausti temperatūros skirtumus;
- pusiausvyros ar koordinacijos sutrikimas;
- nago guolio uždegimas toje vietoje, kur nagas susijungia su oda;
- būklė su simptomais arba be jų, kai tinkamai neveikia Jūsų širdies kairioji dalis.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- krūtinės simptomai, tokie kaip sausas kosulys ar dusulys (tai yra galimi intersticinės plaučių ligos požymiai, kuomet pažeidžiami audiniai aplink plaučiuose esančius oro maišelius);
- skysčio susikaupimas aplink plaučius, sukeliantis dusulį.

Pastebėję bet kurį iš anksčiau nurodytų šalutinių reiškinių, pasakykite apie tai gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Jeigu bet kurių iš anksčiau nurodytų reiškinių Jums pasireikštų po to, kai gydymas Phesgo buvo nutrauktas, turite nedelsdami kreiptis į gydytoją ir pasakyti jam, kad anksčiau buvote gydomi Phesgo.

Kai kurie pasireiškiantys šalutiniai reiškiniai gali būti sukelti krūties vėžio. Jeigu Jums Phesgo skiriamas vienu metu su chemoterapija, kai kurie šalutiniai poveikiai taip pat gali būti susiję su šių kitų vaistų vartojimu.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Phesgo

Phesgo bus sveikatos priežiūros specialistų laikomas ligoninėje arba kitoje sveikatos priežiūros įstaigoje. Laikymo sąlygos yra tokios:

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant kartono dėžutės po „Tinka iki“ ir ant flakono po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikykite šaldytuve (2 °C – 8 °C).
- Negalima užšaldyti.
- Flakoną laikykite išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Atidarius flakoną, tirpalą reikia nedelsiant suleisti. Nevartokite šio vaisto, jeigu tirpale pastebėtumėte bet kokių pašalinių dalelių arba spalvos pakitimų (žr. 6 skyrių).
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Phesgo sudėtis

Veikliosios medžiagos yra pertuzumabas ir trastuzumabas.

- **Palaikomoji dozė:** vienas flakonas su 10 ml tirpalo, kuriame yra 600 mg pertuzumabo ir 600 mg trastuzumabo. Kiekviename mililitre yra 60 mg pertuzumabo ir 60 mg trastuzumabo.
- **Įsotinamoji dozė:** vienas flakonas su 15 ml tirpalo, kuriame yra 1 200 mg pertuzumabo ir 600 mg trastuzumabo. Kiekviename mililitre yra 80 mg pertuzumabo ir 40 mg trastuzumabo.

Pagalbinės medžiagos yra vorhialuronidazė alfa, L-histidinas, L-histidino hidrochloridas monohidratas, α, α -trehalozės dihidratas, sacharozė, L-metioninas, polisorbatas 20 ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyriaus poskyrį „Phesgo sudėtyje yra natrio“).

Phesgo išvaizda ir kiekis pakuotėje

Phesgo yra injekcinis tirpalas. Tai skaidrus ar opalescuojantis, bespalvis ar šiek tiek rusvas tirpalas, tiekiamas stikliniame flakone. Kiekvienoje pakuotėje yra vienas flakonas, kuriame yra 10 ml, arba 15 ml tirpalo.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 – 2 20382111

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <{MMMM m. {mėnesio} mėn.}>.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.