

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Phesgo 600 mg/600 mg injekčný roztok
Phesgo 1 200 mg/600 mg injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Phesgo 600 mg/600 mg injekčný roztok

Jedna injekčná liekovka s 10 ml roztoku obsahuje 600 mg pertuzumabu a 600 mg trastuzumabu. Každý ml roztoku obsahuje 60 mg pertuzumabu a 60 mg trastuzumabu.

Phesgo 1 200 mg/600 mg injekčný roztok

Jedna injekčná liekovka s 15 ml roztoku obsahuje 1 200 mg pertuzumabu a 600 mg trastuzumabu. Každý ml roztoku obsahuje 80 mg pertuzumabu a 40 mg trastuzumabu.

Pertuzumab a trastuzumab sú humanizované monoklonálne protilátky typu imunoglobulín (Ig)G1 vyrobené technológiou rekombinantnej deoxyribonukleovej kyseliny (DNA) v cicavčích bunkách (ovariálne bunky čínskeho škrečka).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry až opalescenný, bezfarebný až svetlohnedý roztok, pH 5,2 - 5,8, osmolalita 270 - 370 mOsmol/kg pre 1 200 mg/600 mg roztok a 275 - 375 mOsmol/kg pre 600 mg/600 mg roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Včasný karcinóm prsníka (*early breast cancer, EBC*)

Phesgo je indikovaný na použitie v kombinácii s chemoterapiou na:

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

Metastatický karcinóm prsníka (*metastatic breast carcinoma, MBC*)

Phesgo je indikovaný na použitie v kombinácii s docetaxelom u dospelých pacientov s HER2-pozitívnym metastatickým alebo lokálne rekurentným neresekovateľným karcinómom prsníka, ktorí ešte nedostali anti-HER2 liečbu alebo chemoterapiu pre ich metastatické ochorenie.

4.2 Dávkovania a spôsob podávania

Liečba liekom Phesgo sa má začať len pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorových liekov. Phesgo má podávať zdravotnícky pracovník, ktorý je pripravený zvládnuť anafylaxiu, a má sa podávať v zariadení, kde je okamžite k dispozícii kompletne vybavenie na resuscitáciu (pozri časť 4.4).

Aby sa predišlo chybám v medikácii, je dôležité skontrolovať označenie na injekčných liekvočkách, aby sa zabezpečilo, že liek, ktorý sa pripravuje a podáva je Phesgo.

Pacienti, ktorí sú v súčasnosti liečení pertuzumabom a trastuzumabom podávanými intravenózne, môžu prejsť na liečbu liekom Phesgo.

Prechod z liečby pertuzumabom a trastuzumabom podávanými intravenózne na liečbu liekom Phesgo (alebo naopak) bol skúmaný v štúdií MO40628 (pozri časti 4.8 a 5.1).

Dávkovanie

Pacienti liečení liekom Phesgo musia mať nádor s pozitívou HER2 definovanou ako skóre 3+ pomocou imunohistochemie (IHC) a/alebo pomer $\geq 2,0$ pomocou *in situ* hybridizácie (ISH), hodnotené validovaným testom.

Aby sa zaručili presné a reprodukovateľné výsledky, testovanie sa musí uskutočniť v špecializovanom laboratóriu, ktoré môže zabezpečiť validáciu testovacích postupov. Úplné pokyny na vykonanie a interpretáciu testov nájdete v písomnej informácii pre používateľa dodávanej s validovanými testami na stanovenie stavu HER2.

Odporúčania na dávkovanie lieku Phesgo pri včasnom a metastatickom karcinóme prsníka, pozri tabuľku 1.

Tabuľka 1: Odporúčania na dávkovanie a podávanie lieku Phesgo

	Dávka (bez ohľadu na telesnú hmotnosť)	Približná dĺžka podávania subkutánnej injekcie	Doba sledovania ^{ab}
Nasycovacia dávka	1 200 mg pertuzumabu/ 600 mg trastuzumabu	8 minút	30 minút
Udržiavacia dávka (každé 3 týždne)	600 mg pertuzumabu/ 600 mg trastuzumabu	5 minút	15 minút

^aU pacientov sa má sledovať možný výskyt reakcií súvisiacich s podávaním injekcie a reakcií z precitlivenosti

^bDoba sledovania sa má začať po podaní lieku Phesgo a skončiť pred následným podaním chemoterapie

U pacientov, ktorí sú liečení taxánom, sa má Phesgo podávať pred podaním taxánu.

Keď sa s liekom Phesgo podáva docetaxel, odporúčaná úvodná dávka docetaxelu je 75 mg/m², ktorá sa následne zvýši na 100 mg/m² v závislosti od zvoleného režimu a znášanlivosti úvodnej dávky. Alebo sa docetaxel už od začiatku môže podávať v dávke 100 mg/m² každé 3 týždne, znova v závislosti od zvoleného režimu. Ak sa používa režim na báze platiny, odporúčaná dávka docetaxelu je 75 mg/m² počas celej liečby (bez zvýšenia dávky). Keď sa s liekom Phesgo podáva paklitaxel pri adjuvantnej liečbe, odporúčaná dávka paklitaxelu je 80 mg/m² raz za týždeň počas 12 cyklov.

U pacientov, ktorí sú liečení režimom na báze antracyklínov, sa má Phesgo podávať po skončení kompletného režimu obsahujúceho antracyklíny (pozri časť 4.4).

Metastatický karcinóm prsníka

Phesgo sa má podávať v kombinácii s docetaxelom. V liečbe liekom Phesgo sa môže pokračovať až do progresie ochorenia alebo do vzniku neznášanlivej toxicity, aj keby sa liečba docetaxelom ukončila (pozri časť 4.4).

Včasný karcinóm prsníka

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

Pri adjuvantnej liečbe sa má Phesgo podávať počas celkovej doby jedného roka (až 18 cyklov alebo až do recidívy ochorenia alebo do vzniku neznášanlivej toxicity, podľa toho, čo sa vyskytne ako prvé) ako súčasť kompletného režimu liečby včasného karcinómu prsníka a bez ohľadu na termín operácie. Liečba má zahŕňať štandardnú chemoterapiu na báze antracyklínov a/alebo taxánov. Liečba liekom Phesgo sa má začať v 1. deň prvého cyklu obsahujúceho taxán a má pokračovať, aj keby sa chemoterapia ukončila.

Oneskorenie alebo vynechanie dávky

Ak medzi podanou injekciou a injekciou, ktorá má nasledovať po nej, uplynulo:

- menej ako 6 týždňov, má sa čo najskôr podať udržiavacia dávka lieku Phesgo 600 mg/600 mg. Potom sa má pokračovať v 3-týždňovom intervale podávania.
- 6 týždňov alebo viac, má sa znovu podať nasycovacia dávka lieku Phesgo 1 200 mg/600 mg, po ktorej má nasledovať udržiavacia dávka lieku Phesgo 600 mg/600 mg podávaná každé 3 týždne.

Úpravy dávky

Zníženia dávky lieku Phesgo sa neodporúčajú. Lekár môže rozhodnúť, že je potrebné ukončenie liečby liekom Phesgo.

Počas reverzibilnej myelosupresie navodenej chemoterapiou môžu pacienti pokračovať v liečbe, ale počas tohto obdobia sa má pozorne sledovať, či u nich nevzniknú komplikácie v dôsledku neutropénie.

Úpravy dávky docetaxelu a inej chemoterapie sú uvedené v príslušných súhrnoch charakteristických vlastností liekov (SPC).

Prechod z intravenózneho podávania pertuzumabu a trastuzumabu na podávanie lieku Phesgo

- Pacientom liečeným pertuzumabom a trastuzumabom podávanými intravenózne, u ktorých od ich posledného podania uplynulo menej ako 6 týždňov, sa má Phesgo podať vo forme udržiavacej dávky obsahujúcej 600 mg pertuzumabu/600 mg trastuzumabu a táto dávka sa má následne podávať každé 3 týždne.
- Pacientom liečeným pertuzumabom a trastuzumabom podávanými intravenózne, u ktorých od ich posledného podania uplynulo 6 týždňov alebo viac, sa má Phesgo podať vo forme nasycovacej dávky obsahujúcej 1 200 mg pertuzumabu/600 mg trastuzumabu, po ktorej má nasledovať udržiavacia dávka obsahujúca 600 mg pertuzumabu/600 mg trastuzumabu podávaná každé 3 týždne.

Dysfunkcia ľavej komory

V prípade výskytu akýchkoľvek prejavov a príznakov svedčiacich o kongestívnom srdcovom zlyhávaní sa má liečba liekom Phesgo prerušiť aspoň na 3 týždne. Ak sa symptomatické srdcové zlyhávanie potvrdí, liečba liekom Phesgo sa má ukončiť (podrobnejšie informácie, pozri časť 4.4).

Pacienti s metastatickým karcinómom prsníka

Pacienti majú mať pred začiatkom liečby hodnotu ejekčnej frakcie ľavej komory (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) ≥ 50 %. Liečba liekom Phesgo sa má prerušiť aspoň na 3 týždne pri:

- poklese hodnoty LVEF na menej ako 40 %
- hodnote LVEF rovnej 40 % - 45 %, ktorá zároveň predstavuje pokles o ≥ 10 % oproti hodnote pred začiatkom liečby.

Liečba liekom Phesgo sa môže opätovne začať, keď sa hodnota LVEF upraví na > 45 %, alebo na hodnotu 40 - 45 %, ktorá zároveň predstavuje rozdiel < 10 % oproti hodnote pred začiatkom liečby.

Pacienti so včasným karcinómom prsníka

Pacienti majú mať pred začiatkom liečby hodnotu LVEF ≥ 55 % (≥ 50 % po skončení podávania antracyklínu ako súčasťi chemoterapie, ak je podávaný).

Liečba liekom Phesgo sa má prerušiť aspoň na 3 týždne pri poklese hodnoty LVEF na menej ako 50 %, ktorá zároveň predstavuje pokles o ≥ 10 % oproti hodnote pred začiatkom liečby.

Liečba liekom Phesgo sa môže opätovne začať, keď sa hodnota LVEF upraví na ≥ 50 %, alebo keď je rozdiel < 10 % oproti hodnote pred začiatkom liečby.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Nepozorovali sa žiadne celkové rozdiely v účinnosti lieku Phesgo medzi pacientmi vo veku ≥ 65 rokov a pacientmi vo veku < 65 rokov. U pacientov vo veku ≥ 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky lieku Phesgo. K dispozícii sú obmedzené údaje týkajúce sa pacientov vo veku > 75 rokov.

Hodnotenie bezpečnosti u starších pacientov, pozri, prosím, časť 4.8.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie sú potrebné žiadne úpravy dávky lieku Phesgo. Nie je možné uviesť odporúčania na dávkovanie pre pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, pretože sú dostupné obmedzené farmakokinetické (FK) údaje (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Bezpečnosť a účinnosť lieku Phesgo neboli skúmané u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pacienti s poruchou funkcie pečene pravdepodobne nepotrebujú úpravu dávky lieku Phesgo. Neodporúča sa žiadna špecifická úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Phesgo u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. Použitie lieku Phesgo sa netýka pediatrickej populácie pre indikáciu karcinóm prsníka.

Spôsob podávania

Phesgo sa má podávať len ako subkutánna injekcia. Phesgo nie je určený na intravenózne podanie.

Miesto podania injekcie má byť striedavo iba ľavé a pravé stehno. Každá nová injekcia sa má podať najmenej 2,5 cm od miesta predchádzajúceho vpichu a má sa podať do zdravej kože a nikdy nie do miest, kde je koža červená, podliata krvou, citlivá alebo stvrdnutá. Dávka sa nemá rozdeliť medzi dve injekčné striekačky ani medzi dve miesta podania. Počas liečby liekom Phesgo sa majú iné subkutánne podávané lieky podávať prednostne do iných miest.

Nasyčovacia dávka sa má podávať počas 8 minút a udržiavacia dávka počas 5 minút.

Odporúča sa sledovať možný výskyt reakcií súvisiacich s podávaním injekcie počas doby 30 minút po podaní nasyčovacej dávky lieku Phesgo a 15 minút po podaní udržiavacej dávky (pozri časti 4.4 a 4.8).

Reakcie súvisiace s podávaním injekcie

Ak sa u pacienta vyskytnú príznaky súvisiace s podávaním injekcie, podávanie injekcie sa môže spomaliť alebo prerušiť (pozri časť 4.4 a časť 4.8). Liečba kyslíkom, beta-agonistami, antihistaminikami, rýchlym intravenóznym podaním tekutín a antipyretikami môže tiež pomôcť zmierniť systémové príznaky.

Reakcie z precitlivosti/anafylaxia

Ak sa u pacienta vyskytne reakcia 4. stupňa (anafylaxia) podľa NCI-CTCAE, bronchospazmus alebo syndróm akútnej respiračnej tiesne, podávanie injekcie sa musí ihneď a natrvalo ukončiť (pozri časť 4.4 a časť 4.8).

Pokyny na používanie a zaobchádzanie s liekom pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

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

Dysfunkcia ľavej komory (vrátane kongestívneho srdcového zlyhávania)

Počas podávania liekov, ktoré blokujú aktivitu HER2, vrátane pertuzumabu a trastuzumabu boli hlásené poklesy hodnoty LVEF. Výskyt symptomatickej systolickej dysfunkcie ľavej komory (*left ventricular systolic dysfunction*, LVD [kongestívne srdcové zlyhávanie]) bol vyšší u pacientov liečených pertuzumabom v kombinácii s trastuzumabom a chemoterapiou v porovnaní s trastuzumabom a chemoterapiou. Pri adjuvantnej liečbe bola väčšina prípadov symptomatického srdcového zlyhávania hlásená u pacientov, ktorí dostávali chemoterapiu na báze antracyklínov (pozri časť 4.8). Na základe štúdií s intravenózne podávaným (ďalej len „intravenóznym“) pertuzumabom v kombinácii s trastuzumabom a chemoterapiou môže byť riziko poklesov hodnoty LVEF vyššie u pacientov, ktorí podstúpili predchádzajúcu liečbu antracyklínmi alebo predchádzajúcu rádioterapiu v oblasti hrudníka.

Pacienti, ktorí mali v anamnéze závažné srdcové ochorenie alebo stavy ovplyvňujúce činnosť srdca, komorové arytmie alebo rizikové faktory vzniku komorových arytmií, boli vylúčení z pivotného klinického skúšania FEDERICA s liekom Phesgo pri (neo)adjuvantnej liečbe EBC.

Phesgo nebol skúmaný u pacientov: s hodnotou LVEF < 55 % (EBC) alebo < 50 % (MBC) pred začiatkom liečby; s kongestívnym srdcovým zlyhávaním (*congestive heart failure*, CHF) v predchádzajúcej anamnéze; so stavmi, ktoré by mohli znižovať funkciu ľavej komory, akými sú nekontrolovaná hypertenzia, nedávno prekonaný infarkt myokardu, závažná srdcová arytmia vyžadujúca liečbu alebo kumulatívna predchádzajúca expozícia antracyklínom > 360 mg/m² doxorubicínu alebo jeho ekvivalentu. Okrem toho, pertuzumab v kombinácii s trastuzumabom a chemoterapiou nebol skúmaný u pacientov, u ktorých došlo k poklesom hodnoty LVEF na < 50 % počas predchádzajúcej adjuvantnej liečby trastuzumabom.

LVEF sa má vyšetriť pred začiatkom liečby liekom Phesgo a v pravidelných intervaloch počas liečby (napr. jedenkrát počas neoadjuvantnej liečby a každých 12 týždňov počas adjuvantnej liečby a liečby metastatického ochorenia), aby sa overilo, či je hodnota LVEF v rozmedzí referenčných hodnôt. Ak sa zistí pokles hodnoty LVEF zodpovedajúci tomu, čo je uvedené v časti 4.2, a pri ďalšom vyšetrení sa hodnota nezlepší alebo ešte viac klesne, má sa dôrazne uvažovať o ukončení liečby liekom Phesgo, pokiaľ prínosy pre individuálneho pacienta neprevyšujú riziká.

Pred použitím lieku Phesgo s antracyklínom sa má u každého pacienta starostlivo zvážiť kardiálne riziko a potreba takejto liečby. Na základe farmakologických účinkov liečiv cielených na HER2 a antracyklínov sa dá predpokladať, že riziko kardiotoxicity je pri súbežnom podávaní lieku Phesgo a antracyklínov vyššie než pri sekvenčnom podávaní.

Sekvenčné podávanie lieku Phesgo (v kombinácii s taxánom) po doxorubicíne, ktorý bol súčasťou dvoch režimov na báze antracyklínov, bolo hodnotené v štúdií FEDERICA, zatiaľ čo sekvenčné podávanie intravenózneho pertuzumabu (v kombinácii s trastuzumabom a taxánom) po epirubicíne alebo doxorubicíne, ktoré boli súčasťou viacerých režimov na báze antracyklínov, bolo hodnotené v štúdiách APHINITY a BERENICE. K dispozícii sú iba obmedzené údaje o bezpečnosti súbežného použitia intravenózneho pertuzumabu v kombinácii s trastuzumabom a antracyklínom. V štúdií TRYPHAENA sa intravenózne pertuzumab v kombinácii s trastuzumabom podával súbežne s epirubicínom, ktorý bol súčasťou režimu FEC (5-fluóruuracil, epirubicín, cyklofosfamid) (pozri časti 4.8 a 5.1). Liečení boli len pacienti bez predchádzajúcej chemoterapie a bola im podaná nízka kumulatívna dávka epirubicínu (do 300 mg/m²). V tejto štúdií bola pozorovaná podobná kardiálna bezpečnosť ako u pacientov, ktorí dostávali rovnaký režim, ale s pertuzumabom podávaným sekvenčne (po FEC chemoterapii).

Reakcie súvisiace s podávaním injekcie/reakcie súvisiace s infúziou (*injection related-reactions/infusion-related reactions, IRR*)

Phesgo bol spájaný s reakciami súvisiacimi s podávaním injekcie (pozri časť 4.8). Reakcie súvisiace s podávaním injekcie boli definované ako akákoľvek systémová reakcia s príznakmi ako horúčka, zimnica, bolesť hlavy, ktoré boli pravdepodobne spôsobené uvoľnením cytokínov a vyskytli sa do 24 hodín od podania lieku Phesgo. Odporúča sa pozorné sledovanie pacienta počas podávania injekcie a počas 30 minút po podaní nasyčovacej dávky a počas 15 minút po podaní udržiavacej dávky lieku Phesgo. Ak sa vyskytne významná reakcia súvisiaca s podávaním injekcie, podávanie injekcie sa má spomaliť alebo prerušiť a má sa podať vhodná liečba. Pacienti sa majú vyšetriť a starostlivo sledovať až do úplného odznenia prejavov a príznakov. U pacientov, u ktorých sa vyskytnú závažné reakcie súvisiace s podávaním injekcie, sa má zvážiť trvalé ukončenie liečby. Pri klinickom rozhodovaní sa má zohľadniť závažnosť predchádzajúcej reakcie a odpoveď na liečbu podanú z dôvodu nežiaducej reakcie (pozri časť 4.2). Hoci sa počas liečby liekom Phesgo nepozorovali reakcie súvisiace s podávaním injekcie, ktoré mali smrteľný následok, je potrebná opatrnosť, pretože smrteľné reakcie súvisiace s infúziou boli spájané s intravenóznym pertuzumabom v kombinácii s intravenóznym trastuzumabom a chemoterapiou.

Reakcie z precitlivenosti/anafylaxia

U pacientov sa má pozorne sledovať možný výskyt reakcií z precitlivenosti. Závažné reakcie z precitlivenosti, zahŕňajúce anafylaxiu a nežiaduce udalosti so smrteľným následkom, sa pozorovali pri pertuzumabe v kombinácii s trastuzumabom a chemoterapiou (pozri časť 4.8). Anafylaktické reakcie sa väčšinou vyskytli v priebehu prvých 6 - 8 cyklov liečby, keď sa pertuzumab a trastuzumab podávali v kombinácii s chemoterapiou. Pre prípad výskytu takýchto reakcií majú byť okamžite k dispozícii lieky na ich zvládnutie, ako aj vybavenie na poskytnutie prvej pomoci. V prípade výskytu reakcie z precitlivenosti 4. stupňa (anafylaxia) podľa NCI-CTCAE, bronchospazmu alebo syndrómu akútnej respiračnej tiesne, sa má liečba liekom Phesgo natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2). Phesgo je kontraindikovaný u pacientov so známou precitlivenosťou na pertuzumab, trastuzumab alebo na ktorúkoľvek z jeho pomocných látok (pozri časť 4.3).

Febrilná neutropénia

Pacienti liečení liekom Phesgo v kombinácii s taxánom majú zvýšené riziko vzniku febrilnej neutropénie.

Pacienti liečení intravenóznym pertuzumabom v kombinácii s trastuzumabom a docetaxelom majú zvýšené riziko vzniku febrilnej neutropénie v porovnaní s pacientmi liečenými placebom, trastuzumabom a docetaxelom, hlavne počas prvých 3 cyklov liečby (pozri časť 4.8). V klinickom skúšaní CLEOPATRA zameranom na metastatický karcinóm prsníka boli najnižšie hodnoty (nadir) počtu neutrofilov u pacientov liečených pertuzumabom a pacientov liečených placebom podobné. Vyšší výskyt febrilnej neutropénie u pacientov liečených pertuzumabom súvisel s vyšším výskytom mukozitídy a hnačky u týchto pacientov. Má sa zväziť symptomatická liečba mukozitídy a hnačky. Po skončení podávania docetaxelu neboli hlásené žiadne prípady febrilnej neutropénie.

Hnačka

Phesgo môže vyvolať závažnú hnačku. Hnačka sa najčastejšie vyskytuje počas súbežného podávania taxánu. Starší pacienti (vo veku ≥ 65 rokov) majú vyššie riziko vzniku hnačky v porovnaní s mladšími pacientmi (vo veku < 65 rokov). Hnačka sa má liečiť v súlade so štandardnou praxou a odporúčaniami. Má sa zväziť včasné podanie loperamidu a nahradenie tekutín a elektrolytov, najmä u starších pacientov a v prípade závažnej alebo dlhotrvajúcej hnačky. Ak sa nedosiahne zlepšenie stavu pacienta, má sa zväziť prerušenie liečby liekom Phesgo. Keď sa hnačka dostane pod kontrolu, liečba liekom Phesgo sa môže znovu začať.

Pľúcne príhody

V období po uvedení lieku na trh boli v súvislosti s používaním trastuzumabu hlásené závažné pľúcne príhody. Občas boli tieto príhody fatálne. Okrem toho boli hlásené prípady intersticiálnej choroby pľúc vrátane pľúcnych infiltrátov, syndrómu akútnej respiračnej tiesne, pneumónie, pneumonitídy, pleurálneho výpotku, respiračnej tiesne, akútneho pľúcneho edému a respiračnej insuficiencie. Rizikové faktory súvisiace s intersticiálnou chorobou pľúc zahŕňajú predchádzajúcu alebo súbežnú liečbu inými cytostatikami, o ktorých je známe, že súvisia s intersticiálnou chorobou pľúc, akými sú taxány, gemcitabín, vinorelbín, a rádioterapiu. Tieto príhody sa môžu vyskytnúť v rámci reakcie súvisiacej s infúziou alebo môžu mať oneskorený nástup. Pacienti, u ktorých sa vyskytne pokojové dyspnoe v dôsledku komplikácii pokročilého nádorového ochorenia a pridružených ochorení, môžu mať zvýšené riziko pľúcnych príhod. Títo pacienti preto nemajú byť liečení liekom Phesgo. Obozretnosť je potrebná pri pneumonitíde, najmä u pacientov, ktorí sú súbežne liečení taxánmi.

Pomocné látky

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie liekových interakcií.

Pertuzumab

V randomizovanom, pivotnom klinickom skúšaní CLEOPATRA zameranom na metastatický karcinóm prsníka sa v podštúdií s 37 pacientmi nepozorovali žiadne FK interakcie medzi pertuzumabom a trastuzumabom alebo medzi pertuzumabom a docetaxelom. V populačnej FK analýze sa takisto nezískali dôkazy o liekovej interakcii medzi pertuzumabom a trastuzumabom alebo medzi pertuzumabom a docetaxelom. Neprítomnosť tejto liekovej interakcie potvrdili FK údaje zo štúdií NEOSPHERE a APHINITY.

Päť štúdií hodnotilo vplyv pertuzumabu na FK súbežne podávaných cytotoxických látok, docetaxelu, paklitaxelu, gemcitabínu, kapecitabínu, karboplatiny a erlotinibu. Nepreukázala sa žiadna FK interakcia medzi pertuzumabom a ktoroukoľvek z týchto látok. FK pertuzumabu v týchto štúdiách bola porovnateľná s FK pozorovanou v štúdiách s monoterapiou.

Trastuzumab

Neuskutočnili sa žiadne formálne interakčné štúdie. V klinických skúšaníach neboli pozorované klinicky významné interakcie medzi trastuzumabom a súbežne podávanými liekmi.

Vplyv trastuzumabu na farmakokinetiku iných antineoplastických látok

FK údaje zo štúdií BO15935 a M77004 u žien s HER2-pozitívnym metastatickým karcinómom prsníka naznačili, že expozície paklitaxelu a doxorubicínu (a ich hlavných metabolitov 6- α hydroxylpaklitaxelu, POH, a doxorubicinolu, DOL) nie sú zmenené v prítomnosti trastuzumabu (nasycovacia dávka 8 mg/kg intravenózne a následne 6 mg/kg intravenózne každé 3 týždne, alebo nasycovacia dávka 4 mg/kg intravenózne a následne 2 mg/kg intravenózne raz za týždeň). Trastuzumab však môže zvýšiť celkovú expozíciu jedného metabolitu doxorubicínu (7-deoxy-13 dihydro-doxorubicinónu, D7D). Biologická aktivita D7D a klinický vplyv zvýšenia expozície tohto metabolitu neboli objasnené.

Údaje zo štúdie JP16003 s jednou liečebnou skupinou, v ktorej boli trastuzumab (nasycovacia dávka 4 mg/kg intravenózne a následne 2 mg/kg intravenózne raz za týždeň) a docetaxel (60 mg/m² intravenózne) podávané japonským ženám s HER2-pozitívnym metastatickým karcinómom prsníka, naznačili, že súbežné podávanie trastuzumabu nemá žiadny vplyv na farmakokinetiku docetaxelu podaného v jednorazovej dávke. Štúdia JP19959 bola podštúdiá štúdie BO18255 (ToGA) vykonaná u japonských pacientov a pacientok s pokročilým karcinómom žalúdka, ktorá skúmala farmakokinetiku kapecitabínu a cisplatiny, keď sa používali s trastuzumabom alebo bez neho. Výsledky tejto podštúdie naznačili, že expozície biologicky aktívnych metabolitov (napr. 5-FU) kapecitabínu nie sú ovplyvnené súbežným používaním cisplatiny ani súbežným používaním cisplatiny plus trastuzumabu. Samotný kapecitabín však vykazoval vyššie koncentrácie a dlhší polčas, keď sa podával v kombinácii s trastuzumabom. Údaje tiež naznačili, že farmakokinetika cisplatiny nie je ovplyvnená súbežným používaním kapecitabínu ani súbežným používaním kapecitabínu plus trastuzumabu.

FK údaje zo štúdie H4613g/GO01305 u pacientov s metastatickým alebo lokálne pokročilým inoperabilným HER2-pozitívnym karcinómom naznačili, že trastuzumab nemá žiadny vplyv na FK karboplatiny.

Vplyv antineoplastických látok na farmakokinetiku trastuzumabu

Porovnanie simulovaných sérových koncentrácií trastuzumabu v monoterapii (nasycovacia dávka 4 mg/kg intravenózne a následne 2 mg/kg intravenózne raz za týždeň) a sérových koncentrácií pozorovaných u japonských žien s HER2-pozitívnym metastatickým karcinómom prsníka (štúdia JP16003) nepreukázalo FK vplyv súbežného podávania docetaxelu na farmakokinetiku trastuzumabu. Porovnanie FK výsledkov z dvoch štúdií fázy II (BO15935 a M77004) a z jednej štúdie fázy III (H0648g), v ktorých boli pacienti súbežne liečení trastuzumabom a paklitaxelom, a z dvoch štúdií fázy II, v ktorej bol trastuzumab podávaný v monoterapii (W016229 a MO16982), u žien s HER2-pozitívnym MBC svedčí o tom, že individuálne a priemerné minimálne („trough“) sérové koncentrácie trastuzumabu boli rôzne v jednotlivých štúdiách aj medzi jednotlivými štúdiami, ale nezistil sa žiadny jednoznačný vplyv súbežného podávania paklitaxelu na farmakokinetiku trastuzumabu.

Porovnanie údajov o FK trastuzumabu zo štúdie M77004, v ktorej boli ženy s HER2-pozitívnym metastatickým karcinómom prsníka súbežne liečené trastuzumabom, paklitaxelom a doxorubicínom, s údajmi o FK trastuzumabu zo štúdií, v ktorých bol trastuzumab podávaný v monoterapii (H0649g) alebo v kombinácii s antracyklínom plus cyklofosamidom alebo paklitaxelom (štúdia H0648g), naznačilo, že doxorubicín a paklitaxel nemajú žiadny vplyv na farmakokinetiku trastuzumabu. Farmakokinetické údaje zo štúdie H4613g/GO01305 naznačili, že karboplatina nemá žiadny vplyv na FK trastuzumabu.

Nezdalo sa, že by súbežné podávanie anastrozolu ovplyvnilo farmakokinetiku trastuzumabu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepčia

Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby liekom Phesgo a počas 7 mesiacov po poslednej dávke.

Gravidita

V štúdiách na zvieratách pertuzumab vykazoval reprodukčnú toxicitu. K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití pertuzumabu u gravidných žien.

Zo štúdií na zvieratách nie je známe, či trastuzumab môže ovplyvniť reprodukčnú schopnosť (pozri časť 5.3). V období po uvedení lieku na trh však boli u gravidných žien, ktoré boli liečené trastuzumabom, hlásené prípady poruchy rastu a/alebo funkcie obličiek plodu v súvislosti s oligohydramniom, ktorý v niektorých prípadoch viedol u plodu k fatálnej hypoplázii pľúc.

Na základe spomenutých štúdií na zvieratách a údajov z obdobia po uvedení lieku na trh sa preto má vyhnúť použitiu lieku Phesgo počas gravidity, pokiaľ možný prínos pre matku neprevyšuje možné riziko pre plod. Ženy, ktoré otehotnejú, majú byť poučené o možnosti poškodenia plodu. Ak je tehotná žena liečená liekom Phesgo, alebo ak pacientka otehotnie počas liečby liekom Phesgo alebo počas 7 mesiacov po poslednej dávke lieku Phesgo, odporúča sa, aby bola pod pozorným dohľadom viacerých špecialistov.

Dojčenie

Keďže ľudský IgG sa vylučuje do ľudského mlieka a potenciál pre absorpciu a poškodenie dojčat'a nie je známy, ženy nemajú dojčiť počas liečby liekom Phesgo a počas aspoň 7 mesiacov po poslednej dávke.

Fertilita

Pertuzumab

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie fertility na zvieratách hodnotiace vplyv pertuzumabu. V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní trvajúcich až šesť mesiacov, v ktorých bol pertuzumab podávaný opiciam rodu *Cynomolgus*, sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na reprodukčné orgány samcov a samíc (pozri časť 5.3).

Trastuzumab

Reprodukčné štúdie s trastuzumabom vykonané na opiciach rodu *Cynomolgus* neprinesli žiadne dôkazy o poruche fertility u samíc opíc rodu *Cynomolgus* (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Phesgo má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8). Pacientom, u ktorých sa vyskytnú reakcie súvisiace s podávaním injekcie alebo závrat (pozri časť 4.4), sa má odporučiť, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje až do ústupu príznakov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie na liek (*adverse drug reaction*, ADR) ($\geq 30\%$) hlásené u pacientov liečených liekom Phesgo, alebo intravenóznym pertuzumabom v kombinácii s trastuzumabom a chemoterapiou boli alopecia, hnačka, nauzea, anémia, asténia a artralgia.

Najčastejšie závažné nežiaduce udalosti (*serious adverse events*, SAE) ($\geq 1\%$) hlásené u pacientov liečených liekom Phesgo, alebo intravenóznym pertuzumabom v kombinácii s trastuzumabom boli febrilná neutropénia, srdcové zlyhávanie, pyrexia, neutropénia, neutropenická sepsa, znížený počet neutrofilov a pneumónia.

Bezpečnostný profil lieku Phesgo bol celkovo zhodný so známym bezpečnostným profilom intravenózneho pertuzumabu v kombinácii s trastuzumabom, pričom dodatočnou ADR bola reakcia v mieste podania injekcie (14,9 % vs 0,4 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Bezpečnosť pertuzumabu v kombinácii s trastuzumabom sa hodnotila u 3 834 pacientov s HER2-pozitívnym karcinómom prsníka v pivotných klinických skúšaniach CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY a FEDERICA. Vo všetkých štúdiách bola vo všeobecnosti konzistentná, aj keď sa incidencia a najčastejšie nežiaduce reakcie na liek (ADR) líšili v závislosti od toho, či sa pertuzumab v kombinácii s trastuzumabom podávali súčasne s antineoplastickými látkami alebo bez nich.

V tabuľke 2 sú uvedené ADR, ktoré boli hlásené v súvislosti s použitím pertuzumabu v kombinácii s trastuzumabom a chemoterapiou v nižšie spomenutých pivotných klinických skúšaniach (n = 3 834) a v období po uvedení lieku na trh.

- CLEOPATRA, v ktorej bol pertuzumab podávaný v kombinácii s trastuzumabom a docetaxelom pacientom s metastatickým karcinómom prsníka (n = 453)
- NEOSPHERE (n = 309) a TRYPHAENA (n = 218), v ktorej bol pertuzumab v kombinácii s trastuzumabom a chemoterapiou podávaný ako neoadjuvantná liečba pacientom s lokálne pokročilým, inflamatórnym alebo včasným karcinómom prsníka

- APHINITY, v ktorej bol pertuzumab v kombinácii s trastuzumabom a chemoterapiou obsahujúcou taxán, ktorá bola alebo nebola založená na antracyklínoch, podávaný ako adjuvantná liečba pacientom s včasným karcinómom prsníka (n = 2 364)
- FEDERICA, v ktorej bolo Phesgo (n = 243) alebo intravenózne pertuzumab a trastuzumab (n = 247) podávané v kombinácii s chemoterapiou pacientom s včasným karcinómom prsníka

Keďže pertuzumab sa používa v kombinácii s trastuzumabom a chemoterapiou, je ťažké určiť príčinný vzťah medzi nežiaducou reakciou a konkrétnym liekom.

ADR sú nižšie uvedené podľa triedy orgánových systémov (*system organ class, SOC*) MedDRA a kategórií frekvencie:

- Veľmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
- Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
- Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)
- Neznáme (z dostupných údajov)

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

Tabuľka 2 Súhrn ADR u pacientov liečených pertuzumabom a trastuzumabom v pivotných klinických skúšaní[^] a v období po uvedení liekov na trh[†]

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

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

[^] Tabuľka 2 zobrazuje kombinované údaje z celého obdobia liečby v CLEOPATRA (dátum uzávierky údajov 11. februára 2014; medián počtu cyklov pertuzumabu bol 24); a z neoadjuvantnej fázy liečby v NEOSPHERE (medián počtu cyklov pertuzumabu bol 4 naprieč všetkými liečebnými skupinami) a TRYPHAENA (medián počtu cyklov pertuzumabu bol 3 - 6 naprieč liečebnými skupinami); z obdobia liečby v APHINITY (medián počtu cyklov pertuzumabu bol 18) a z obdobia liečby vo FEDERICA (medián počtu cyklov lieku Phesgo bol 7).

* Vráťane hlásení ADR so smrteľným následkom.

** Výskyt v celom období liečby naprieč 5 štúdiami (CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY, FEDERICA). Výskyt dysfunkcie ľavej komory a kongestívneho srdcového zlyhávania zodpovedá uprednostňovaným výrazom MedDRA hláseným v jednotlivých štúdiách.

° Precitlivosť/anafylaktická reakcia je založená na skupine výrazov.

oo Reakcia na infúziu zahŕňa celú škálu odlišných výrazov v hodnotenom období, ktoré sú definované ako systémové nežiaduce udalosti hlásené ako precitlivosť, anafylaktická reakcia, akútna reakcia na infúziu alebo syndróm uvoľnenia cytokínov, vyskytujúce sa počas podávania infúzie alebo do 24 hodín od podania infúzie.

ooo Pozorovaná iba pri lieku Phesgo (súvisiaca so subkutánnym podaním).

† ADR hlásené v období po uvedení lieku na trh.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Dysfunkcia ľavej komory (left ventricular dysfunction, LVD)

Phesgo v kombinácii s chemoterapiou

V pivotnom klinickom skúšaní FEDERICA bol výskyt symptomatického srdcového zlyhávania (triedy III alebo IV podľa klasifikácie NYHA [New York Heart Association]) s poklesom hodnoty LVEF aspoň o 10 % oproti východiskovej hodnote a na < 50 % u pacientov liečených liekom Phesgo 1,2 % v porovnaní s 0,8 % u pacientov liečených intravenóznym pertuzumabom a trastuzumabom. Spomedzi všetkých pacientov, u ktorých sa vyskytlo symptomatické srdcové zlyhávanie, nedošlo u žiadneho z pacientov liečených liekom Phesgo k zotaveniu k dátumu uzávierky údajov a jeden pacient predčasne ukončil liečbu liekom Phesgo z dôvodu symptomatického srdcového zlyhávania. Asymptomatický alebo mierne symptomatický (triedy II podľa NYHA) pokles hodnoty LVEF aspoň o 10 % oproti východiskovej hodnote a na < 50 % (potvrdený druhým vyšetrením LVEF) bol hlásený u 0,8 % pacientov liečených liekom Phesgo a u 4 % pacientov liečených intravenóznym pertuzumabom a trastuzumabom, pričom u jedného pacienta liečeného liekom Phesgo došlo k zotaveniu k dátumu uzávierky údajov a dvaja pacienti predčasne ukončili liečbu liekom Phesgo (pozri časti 4.2 a 4.4).

Intravenóznym pertuzumab v kombinácii s trastuzumabom a chemoterapiou

V pivotnom klinickom skúšaní CLEOPATRA bol výskyt LVD počas skúšanej liečby vyšší v skupine liečenej placebom ako v skupine liečenej pertuzumabom (8,6 % a 6,6 % v uvedenom poradí). Výskyt symptomatickej LVD bol tiež nižší v skupine liečenej pertuzumabom (1,8 % v skupine liečenej placebom vs 1,5 % v skupine liečenej pertuzumabom) (pozri časť 4.4).

V klinickom skúšaní NEOSPHERE s neoadjuvantnou liečbou, v ktorom pacienti dostali štyri cykly pertuzumabu ako neoadjuvantnej liečby, bol výskyt LVD (v priebehu celého obdobia liečby) vyšší v skupine liečenej pertuzumabom, trastuzumabom a docetaxelom (7,5 %) v porovnaní so skupinou liečenou trastuzumabom a docetaxelom (1,9 %). V skupine liečenej pertuzumabom a trastuzumabom sa vyskytol jeden prípad symptomatickej LVD.

V klinickom skúšaní TRYPHAENA s neoadjuvantnou liečbou bol výskyt LVD (v priebehu celého obdobia liečby) 8,3 % v skupine liečenej pertuzumabom plus trastuzumabom a FEC (5-fluóruracil, epirubicín, cyklofosfamid), po ktorých nasledovalo podávanie pertuzumabu plus trastuzumabu a docetaxelu; 9,3 % v skupine liečenej pertuzumabom plus trastuzumabom a docetaxelom po FEC; a 6,6 % v skupine liečenej pertuzumabom v kombinácii s TCH (docetaxel, karboplatina a trastuzumab). Výskyt symptomatickej LVD (kongestívne srdcové zlyhávanie) bol 1,3 % v skupine liečenej pertuzumabom plus trastuzumabom a docetaxelom po FEC (s vylúčením pacienta, u ktorého sa vyskytla symptomatická LVD počas liečby FEC ešte predtým, ako začal dostávať pertuzumab plus trastuzumab a docetaxel) a tiež 1,3 % v skupine liečenej pertuzumabom v kombinácii s TCH. U žiadneho pacienta v skupine liečenej pertuzumabom plus trastuzumabom a FEC, po ktorých nasledovalo podávanie pertuzumabu plus trastuzumabu a docetaxelu, sa nevyskytla symptomatická LVD.

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

V klinickom skúšaní APHINITY bol výskyt symptomatického srdcového zlyhávania (triedy III alebo IV podľa NYHA) s poklesom hodnoty LVEF aspoň o 10 % oproti východiskovej hodnote a na < 50 % nižší ako 1 % (0,6 % u pacientov liečených pertuzumabom vs 0,3 % u pacientov liečených placebom). Spomedzi pacientov, u ktorých sa vyskytlo symptomatické srdcové zlyhávanie, došlo u 46,7 % pacientov liečených pertuzumabom a u 57,1 % pacientov liečených placebom k zotaveniu (definovanému hodnotou nad 50 % pri 2 po sebe nasledujúcich vyšetreniach LVEF) k dátumu uzávierky údajov. Táto nežiaduca udalosť bola väčšinou hlásená u pacientov liečených antracyklínmi. Asymptomatický alebo mierne symptomatický (triedy II podľa NYHA) pokles hodnoty LVEF aspoň o 10 % oproti východiskovej hodnote a na < 50 % bol hlásený u 2,7 % pacientov liečených pertuzumabom a u 2,8 % pacientov liečených placebom, spomedzi ktorých došlo u 79,7 % pacientov liečených pertuzumabom a u 80,6% pacientov liečených placebom k zotaveniu k dátumu uzávierky údajov.

Reakcie súvisiace s podávaním injekcie/infúzie

Phesgo v kombinácii s chemoterapiou

V pivotnom klinickom skúšaní FEDERICA bola reakcia súvisiaca s podávaním injekcie/infúzie definovaná ako akákoľvek systémová reakcia hlásená do 24 hodín od podania lieku Phesgo alebo intravenózneho pertuzumabu v kombinácii s trastuzumabom (pozri časti 4.2 a 4.4).

Reakcie súvisiace s podávaním injekcie boli hlásené u 0,8 % pacientov liečených liekom Phesgo a reakcie súvisiace s infúziou boli hlásené u 10,7 % pacientov liečených intravenóznym pertuzumabom a trastuzumabom. Systémové reakcie súvisiace s podávaním injekcie/infúzie pozorované pri lieku Phesgo alebo pri intravenóznom pertuzumabe a trastuzumabe boli vo väčšine prípadov zimnica, pyrexia alebo vracanie.

Reakcie v mieste podania injekcie, definované ako akákoľvek lokálna reakcia hlásená do 24 hodín od podania lieku Phesgo, boli hlásené u 14,9 % pacientov liečených liekom Phesgo a vo všetkých prípadoch išlo o udalosť 1. alebo 2. stupňa závažnosti. Lokálne reakcie v mieste podania injekcie pozorované pri lieku Phesgo boli vo väčšine prípadov buď bolesť v mieste podania injekcie, alebo erytém v mieste podania injekcie.

Intravenózne pertuzumab v kombinácii s trastuzumabom a chemoterapiou

V pivotných klinických skúšaní bola reakcia súvisiaca s podávaním definovaná ako akákoľvek udalosť hlásená ako precitlivenosť, anafylaktická reakcia, akútna reakcia na infúziu alebo syndróm uvoľnenia cytokínov, vyskytujúca sa počas podávania infúzie alebo v ten istý deň ako bola podaná infúzia. V pivotnom klinickom skúšaní CLEOPATRA bola úvodná dávka pertuzumabu podaná deň pred podaním trastuzumabu a docetaxelu, aby bolo možné preskúmať reakcie súvisiace s pertuzumabom. V prvý deň, keď bol podaný iba pertuzumab, bol celkový výskyt reakcií súvisiacich s infúziou 9,8 % v skupine liečenej placebom a 13,2 % v skupine liečenej pertuzumabom, pričom väčšina reakcií bola mierna alebo stredne závažná. Najčastejšie reakcie súvisiace s infúziou ($\geq 1,0$ %) v skupine liečenej pertuzumabom boli pyrexia, zimnica, únava, bolesť hlavy, asténia, precitlivenosť a vracanie.

Počas druhého cyklu, keď boli všetky lieky podané v ten istý deň, boli najčastejšie reakcie súvisiace s infúziou ($\geq 1,0$ %) v skupine liečenej pertuzumabom únava, lieková precitlivenosť, dysgeúzia, precitlivenosť, myalgia a vracanie (pozri časť 4.4).

V klinických skúšaní s neoadjuvantnou a adjuvantnou liečbou bol pertuzumab podaný v ten istý deň ako iná skúšaná liečba. Reakcie súvisiace s infúziou sa vyskytli u 18,6 % - 25,0 % pacientov v prvý deň podania pertuzumabu (v kombinácii s trastuzumabom a chemoterapiou). Tieto udalosti boli z hľadiska typu a závažnosti zhodné s tými, ktoré sa pozorovali v klinickom skúšaní CLEOPATRA, pričom väčšina reakcií bola mierna alebo stredne závažná.

Reakcie z precitlivenosti/anafylaxia

Phesgo v kombinácii s chemoterapiou

V pivotnom klinickom skúšaní FEDERICA bol celkový výskyt udalostí spadajúcich pod precitlivenosť/anafylaxiu, hlásených v súvislosti s liečbou cielenou na HER2, 1,6 % u pacientov liečených liekom Phesgo v porovnaní s 1,2 % u pacientov liečených intravenóznym pertuzumabom a trastuzumabom, pričom žiadna z týchto udalostí nebola 3. - 4. stupňa podľa NCI-CTCAE (verzia 4.0) (pozri časť 4.4). U jedného pacienta sa vyskytla udalosť spadajúca pod precitlivenosť/anafylaxiu počas podávania lieku Phesgo alebo bezprostredne po jeho podaní, a to pri prvom cykle, čo viedlo k predčasnému ukončeniu liečby (pozri časti 4.2 a 4.4).

Intravenóznym pertuzumab v kombinácii s trastuzumabom a chemoterapiou

V pivotnom klinickom skúšaní CLEOPATRA zameranom na metastatický karcinóm prsníka bol celkový výskyt udalostí spadajúcich pod precitlivenosť/anafylaxiu, hlásených skúšajúcim lekárom počas celého obdobia liečby, 9,3 % v skupine liečenej placebom, z ktorých 2,5 % tvorili udalosti 3. - 4. stupňa podľa NCI-CTCAE, a 11,3 % v skupine liečenej pertuzumabom, z ktorých 2,0 % tvorili udalosti 3. - 4. stupňa podľa NCI-CTCAE. Udalosti, ktoré skúšajúci lekár opísal ako anafylaxiu, sa celkovo vyskytli u 2 pacientov v skupine liečenej placebom a u 4 pacientov v skupine liečenej pertuzumabom (pozri časť 4.4).

Celkovo bola väčšina reakcií z precitlivenosti mierna alebo stredne závažná a po liečbe ustúpila. Na základe modifikácií vykonaných v skúšanej liečbe sa vyhodnotilo, že väčšina reakcií vznikla v dôsledku infúzií docetaxelu.

V klinických skúšaní s neoadjuvantnou a adjuvantnou liečbou sa udalosti spadajúce pod precitlivenosť/anafylaxiu zhodovali s tými, ktoré boli pozorované v klinickom skúšaní CLEOPATRA. V klinickom skúšaní NEOSPHERE sa u dvoch pacientov v skupine liečenej pertuzumabom a docetaxelom vyskytla anafylaxia. V obidvoch klinických skúšaní TRYPHAENA a APHINITY bol celkový výskyt precitlivenosti/anafylaxie najvyšší v skupine liečenej pertuzumabom a TCH (13,2 % a 7,6 % v uvedenom poradí), pričom u 2,6 % a 1,3 % pacientov, v uvedenom poradí, sa vyskytli udalosti 3. - 4. stupňa podľa NCI-CTCAE.

Febrilná neutropénia

Phesgo v kombinácii s chemoterapiou

V pivotnom klinickom skúšaní FEDERICA sa febrilná neutropénia vyskytla u 6,5 % pacientov liečených liekom Phesgo a u 5,6 % pacientov liečených intravenóznym pertuzumabom a trastuzumabom.

Tak ako v pivotných klinických skúšaní s intravenóznym pertuzumabom a trastuzumabom, vyšší výskyt febrilnej neutropénie bol pozorovaný u ázijských pacientov liečených intravenóznym pertuzumabom a trastuzumabom (13,0 %) a rovnako bol výskyt febrilnej neutropénie vyšší aj u ázijských pacientov liečených liekom Phesgo (13,7 %).

Intravenóznym pertuzumab v kombinácii s trastuzumabom a chemoterapiou

V pivotnom klinickom skúšaní CLEOPATRA sa u väčšiny pacientov v obidvoch liečebných skupinách vyskytla aspoň jedna leukopenická udalosť (u 63,0 % pacientov v skupine liečenej pertuzumabom a u 58,3 % pacientov v skupine liečenej placebom), pričom touto udalosťou bola väčšinou neutropénia (pozri časť 4.4). Febrilná neutropénia sa vyskytla u 13,7 % pacientov liečených pertuzumabom a u 7,6 % pacientov liečených placebom. V obidvoch liečebných skupinách bol percentuálny podiel pacientov, u ktorých sa vyskytla febrilná neutropénia, najvyšší v prvom cykle liečby a v nasledujúcom období stále klesal. V obidvoch liečebných skupinách bol zvýšený výskyt febrilnej neutropénie pozorovaný u ázijských pacientov v porovnaní s pacientmi iných rás a z iných

geografických regiónov. Výskyt febrilnej neutropénie bol vyšší u ázijských pacientov v skupine liečenej pertuzumabom (25,8 %) ako u ázijských pacientov v skupine liečenej placebom (11,3 %).

V klinickom skúšaní NEOSPHERE sa febrilná neutropénia vyskytla u 8,4 % pacientov, ktorí dostávali neoadjuvantnú liečbu pertuzumabom, trastuzumabom a docetaxelom, v porovnaní so 7,5 % pacientov, ktorí boli liečení trastuzumabom a docetaxelom. V klinickom skúšaní TRYPHAENA sa febrilná neutropénia vyskytla u 17,1 % pacientov, ktorí dostávali neoadjuvantnú liečbu pertuzumabom + TCH, a u 9,3 % pacientov, ktorí dostávali neoadjuvantnú liečbu pertuzumabom, trastuzumabom a docetaxelom po FEC. V klinickom skúšaní TRYPHAENA bol výskyt febrilnej neutropénie vyšší u pacientov, ktorí dostali šesť cyklov pertuzumabu, v porovnaní s pacientmi, ktorí dostali tri cykly pertuzumabu, nezávisle od podávanej chemoterapie. Tak ako v klinickom skúšaní CLEOPATRA bol vyšší výskyt neutropénie a febrilnej neutropénie pozorovaný u ázijských pacientov v porovnaní s inými pacientmi v oboch klinických skúšaní s neoadjuvantnou liečbou. V klinickom skúšaní NEOSPHERE sa febrilná neutropénia vyskytla u 8,3 % ázijských pacientov, ktorí dostávali neoadjuvantnú liečbu pertuzumabom, trastuzumabom a docetaxelom, v porovnaní so 4,0 % ázijských pacientov, ktorí dostávali neoadjuvantnú liečbu trastuzumabom a docetaxelom.

V klinickom skúšaní APHINITY sa febrilná neutropénia vyskytla u 12,1 % pacientov liečených pertuzumabom a u 11,1 % pacientov liečených placebom. Tak ako v klinických skúšaní CLEOPATRA, TRYPHAENA a NEOSPHERE, aj v klinickom skúšaní APHINITY bol vyšší výskyt febrilnej neutropénie pozorovaný u ázijských pacientov liečených pertuzumabom v porovnaní s pacientmi iných rás (vyskytla sa u 15,9 % pacientov liečených pertuzumabom a u 9,9 % pacientov liečených placebom).

Hnačka

Phesgo v kombinácii s chemoterapiou

V pivotnom klinickom skúšaní FEDERICA sa hnačka vyskytla u 61,7 % pacientov liečených liekom Phesgo a u 59,1 % pacientov liečených intravenóznym pertuzumabom a intravenóznym trastuzumabom. Hnačka ≥ 3 . stupňa bola hlásená u 7,3 % pacientov v skupine s liekom Phesgo v porovnaní s 5,2 % pacientov v skupine s intravenóznym pertuzumabom a trastuzumabom. Vo väčšine prípadov bola hlásená hnačka 1. alebo 2. stupňa závažnosti. Najvyšší výskyt hnačky (všetkých stupňov) bol hlásený v období cielej liečby a chemoterapie taxánom (vyskytla sa u 57,7 % pacientov v skupine liečenej liekom Phesgo v porovnaní s 53,6 % pacientov v skupine liečenej intravenóznym pertuzumabom a intravenóznym trastuzumabom) (pozri časť 4.4).

Intravenózne pertuzumab v kombinácii s trastuzumabom a chemoterapiou

V pivotnom klinickom skúšaní CLEOPATRA zameranom na metastatický karcinóm prsníka sa hnačka vyskytla u 68,4 % pacientov liečených pertuzumabom a u 48,7 % pacientov liečených placebom (pozri časť 4.4). Hnačka bola vo väčšine prípadov mierna až stredne závažná a vyskytla sa v priebehu niekoľkých prvých cyklov liečby. Výskyt hnačky 3. - 4. stupňa podľa NCI-CTCAE bol 9,3 % u pacientov liečených pertuzumabom v porovnaní s 5,1 % u pacientov liečených placebom. Medián dĺžky trvania najdlhšej epizódy bol 18 dní u pacientov liečených pertuzumabom a 8 dní u pacientov liečených placebom. Hnačka bola úspešne zvládnutá proaktívnou liečbou antiidiaroiikami.

V klinickom skúšaní NEOSPHERE sa hnačka vyskytla u 45,8 % pacientov, ktorí dostávali neoadjuvantnú liečbu pertuzumabom, trastuzumabom a docetaxelom, v porovnaní s 33,6 % pacientov, ktorí boli liečení trastuzumabom a docetaxelom. V klinickom skúšaní TRYPHAENA sa hnačka vyskytla u 72,3 % pacientov, ktorí dostávali neoadjuvantnú liečbu pertuzumabom + TCH, a u 61,4 % pacientov, ktorí dostávali neoadjuvantnú liečbu pertuzumabom, trastuzumabom a docetaxelom po FEC. V oboch štúdiách bola hnačka vo väčšine prípadov mierna až stredne závažná.

V klinickom skúšaní APHINITY bol vyšší výskyt hnačky hlásený v skupine liečenej pertuzumabom (71,2 %) v porovnaní so skupinou s placebom (45,2 %). Hnačka \geq 3. stupňa bola hlásená u 9,8 % pacientov v skupine s pertuzumabom v porovnaní s 3,7 % pacientov v skupine s placebom. Vo väčšine prípadov bola hlásená hnačka 1. alebo 2. stupňa závažnosti. Najvyšší výskyt hnačky (všetkých stupňov) bol hlásený v období cielenej liečby + chemoterapie taxánom (vyskytla sa u 61,4 % pacientov v skupine s pertuzumabom v porovnaní s 33,8 % pacientov v skupine s placebom). Výskyt hnačky bol oveľa nižší po skončení chemoterapie, pričom v období cielenej liečby podávanej po chemoterapii postihla 18,1 % pacientov v skupine s pertuzumabom v porovnaní s 9,2 % pacientov v skupine s placebom.

Vyrážka

Phesgo v kombinácii s chemoterapiou

V pivotnom klinickom skúšaní FEDERICA sa vyrážka vyskytla u 18,1 % pacientov liečených liekom Phesgo a u 21,8 % pacientov liečených intravenóznym pertuzumabom a trastuzumabom. Vyrážka bola vo väčšine prípadov 1. alebo 2. stupňa.

Intravenózne pertuzumab v kombinácii s trastuzumabom a chemoterapiou

V pivotnom klinickom skúšaní CLEOPATRA zameranom na metastatický karcinóm prsníka sa vyrážka vyskytla u 51,7 % pacientov liečených pertuzumabom v porovnaní s 38,9 % pacientov liečených placebom. Vyrážka bola vo väčšine prípadov 1. alebo 2. stupňa závažnosti, vyskytla sa v prvých dvoch cykloch a reagovala na štandardnú liečbu, napríklad na lokálnu a perorálnu liečbu akné.

V klinickom skúšaní NEOSPHERE sa vyrážka vyskytla u 40,2 % pacientov, ktorí dostávali neoadjuvantnú liečbu pertuzumabom, trastuzumabom a docetaxelom, v porovnaní s 29,0 % pacientov, ktorí boli liečení trastuzumabom a docetaxelom. V klinickom skúšaní TRYPHAENA sa vyrážka vyskytla u 36,8 % pacientov, ktorí dostávali neoadjuvantnú liečbu pertuzumabom + TCH, a u 20,0 % pacientov, ktorí dostávali neoadjuvantnú liečbu pertuzumabom, trastuzumabom a docetaxelom po FEC. Výskyt vyrážky bol vyšší u pacientov, ktorí dostali šesť cyklov pertuzumabu, v porovnaní s pacientmi, ktorí dostali tri cykly pertuzumabu, nezávisle od podávanej chemoterapie.

V klinickom skúšaní APHINITY sa vyrážka, hlásená ako nežiaduca reakcia, vyskytla u 25,8 % pacientov v skupine s pertuzumabom v porovnaní s 20,3 % pacientov v skupine s placebom. Vyrážka bola vo väčšine prípadov 1. alebo 2. stupňa.

Laboratórne abnormality

Phesgo v kombinácii s chemoterapiou

V pivotnom klinickom skúšaní FEDERICA bol výskyt neutropénie 3. - 4. stupňa podľa NCI-CTCAE v. 4 medzi dvomi liečebnými skupinami vyvážený (vyskytla sa u 14,5 % pacientov liečených liekom Phesgo a u 13,9 % pacientov liečených intravenóznym pertuzumabom a intravenóznym trastuzumabom).

Intravenózne pertuzumab v kombinácii s trastuzumabom a chemoterapiou

V pivotnom klinickom skúšaní CLEOPATRA zameranom na metastatický karcinóm prsníka bol výskyt neutropénie 3. - 4. stupňa podľa NCI-CTCAE v. 3 medzi dvomi liečebnými skupinami vyvážený (vyskytla sa u 86,3 % pacientov liečených pertuzumabom vrátane 60,7 % prípadov neutropénie 4. stupňa, a u 86,6 % pacientov liečených placebom vrátane 64,8 % prípadov neutropénie 4. stupňa).

V klinickom skúšaní NEOSPHERE bol výskyt neutropénie 3. - 4. stupňa podľa NCI-CTCAE v.3 74,5 % u pacientov, ktorí dostávali neoadjuvantnú liečbu pertuzumabom, trastuzumabom a docetaxelom, vrátane 50,9 % prípadov neutropénie 4. stupňa, v porovnaní s 84,5 % u pacientov, ktorí boli liečení trastuzumabom a docetaxelom, vrátane 60,2 % prípadov neutropénie 4. stupňa. V klinickom skúšaní TRYPHAENA bol výskyt neutropénie 3. - 4. stupňa podľa NCI-CTCAE v.3 85,3 % u pacientov, ktorí dostávali neoadjuvantnú liečbu pertuzumabom + TCH, vrátane 66,7 % prípadov neutropénie 4. stupňa, a 77,0 % u pacientov, ktorí dostávali neoadjuvantnú liečbu pertuzumabom, trastuzumabom a docetaxelom po FEC, vrátane 59,5 % prípadov neutropénie 4. stupňa.

V klinickom skúšaní APHINITY bol výskyt neutropénie 3. - 4. stupňa podľa NCI-CTCAE v. 4 40,6 % u pacientov liečených pertuzumabom, trastuzumabom a chemoterapiou vrátane 28,3 % prípadov neutropénie 4. stupňa v porovnaní s 39,1 % u pacientov liečených placebom vrátane 26,5 % prípadov neutropénie 4. stupňa.

Imunogenicita

Tak ako pri všetkých terapeutických proteínoch, u pacientov liečených liekom Phesgo existuje možnosť vzniku imunitnej reakcie na pertuzumab a trastuzumab.

V štúdií FEDERICA bol u pacientov liečených intravenóznym pertuzumabom a trastuzumabom výskyt protilátok proti pertuzumabu a protilátok proti trastuzumabu, objavujúcich sa počas liečby, 6,1 % (15/245) a 0,4 % (1/245) v uvedenom poradí. Spomedzi pacientov, ktorí mali pozitívne protilátky proti pertuzumabu, sa neutralizujúce protilátky proti pertuzumabu zistili u dvoch pacientov.

U pacientov liečených intravenóznym pertuzumabom a trastuzumabom bol výskyt protilátok proti pertuzumabu a protilátok proti trastuzumabu, zistený v ktoromkoľvek časovom bode (aj to aj pred začiatkom liečby), 10,3 % (26/252) a 1,2 % (3/252) v uvedenom poradí. Spomedzi týchto pacientov sa neutralizujúce protilátky proti pertuzumabu zistili u troch pacientov.

U pacientov liečených liekom Phesgo bol výskyt protilátok proti pertuzumabu, protilátok proti trastuzumabu a protilátok proti vorhialuronidáze alfa, objavujúcich sa počas liečby, 8,3 % (20/241), 1,7 % (4/241) a 3,8 % (9/238) v uvedenom poradí. Spomedzi týchto pacientov sa neutralizujúce protilátky proti pertuzumabu zistili u dvoch pacientov a neutralizujúce protilátky proti trastuzumabu sa zistili u jedného pacienta.

U pacientov liečených liekom Phesgo bol výskyt protilátok proti pertuzumabu, protilátok proti trastuzumabu a protilátok proti vorhialuronidáze alfa, zistený v ktoromkoľvek časovom bode (aj to aj pred začiatkom liečby), 12,1 % (30/248), 3,2 % (8/248) a 9 % (22/245) v uvedenom poradí. Spomedzi týchto pacientov sa neutralizujúce protilátky proti pertuzumabu zistili u troch pacientov, neutralizujúce protilátky proti trastuzumabu sa zistili u jedného pacienta a neutralizujúce protilátky proti vorhialuronidáze alfa sa zistili u jedného pacienta.

Klinický význam tvorby protilátok proti pertuzumabu, proti trastuzumabu alebo proti vorhialuronidáze alfa po začatí liečby liekom Phesgo nie je známy.

Prechod z liečby pertuzumabom a trastuzumabom podávanými intravenózne na liečbu liekom Phesgo (alebo naopak)

Štúdia MO40628 skúmala bezpečnosť prechodu z pertuzumabu a trastuzumabu podávaných intravenózne na liek Phesgo podávaný subkutánne (skupina A) a naopak (skupina B), pričom primárnym cieľom bolo vyhodnotiť preferenciu pacientov na liek Phesgo (pre detaily dizajnu štúdie pozri časť 5.1).

V skupine A bol výskyt AE (*adverse events*, AE) počas 1. - 3. cyklu (intravenózna liečba) 77,5 % (62/80 pacientov) v porovnaní so 72,5 % (58/80 pacientov) počas 4. - 6. cyklu (subkutánna liečba). V skupine B bol výskyt AE počas 1. - 3. cyklu (subkutánna liečba) 77,5 % (62/80 pacientov)

v porovnaní so 63,8 % (51/80 pacientov) počas 4. - 6. cyklu (intravenózna liečba), čo bolo spôsobené hlavne vyšším výskytom lokálnych reakcií v mieste podania injekcie (všetky boli 1. alebo 2. stupňa) počas podávania lieku Phesgo. Pred zmenou podania (1. - 3. cyklus) bol výskyt závažných nežiaducich udalostí, nežiaducich udalostí 3. stupňa a prerušenia liečby kvôli nežiaducim udalostiam nízky (< 6 %) a podobný výskytu po zmene podania (4. - 6. cyklus).

Neboli hlásené žiadne nežiaduce udalosti 4. ani 5. stupňa.

Starší pacienti

V štúdií FEDERICA sa nepozorovali celkové rozdiely v bezpečnosti lieku Phesgo medzi pacientmi vo veku ≥ 65 rokov a pacientmi vo veku < 65 rokov.

V pivotných klinických skúšaníach s pertuzumabom, v ktorých bol pertuzumab podávaný intravenózne v kombinácii s trastuzumabom, sa však u pacientov vo veku ≥ 65 rokov (n = 418) v porovnaní s pacientmi vo veku < 65 rokov (n = 2 926) pozoroval o ≥ 5 % vyšší výskyt zníženej chuti do jedla, anémie, zníženej telesnej hmotnosti, asténie, dysgeúzie, periférnej neuropatie, hypomagneziémie a hnačky.

K dispozícii sú obmedzené údaje z klinických skúšaní týkajúce sa pacientov vo veku > 75 rokov liečených liekom Phesgo alebo intravenóznym pertuzumabom a trastuzumabom. Údaje z obdobia po uvedení lieku na trh nepoukazujú na rozdiely v bezpečnosti pertuzumabu v kombinácii s trastuzumabom medzi pacientmi vo veku ≥ 65 rokov a pacientmi vo veku < 65 rokov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Najvyššia testovaná dávka lieku Phesgo je 1 200 mg pertuzumabu/600 mg trastuzumabu. V prípade predávkovania sa u pacientov musí sledovať možný výskyt prejavov alebo príznakov nežiaducich reakcií a má sa začať vhodná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, monoklonálne protilátky, ATC kód: L01XY02

Mechanizmus účinku

Phesgo obsahuje pertuzumab a trastuzumab, ktoré zaisťujú terapeutický účinok tohto lieku, a vorhyaluronidázu alfa, čo je enzým používaný na zvýšenie disperzie a absorpcie koformulovaných látok, keď sa podávajú subkutánne.

Pertuzumab a trastuzumab sú rekombinantné humanizované monoklonálne protilátky typu IgG1, ktoré sú cieleňé proti receptoru 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor (HER2). Obidve látky sa viažu na odlišné subdomény HER2 bez toho, že by medzi nimi dochádzalo ku kompetícii, a majú komplementárne mechanizmy účinku, ktoré narúšajú signalizáciu HER2:

- Pertuzumab je špecificky cieleňý na extracelulárnu dimerizačnú doménu (subdoménu II) HER2, a tým blokuje ligandovo-závislú heterodimerizáciu HER2 s ďalšími členmi rodiny receptorov HER, medzi ktoré patria receptor pre epidermálny rastový faktor (EGFR, epidermal growth factor receptor), HER3 a HER4. V dôsledku toho pertuzumab inhibuje ligandom aktivovanú intracelulárnu signalizáciu, ktorá prebieha cez dve hlavné signalizačné dráhy, a to mitogénmi aktivovanú proteínkinázu (MAP) a fosfoinozítid-3-kinázu (PI3K). Inhibícia týchto dvoch signalizačných dráh v uvedenom poradí vedie k zastaveniu rastu buniek a k apoptóze.
- Trastuzumab sa viaže na subdoménu IV extracelulárnej domény proteínu HER2, a tým inhibuje ligandovo-nezávislú, HER2 sprostredkovanú proliferáciu a signály pre prežitie v ľudských nádorových bunkách s nadmernou expresiou HER2.

Okrem toho, obidve látky indukujú bunkami sprostredkovanú cytotoxicitu závislú od protilátok (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC). V podmienkach *in vitro* bola pertuzumabom a trastuzumabom indukovaná ADCC pozorovaná predovšetkým na nádorových bunkách s nadmernou expresiou HER2 v porovnaní s nádorovými bunkami bez nadmernej expresie HER2.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V tejto časti sú uvedené klinické skúsenosti s liekom Phesgo - fixnou kombináciou pertuzumabu a trastuzumabu, a s intravenóznou liekovou formou pertuzumabu v kombinácii s trastuzumabom u pacientov s včasným a s metastatickým karcinómom prsníka s nadmernou expresiou HER2.

Klinické skúsenosti s liekom Phesgo u pacientov s HER2-pozitívnym včasným karcinómom prsníka

Klinické skúsenosti s liekom Phesgo sú založené na údajoch z klinického skúšania fázy III (FEDERICA WO40324) a z klinického skúšania fázy II (PHRANCESCA MO40628) u pacientov s včasným karcinómom prsníka s nadmernou expresiou HER2. V klinickom skúšaní opísanom nižšie bola nadmerná expresia HER2 stanovená v centrálnom laboratóriu a definovaná ako skóre 3+ pomocou IHC alebo pomer amplifikácie $\geq 2,0$ pomocou ISH.

FEDERICA (WO40324)

FEDERICA je otvorená, multicentrická, randomizovaná štúdia s neoadjuvantnou a adjuvantnou liečbou, ktorá sa uskutočnila u 500 pacientov s HER2-pozitívnym včasným operabilným karcinómom prsníka alebo s lokálne pokročilým (vrátane inflamatórneho) karcinómom prsníka s veľkosťou nádoru > 2 cm alebo s pozitívnymi uzlinami. Pacienti boli randomizovaní na podanie 8 cyklov neoadjuvantnej chemoterapie so súbežným podaním 4 cyklov buď lieku Phesgo, alebo intravenózneho pertuzumabu a trastuzumabu počas 5. - 8. cyklu. Skúšajúci lekári zvolili pre jednotlivých pacientov jeden z dvoch nasledujúcich režimov neoadjuvantnej chemoterapie:

- 4 cykly doxorubicínu (60 mg/m^2) a cyklofosfamidu (600 mg/m^2) podávaných každé 2 týždne, po ktorých nasledovalo podávanie paklitaxelu (80 mg/m^2) raz za týždeň počas 12 týždňov,
- 4 cykly doxorubicínu (60 mg/m^2) a cyklofosfamidu (600 mg/m^2) podávaných každé 3 týždne, po ktorých nasledovali 4 cykly docetaxelu (75 mg/m^2 v prvom cykle a potom 100 mg/m^2 v ďalších cykloch podľa rozhodnutia lekára) podávaného každé 3 týždne.

Po operácii pokračovali pacienti v liečbe liekom Phesgo, alebo intravenóznym pertuzumabom a trastuzumabom, podľa toho, čo dostávali pred operáciou, počas ďalších 14 cyklov, aby dostali celkovo 18 cyklov liečby cieleňej na HER2. Pacienti dostávali aj adjuvantnú rádioterapiu a endokrinnú (hormonálnu) liečbu v súlade s miestnou praxou. V adjuvantnej fáze liečby sa mohla intravenózna lieková forma trastuzumabu nahradiť subkutánnou liekovou formou trastuzumabu podľa rozhodnutia lekára. Liečba cieleňá na HER2 sa podávala každé 3 týždne tak, ako je to uvedené v tabuľke 3:

Tabuľka 3: Dávkovanie a podávanie lieku Phesgo, intravenózneho pertuzumabu, intravenózneho trastuzumabu a subkutánneho trastuzumabu

Lieky	Podávanie	Dávka	
		Nasycovacia	Udržiavacia
Phesgo	Subkutánna injekcia	1 200 mg/600 mg	600 mg/600 mg
Pertuzumab	Intravenózna infúzia	840 mg	420 mg
Trastuzumab	Intravenózna infúzia	8 mg/kg	6 mg/kg
Trastuzumab	Subkutánna injekcia	600 mg	

Štúdia FEDERICA bola navrhnutá tak, aby preukázala noninferioritu pertuzumabu obsiahnutého v lieku Phesgo v zmysle minimálnej sérovej koncentrácie (C_{trough}) pertuzumabu v 7. cykle (t. j. pred podaním dávky v 8. cykle) v porovnaní s intravenóznou liekovou formou pertuzumabu (primárny cieľový ukazovateľ). Ďalšie sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali noninferioritu trastuzumabu obsiahnutého v lieku Phesgo v zmysle sérovej C_{trough} trastuzumabu v 7. cykle v porovnaní s intravenóznou liekovou formou trastuzumabu, cieľový ukazovateľ účinnosti (miestne posudzovaná totálna patologická kompletná odpoveď (*total pathological complete response*, tpCR)) a cieľové ukazovatele bezpečnosti. Demografické charakteristiky boli medzi dvomi liečebnými skupinami dobre vyvážené a medián veku pacientov liečených v štúdiu bol 51 rokov. Väčšina pacientov mala ochorenie s pozitívnou hormonálnych receptorov (61,2 %), ochorenie s pozitívnou uzlín (57,6 %) a väčšinu z nich tvorili belosi (65,8 %).

Údaje o noninferiorite v zmysle expozícií pertuzumabu a trastuzumabu obsiahnutých v lieku Phesgo nájdete v časti 5.2. Údaje o bezpečnostnom profile nájdete v časti 4.8.

Analýza sekundárneho cieľového ukazovateľa účinnosti, ktorým bola tpCR (miestne posudzovaná) definovaná ako neprítomnosť invazívnych nádorových buniek v tkanive prsníka alebo v axilárnych uzlinách (ypT0/is, ypN0), je zobrazená v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Súhrn totálnej patologickej kompletnej odpovede (tpCR)

	Phesgo (n = 248)	Intravenózny pertuzumab + trastuzumab (n = 252)
tpCR (ypT0/is, ypN0)	148 (59,7 %)	150 (59,5 %)
Presný 95 % IS pre výskyt tpCR ¹	(53,28; 65,84)	(53,18; 65,64)
Rozdiel vo výskyte tpCR (skupina so subkutánnou. liekovou formou mínus skupina s intravenóznou liekovou formou)	0,15	
95 % IS pre rozdiel vo výskyte tpCR ²	-8,67 až 8,97	

¹ Interval spoľahlivosti pre jednovzorkový binomický test za použitia metódy Pearsona-Cloppera

² Pri tomto výpočte bola použitá korekcia kontinuity podľa Haucka-Andersonovej

PHRANCESCA (MO40628)

Štúdiá MO40628 skúmala bezpečnosť prechodu z pertuzumabu a trastuzumabu podávaných intravenózne na liek Phesgo podávaný subkutánne a naopak (pozri časť 4.8), pričom primárnym cieľom bolo vyhodnotiť preferenciu pacientov pre buď intravenóznou, alebo subkutánnu cestu podania: 85 % pacientov uprednostňovalo subkutánnu cestu, zatiaľ čo 13,8 % uprednostňovalo i.v. podanie a 1,2 % nemalo preferenciu. Do tejto skríženej štúdie s 2 skupinami bolo zahrnutých celkovo 160 pacientov: 80 pacientov bolo randomizovaných do skupiny A (3 cykly pertuzumabu a trastuzumabu podávaných intravenózne, po ktorých nasledovali 3 cykly lieku Phesgo) a 80 pacientov bolo randomizovaných do skupiny B (3 cykly lieku Phesgo, po ktorých nasledovali 3 cykly pertuzumabu a trastuzumabu podávaných intravenózne). Pri primárnej analýze bol medián expozície adjuvantnému pertuzumabu a trastuzumabu (pre obe i.v. aj s.c. podanie) 11 cyklov (rozsah: 6 až 15).

Klinické skúsenosti s intravenóznym pertuzumabom v kombinácii s trastuzumabom pri HER2-pozitívnom karcinóme prsníka

Klinické skúsenosti s intravenóznym pertuzumabom v kombinácii s trastuzumabom sú založené na údajoch z dvoch randomizovaných klinických skúšaní fázy II s neoadjuvantnou liečbou zameraných na včasný karcinóm prsníka (jedno z nich bolo kontrolované), z nerandomizovaného klinického skúšania fázy II s neoadjuvantnou liečbou, z randomizovaného klinického skúšania fázy III s adjuvantnou liečbou a z randomizovaného klinického skúšania fázy III a z klinického skúšania fázy II s jednou liečebnou skupinou zameraného na metastatický karcinóm prsníka. V klinických skúšaníach opísaných nižšie bola nadmerná expresia HER2 stanovená v centrálnom laboratóriu a definovaná ako skóre 3+ pomocou IHC alebo pomer amplifikácie $\geq 2,0$ pomocou ISH.

Včasný karcinóm prsníka

Neoadjuvantná liečba

Pri neoadjuvantnej liečbe sa lokálne pokročilé a inflamatórne karcinómy prsníka považujú za vysokorizikové bez ohľadu na stav hormonálnych receptorov. Pri hodnotení rizika v prípade karcinómu prsníka vo včasnom štádiu sa má vziať do úvahy veľkosť nádoru, stupeň malignity, stav hormonálnych receptorov a metastázy v lymfatických uzlinách.

Indikácia neoadjuvantnej liečby karcinómu prsníka vychádza z preukázateľného zvýšenia výskytu patologickej kompletnej odpovede a z trendov k dlhšiemu prežívaniu bez ochorenia (*disease-free survival*, DFS), ale nedá sa pri nej stanoviť či presne zmerať prínos z hľadiska dlhodobých výsledkov, akými sú celkové prežívanie (*overall survival*, OS) alebo DFS.

NEOSPHERE (WO20697)

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

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

- trastuzumab plus docetaxel,
- pertuzumab plus trastuzumab a docetaxel,
- pertuzumab plus trastuzumab,
- pertuzumab plus docetaxel.

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

Pertuzumab bol podaný intravenózne v úvodnej dávke 840 mg, po ktorej nasledovalo podávanie 420 mg každé tri týždne. Trastuzumab bol podaný intravenózne v úvodnej dávke 8 mg/kg, po ktorej nasledovalo podávanie 6 mg/kg každé tri týždne. Docetaxel bol podaný intravenózne v úvodnej dávke 75 mg/m², po ktorej nasledovalo podávanie 75 mg/m² alebo 100 mg/m² (ak bola úvodná dávka dobre znášaná) každé 3 týždne. Po operácii dostali všetci pacienti 3 cykly 5-fluóracilu (600 mg/m²), epirubicínu (90 mg/m²), cyklofosfamidu (600 mg/m²) (FEC), podávaných intravenózne každé tri týždne, a trastuzumab podávaný intravenózne každé tri týždne až do absolvovania jedného roku liečby. Pacienti, ktorí pred operáciou dostávali iba pertuzumab plus trastuzumab, po operácii dostávali FEC aj docetaxel.

Primárny cieľový ukazovateľ štúdie bol výskyt patologickej kompletnej odpovede (*pathological complete response*, pCR) v tkanive prsníka (ypT0/is). Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti boli výskyt klinickej odpovede, podiel operácií zachovávajúcich prsník (len T2-3 nádory), DFS a prežívanie bez progresie ochorenia (*progression-free survival*, PFS). Ďalšia exploračná analýza výskytu pCR zahŕňala stav uzlín (ypT0/isN0 a ypT0N0).

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

Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 5. Štatisticky významné zlepšenie z hľadiska výskytu pCR (ypT0/is) sa pozorovalo u pacientov, ktorí dostávali pertuzumab plus trastuzumab a docetaxel, v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali trastuzumab a docetaxel (45,8 % vs 29,0 %, p-hodnota = 0,0141). Pozorovali sa konzistentné výsledky bez ohľadu na definíciu pCR. Rozdiel vo výskyte pCR sa pravdepodobne premietne do klinicky významného rozdielu v dlhodobých výsledkoch a podporujú ho pozitívne trendy v PFS (pomer rizík, hazard ratio [HR] = 0,69, 95 % IS: 0,34; 1,40) a DFS (HR = 0,60, 95 % IS: 0,28; 1,27).

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

TRYPHAENA (BO22280)

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

- 3 cykly FEC, po ktorých nasledovali 3 cykly docetaxelu, pričom všetky lieky sa podávali súbežne s pertuzumabom a trastuzumabom,
- 3 cykly samotnej liečby FEC, po ktorej nasledovali 3 cykly docetaxelu so súbežným podávaním trastuzumabu a pertuzumabu,

- 6 cyklov TCH v kombinácii s pertuzumabom.

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

Pertuzumab bol podaný intravenózne v úvodnej dávke 840 mg, po ktorej nasledovalo podávanie 420 mg každé tri týždne. Trastuzumab bol podaný intravenózne v úvodnej dávke 8 mg/kg, po ktorej nasledovalo podávanie 6 mg/kg každé tri týždne. FEC (5-fluóruracil [500 mg/m²], epirubicín [100 mg/m²], cyklofosamid [600 mg/m²]) boli podávané intravenózne každé tri týždne počas 3 cyklov. Docetaxel bol podávaný v úvodnej dávke 75 mg/m² intravenóznou infúziou každé tri týždne s možnosťou zvýšenia na 100 mg/m² podľa rozhodnutia skúšajúceho lekára, ak bola úvodná dávka dobre znášaná. V skupine liečenej pertuzumabom v kombinácii s TCH bol však docetaxel podávaný intravenózne v dávke 75 mg/m² (zvýšenie dávky nebolo povolené) a karboplatina (AUC 6) bola podávaná intravenózne každé tri týždne. Po operácii dostávali všetci pacienti trastuzumab až do absolvovania jedného roku liečby.

Primárnym cieľovým ukazovateľom tejto štúdie bola kardiálna bezpečnosť v priebehu neoadjuvantnej fázy liečby v štúdií. Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti boli výskyt pCR v tkaniva prsníka (ypT0/is), DFS, PFS a OS.

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

V porovnaní s publikovanými údajmi o podobných režimoch bez pertuzumabu bol vo všetkých 3 liečebných skupinách pozorovaný vysoký výskyt pCR (pozri tabuľku 5). Pozorovali sa konzistentné výsledky bez ohľadu na použitú definíciu pCR. Výskyt pCR bol nižší v podskupine pacientov s nádormi s pozitívou hormonálnych receptorov (rozmedzie 46,2 % až 50,0 %) ako u pacientov s nádormi s negatívnou hormonálnych receptorov (rozmedzie 65,0 % až 83,8 %).

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

Tabuľka 5 NEOSPHERE (WO20697) a TRYPHAENA (BO22280): Prehľad účinnosti (Intent to Treat Population, populácia všetkých randomizovaných pacientov)

Ukazovateľ	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
	Trastuzumab+docetaxel N = 107	Pertuzumab+trastuzumab+docetaxel N = 107	Pertuzumab+trastuzumab N = 107	Pertuzumab+docetaxel N = 96	Pertuzumab+trastuzumab+FEC→pertuzumab+trastuzumab+docetaxel N = 73	FEC→pertuzumab+trastuzumab+docetaxel N = 75	Pertuzumab+TCH N = 77
Výskyt pCR v tkanive prsníka (ypT0/is) n (%) [95 % IS] ¹	31 (29,0 %) [20,6; 38,5]	49 (45,8 %) [36,1; 55,7]	18 (16,8 %) [10,3; 25,3]	23 (24,0 %) [15,8; 33,7]	45 (61,6 %) [49,5; 72,8]	43 (57,3 %) [45,4; 68,7]	51 (66,2 %) [54,6; 76,6]
Rozdiel vo výskyte pCR ² [95 % IS] ³		+16,8 % [3,5; 30,1]	-12,2 % [-23,8; -0,5]	-21,8 % [-35,1; -8,5]	NA	NA	NA
p-hodnota (CMH test s korekciou podľa Simesa) ⁴		0,0141 (vs. trastuzumab+docetaxel)	0,0198 (vs. trastuzumab+docetaxel)	0,0030 (vs. pertuzumab+trastuzumab+docetaxel)	NA	NA	NA
Výskyt pCR v tkanive prsníka a v lymfatických uzlinách (ypT0/is N0) n (%) [95 % IS]	23 (21,5 %) [14,1; 30,5]	42 (39,3 %) [30,3; 49,2]	12 (11,2 %) [5,9; 18,8]	17 (17,7 %) [10,7; 26,8]	41 (56,2 %) [44,1; 67,8]	41 (54,7 %) [42,7; 66,2]	49 (63,6 %) [51,9; 74,3]
ypT0 N0 n (%) [95 % IS]	13 (12,1 %) [6,6; 19,9]	35 (32,7 %) [24,0; 42,5]	6 (5,6 %) [2,1; 11,8]	13 (13,2 %) [7,4; 22,0]	37 (50,7 %) [38,7; 62,6]	34 (45,3 %) [33,8; 57,3]	40 (51,9 %) [40,3; 63,5]
Klinická odpoveď ⁵	79 (79,8 %)	89 (88,1 %)	69 (67,6 %)	65 (71,4 %)	67 (91,8 %)	71 (94,7 %)	69 (89,6 %)

FEC: 5-fluóruracil, epirubicín, cyklofosamid; TCH: docetaxel, karboplatina a trastuzumab, CMH test: Cochranov-Mantelov-Haenszelov test

1. 95 % IS pre jednovzorkový binomický test za použitia metódy Pearsona-Cloppera.

2. Liečba pertuzumabom+trastuzumabom+docetaxelom a liečba pertuzumabom+trastuzumabom sú porovnané s liečbou trastuzumabom+docetaxelom, zatiaľ čo liečba pertuzumabom+docetaxelom je porovnaná s liečbou pertuzumabom+trastuzumabom+docetaxelom.

3. Približne 95 % IS pre rozdiel medzi dvomi výskytmi odpovedí za použitia metódy podľa Haucka-Andersonovej.

4. p-hodnota z Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho testu, s úpravou vzhľadom na multiplicitu podľa Simesa.

5. Klinická odpoveď sa týka pacientov, ktorých najlepšou celkovou odpoveďou na liečbu bola CR (*complete response* - úplná odpoveď na liečbu) alebo PR (*partial response* - čiastočná odpoveď na liečbu) dosiahnutá v neoadjuvantnej fáze liečby (v primárnej lézii prsníka).

BERENICE (WO29217)

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

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

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

Po operácii sa všetkým pacientom podával pertuzumab a trastuzumab intravenózne každé 3 týždne až do absolvovania jedného roku liečby.

Primárnym cieľovým ukazovateľom štúdie BERENICE bola kardiálna bezpečnosť v priebehu neoadjuvantnej fázy liečby v štúdiu. Primárny cieľový ukazovateľ kardiálnej bezpečnosti, t. j. výskyt LVD triedy III/IV podľa NYHA a výskyt poklesov hodnoty LVEF, bol zhodný s predchádzajúcimi údajmi získanými pri neoadjuvantnej liečbe (pozri časti 4.4 a 4.8).

Adjuvantná liečba

Pri adjuvantnej liečbe, vychádzajúc z údajov zo štúdie APHINITY, sú pacienti s HER2-pozitívnym včasným karcinómom prsníka s vysokým rizikom recidívy definovaní ako pacienti s ochorením s pozitívnou lymfatických uzlín alebo s ochorením s negatívnou hormonálnych receptorov.

APHINITY (BO25126)

APHINITY je multicentrické, randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické skúšanie fázy III, ktoré sa uskutočnilo u 4 804 pacientov s HER2-pozitívnym včasným karcinómom prsníka, ktorým bol primárny nádor odstránený pred randomizáciou. Pacienti boli následne randomizovaní na liečbu pertuzumabom, alebo placebom, pričom obidva sa podávali v kombinácii s adjuvantnou liečbou trastuzumabom a chemoterapiou. Skúšajúci lekári zvolili pre jednotlivých pacientov jeden z nasledujúcich režimov chemoterapie, ktorá bola alebo nebola založená na antracyklínoch:

- 3 alebo 4 cykly FEC alebo 5-fluóruracilu, doxorubicínu a cyklofosfamidu (FAC), po ktorých nasledovali 3 alebo 4 cykly docetaxelu alebo 12 cyklov paklitaxelu podávaného raz za týždeň,
- 4 cykly AC alebo epirubicínu a cyklofosfamidu (EC), po ktorých nasledovali 3 alebo 4 cykly docetaxelu alebo 12 cyklov paklitaxelu podávaného raz za týždeň,
- 6 cyklov docetaxelu v kombinácii s karboplatinou.

Pertuzumab a trastuzumab boli podávané intravenózne (pozri časť 4.2) každé 3 týždne, počnúc 1. dňom prvého cyklu obsahujúceho taxán, počas celkovo 52 týždňov (až 18 cyklov) alebo až do recidívy ochorenia, odvolania súhlasu s účasťou na štúdiu alebo do vzniku nezvládnuteľnej toxicity. Podávané boli štandardné dávky 5-fluóruracilu, epirubicínu, doxorubicínu, cyklofosfamidu,

docetaxelu, paklitaxelu a karboplatiny. Po skončení chemoterapie dostávali pacienti rádioterapiu a/alebo hormonálnu liečbu v súlade s miestnymi klinickými postupmi.

Primárnym cieľovým ukazovateľom štúdie bolo prežívanie bez invazívneho ochorenia (*invasive disease-free survival*, IDFS) definované ako čas od dátumu randomizácie do prvého výskytu ipsilaterálnej (na rovnakej strane) lokálnej alebo regionálnej recidívy invazívneho karcinómu prsníka, vzdialenej recidívy, kontralaterálneho invazívneho karcinómu prsníka alebo do úmrtia z akejkoľvek príčiny. Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti zahŕňali IDFS vrátane druhého primárneho karcinómu iného ako karcinóm prsníka, OS, DFS, interval bez recidívy (*recurrence-free interval*, RFI) a interval bez vzdialenej recidívy (*distant recurrence-free interval*, DRFI).

Demografické charakteristiky boli medzi dvomi liečebnými skupinami dobre vyvážené. Medián veku bol 51 rokov a viac ako 99 % pacientov bolo ženského pohlavia. Väčšina pacientov mala ochorenie s pozitívou uzlín (63 %) a/alebo s pozitívou hormonálnych receptorov (64 %) a väčšinu tvorili belosi (71 %).

Po mediáne sledovania 45,4 mesiaca sa v štúdií APHINITY preukázalo 19 % (HR = 0,81; 95 % IS: 0,66; 1,00; p-hodnota 0,0446) zníženie rizika recidívy alebo úmrtia u pacientov randomizovaných na podávanie pertuzumabu v porovnaní s pacientmi randomizovanými na podávanie placeba.

Výsledky účinnosti z klinického skúšania APHINITY sú zhrnuté v tabuľke 6 a v grafe 1.

Tabuľka 6 Celková účinnosť: Intent to Treat population (populácia všetkých randomizovaných pacientov)

	Pertuzumab + trastuzumab + chemoterapia N = 2 400	Placebo + trastuzumab + chemoterapia N = 2 404
Primárny cieľový ukazovateľ		
Prežívanie bez invazívneho ochorenia (IDFS)		
Počet (%) pacientov s udalosťou	171 (7,1 %)	210 (8,7 %)
HR [95 % IS]	0,81 [0,66; 1,00]	
p-hodnota (Log-Rank test, stratifikovaný ¹)	0,0446	
3-ročné obdobie bez udalosti ² [95 % IS]	94,1 [93,1; 95,0]	93,2 [92,2; 94,3]
Sekundárne cieľové ukazovatele¹		
IDFS vrátane druhého primárneho karcinómu iného ako karcinóm prsníka		
Počet (%) pacientov s udalosťou	189 (7,9 %)	230 (9,6 %)
HR [95 % IS]	0,82 [0,68; 0,99]	
p-hodnota (Log-Rank test, stratifikovaný ¹)	0,0430	
3-ročné obdobie bez udalosti ² [95 % IS]	93,5 [92,5; 94,5]	92,5 [91,4; 93,6]
Prežívanie bez ochorenia (DFS)		
Počet (%) pacientov s udalosťou	192 (8,0 %)	236 (9,8 %)
HR [95 % IS]	0,81 [0,67; 0,98]	
p-hodnota (Log-Rank test, stratifikovaný ¹)	0,0327	
3-ročné obdobie bez udalosti ² [95 % IS]	93,4 [92,4; 94,4]	92,3 [91,2; 93,4]
Celkové prežívanie (OS)³		
Počet (%) pacientov s udalosťou	80 (3,3 %)	89 (3,7 %)
HR [95 % IS]	0,89 [0,66; 1,21]	
p-hodnota (Log-Rank test, stratifikovaný ¹)	0,4673	
3-ročné obdobie bez udalosti ² [95 % IS]	97,7 [97,0; 98,3]	97,7 [97,1; 98,3]

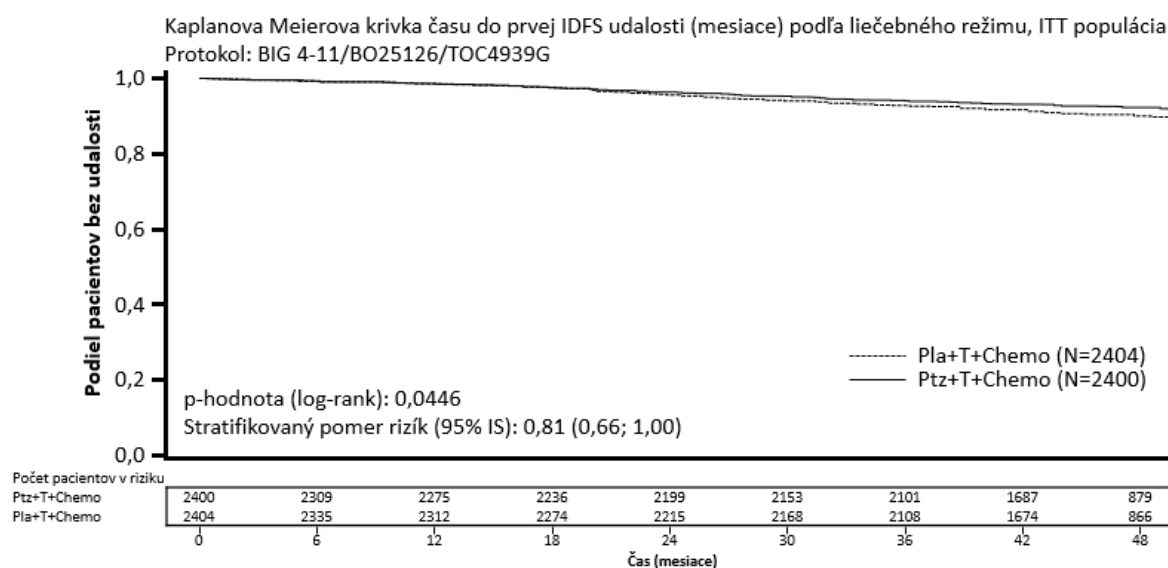
Vysvetlivky k skratkám (tabuľka 6): HR: pomer rizík (*Hazard Ratio*); IS: interval spoľahlivosti

1. Všetky analýzy boli stratifikované podľa stavu uzlín, verzie protokolu, centrálne testovaného stavu hormonálnych receptorov a režimu adjuvantnej chemoterapie.

2. 3-ročné obdobie bez udalosti je odvodené z odhadov podľa Kaplan-Meiera.

3. Údaje z prvej predbežnej analýzy.

Graf 1 Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez invazívneho ochorenia



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

Odhad IDFS počas 4 rokov bol 92,3 % v skupine liečenej pertuzumabom v porovnaní s 90,6 % v skupine liečenej placebom. V čase odhadu bol medián sledovania 45,4 mesiaca.

Výsledky analýzy podskupín

V čase primárnej analýzy boli prínosy pertuzumabu výraznejšie v podskupinách pacientov s vysokým rizikom recidívy: u pacientov s ochorením s pozitívitou uzlín alebo s negativitou hormonálnych receptorov (pozri tabuľku 7).

Tabuľka 7 Výsledky účinnosti v podskupinách podľa stavu uzlín a stavu hormonálnych receptorov¹

Populácia pacientov	Počet IDFS udalostí/Celkový N (%)		Nestratifikovaný HR (95 % IS)
	Pertuzumab + trastuzumab + chemoterapia	Placebo + trastuzumab + chemoterapia	
Stav uzlín			
Pozitívne	139/1 503 (9,2 %)	181/1 502 (12,1 %)	0,77 (0,62; 0,96)
Negatívne	32/897 (3,6 %)	29/902 (3,2 %)	1,13 (0,68; 1,86)
Stav hormonálnych receptorov			
Negatívne	71/864 (8,2 %)	91/858 (10,6 %)	0,76 (0,56; 1,04)
Pozitívne	100/1 536 (6,5 %)	119/1 546 (7,7 %)	0,86 (0,66; 1,13)

¹ Analýzy vopred špecifikovaných podskupín neboli upravené vzhľadom na viacnásobné porovnania, preto sa výsledky považujú za deskriptívne.

Odhad IDFS v podskupine pacientov s pozitívnymi lymfatickými uzlinami bol 92,0 % počas 3 rokov a 89,9 % počas 4 rokov u pacientov liečených pertuzumabom v porovnaní 90,2 % počas 3 rokov a 86,7 % počas 4 rokov u pacientov liečených placebom. Odhad IDFS v podskupine pacientov s negatívnymi lymfatickými uzlinami bol 97,5 % počas 3 rokov a 96,2 % počas 4 rokov u pacientov liečených pertuzumabom v porovnaní s 98,4 % počas 3 rokov a 96,7 % počas 4 rokov u pacientov liečených placebom. Odhad IDFS v podskupine pacientov s negatívnymi hormonálnymi receptormi bol 92,8 % počas 3 rokov a 91,0 % počas 4 rokov u pacientov liečených pertuzumabom v porovnaní s 91,2 % počas 3 rokov a 88,7 % počas 4 rokov u pacientov liečených placebom. Odhad IDFS v podskupine pacientov s pozitívnymi hormonálnymi receptormi bol 94,8 % počas 3 rokov a 93,0 % počas 4 rokov u pacientov liečených pertuzumabom v porovnaní s 94,4 % počas 3 rokov a 91,6 % počas 4 rokov u pacientov liečených placebom.

Pacientmi oznamované výsledky (*Patient Reported Outcomes, PRO*)

Sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali hodnotenie pacientmi oznamovaného celkového zdravotného stavu (*global health status*), plnenia roly (*role*) a fyzickej funkčnosti (*physical function*) a príznakov súvisiacich s liečbou pomocou dotazníkov EORTC QLQ-C30 a EORTC QLQ-BR23. V analýze pacientmi oznamovaných výsledkov sa za klinicky významný považoval 10-bodový rozdiel.

Skóre fyzickej funkčnosti, skóre celkového zdravotného stavu a skóre hnačky u pacientov ukázali klinicky významnú zmenu počas chemoterapie v oboch liečebných skupinách. Priemerné zníženie skóre počas chemoterapie v porovnaní s východiskovým skóre bolo pri fyzickej funkčnosti -10,7 (95 % IS: -11,4; -10,0) v skupine s pertuzumabom a -10,6 (95 % IS: -11,4; -9,9) v skupine s placebom; pri celkovom zdravotnom stave bolo -11,2 (95 % IS: -12,2; -10,2) v skupine s pertuzumabom a -10,2 (95 % IS: -11,1; -9,2) v skupine s placebom. Zmena v príznakoch hnačky zodpovedala zvýšeniu skóre o +22,3 (95 % IS: 21,0; 23,6) v skupine s pertuzumabom oproti +9,2 (95 % IS: 8,2; 10,2) v skupine s placebom.

Počas cieľenej liečby sa skóre fyzickej funkčnosti a skóre celkového zdravotného stavu v oboch liečebných skupinách vrátili na východiskové hodnoty. Skóre príznakov hnačky sa vrátilo na východiskovú hodnotu po liečbe cieľenej na HER2 v skupine s pertuzumabom. Pridanie pertuzumabu k trastuzumabu plus chemoterapii nemalo u pacientov vplyv na ich celkové plnenie roly v priebehu štúdie.

Metastatický karcinóm prsníka

Pertuzumab v kombinácii s trastuzumabom a docetaxelom

CLEOPATRA (WO20698) je multicentrické, randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrované klinické skúšanie fázy III, ktoré sa uskutočnilo u 808 pacientov s HER2-pozitívnym metastatickým alebo lokálne rekurentným neresekovateľným karcinómom prsníka. Pacienti s klinicky významnými srdcovými rizikovými faktormi neboli zahrnutí (pozri časť 4.4). Z dôvodu vylúčenia pacientov s metastázami v mozgu nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku pertuzumabu na metastázy v mozgu. K dispozícii sú veľmi obmedzené údaje týkajúce sa pacientov s neresekovateľným lokálne rekurentným ochorením. Pacienti boli randomizovaní 1:1 na podávanie placebo + trastuzumabu + docetaxelu alebo pertuzumabu + trastuzumabu + docetaxelu.

Pertuzumab a trastuzumab boli podávané v štandardných dávkach každé 3 týždne. Pacienti boli liečení pertuzumabom a trastuzumabom až do progresie ochorenia, odvolania súhlasu s účasťou na štúdiu alebo do vzniku nezládnuteľnej toxicity. Docetaxel bol podávaný v úvodnej dávke 75 mg/m² intravenóznou infúziou každé tri týždne počas aspoň 6 cyklov. Dávka docetaxelu mohla byť zvýšená na 100 mg/m² podľa rozhodnutia skúšajúceho lekára, ak bola úvodná dávka dobre znášaná.

Primárnym cieľovým ukazovateľom štúdie bolo PFS, ktoré bolo hodnotené nezávislou hodnotiacou komisiou (*independent review facility, IRF*) a bolo definované ako čas od dátumu randomizácie do dátumu progresie ochorenia alebo do úmrtia (z akejkoľvek príčiny), ak došlo k úmrtiu do 18 týždňov od posledného hodnotenia nádoru. Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti boli OS, PFS

(hodnotené skúšajúcim lekárom), výskyt objektívnej odpovede na liečbu (*objective response rate*, ORR), trvanie odpovede na liečbu a čas do progresie príznakov podľa dotazníka kvality života FACT-B.

Približne polovica pacientov v každej liečebnej skupine mala ochorenie s pozitivitou hormonálnych receptorov (definované ako pozitivita ER a/alebo pozitivita PgR) a približne polovica pacientov v každej liečebnej skupine podstúpila predchádzajúcu adjuvantnú alebo neoadjuvantnú liečbu. Väčšina týchto pacientov podstúpila predchádzajúcu liečbu antracyklínmi a 11 % pacientov podstúpilo predchádzajúcu liečbu trastuzumabom. Celkovo 43 % pacientov v oboch liečebných skupinách v predchádzajúcom období podstúpilo rádioterapiu. V oboch skupinách mali pacienti na začiatku štúdie medián hodnoty LVEF 65,0 % (rozmedzie 50 % - 88 %).

Výsledky účinnosti zo štúdie CLEOPATRA sú zhrnuté v tabuľke 8. V skupine liečenej pertuzumabom sa v porovnaní so skupinou liečenou placebom preukázalo štatisticky významné zlepšenie PFS hodnoteného IRF. Výsledky PFS hodnoteného skúšajúcim lekárom boli podobné výsledkom PFS hodnoteného IRF.

Tabuľka 8 Súhrn účinnosti zo štúdie CLEOPATRA

Ukazovateľ	Placebo +trastuzumab +docetaxel n=406	Pertuzumab +trastuzumab +docetaxel n=402	HR (95 % IS)	p-hodnota
Prežívanie bez progresie ochorenia (nezávislé hodnotenie) - primárny cieľový ukazovateľ*				
počet pacientov s udalosťou	242 (59 %)	191 (47,5 %)	0,62	< 0,0001
Medián mesiacov	12,4	18,5	[0,51; 0,75]	
Celkové prežívanie - sekundárny cieľový ukazovateľ**				
počet pacientov s udalosťou	221 (54,4 %)	168 (41,8 %)	0,68	0,0002
Medián mesiacov	40,8	56,5	[0,56; 0,84]	
Výskyt objektívnej odpovede na liečbu (ORR)^ - sekundárny cieľový ukazovateľ				
počet pacientov s merateľným ochorením	336	343	Rozdiel v ORR:	0,0011
Pacienti s odpoveďou na liečbu***	233 (69,3 %)	275 (80,2 %)	10,8 %	
95 % IS pre ORR	[64,1; 74,2]	[75,6; 84,3]	[4,2; 17,5]	
Úplná odpoveď na liečbu (<i>complete response</i> , CR)	14 (4,2 %)	19 (5,5 %)		
Čiastočná odpoveď na liečbu (<i>partial response</i> , PR)	219 (65,2%)	256 (74,6%)		
Stabilizácia ochorenia (<i>stable disease</i> , SD)	70 (20,8%)	50 (14,6 %)		
Progresia ochorenia (<i>progressive disease</i> , PD)	28 (8,3%)	13 (3,8 %)		
Trvanie odpovede na liečbu †^				
n=	233	275		
Medián týždňov	54,1	87,6		
95 % IS pre medián	[46; 64]	[71; 106]		

* Primárna analýza prežívania bez progresie ochorenia, dátum uzávierky údajov 13. mája 2011.

** Záverečná analýza celkové prežívania, ktorá bola vykonaná po dosiahnutí vopred určeného počtu udalostí (úmrtí) („event-driven“ analýza), dátum uzávierky údajov 11. februára 2014.

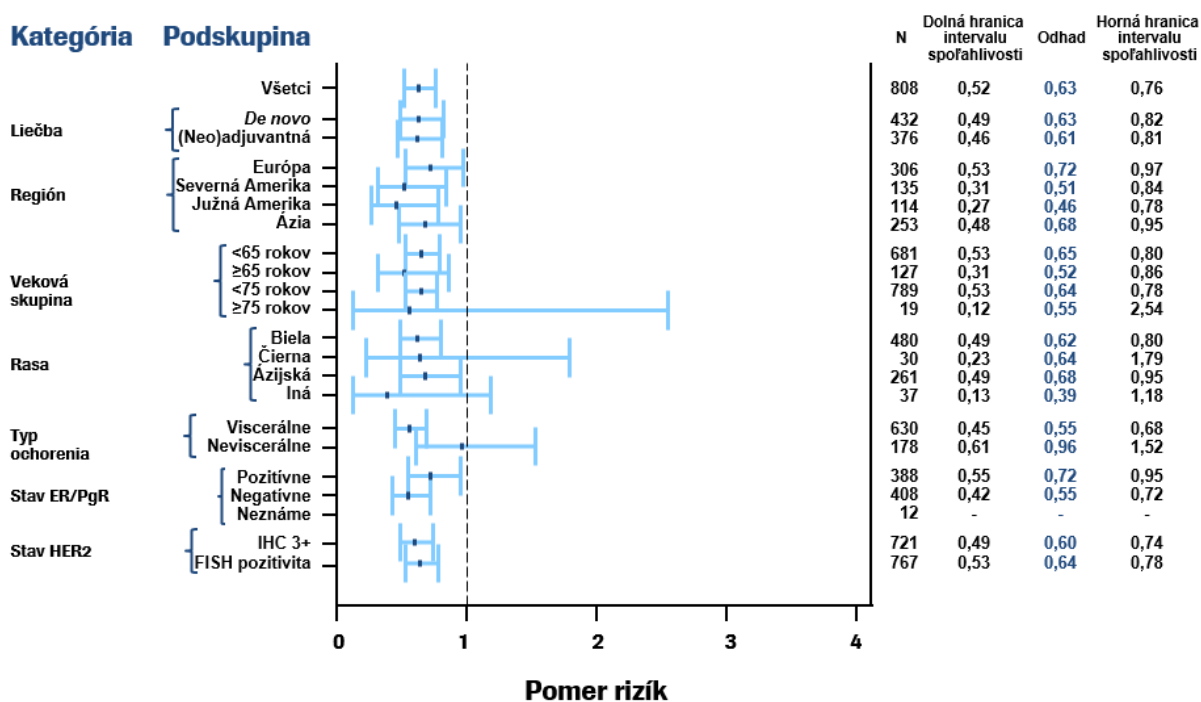
*** Pacienti, ktorých najlepšou celkovou odpoveďou na liečbu bola potvrdená CR alebo PR pomocou RECIST.

† Hodnotené u pacientov, ktorých najlepšou celkovou odpoveďou na liečbu bola CR alebo PR.

^ Výskyt objektívnej odpovede na liečbu a trvanie odpovede na liečbu sú založené na hodnoteniach nádoru vykonaných IRF.

Pozorované boli konzistentné výsledky vo vopred špecifikovaných podskupinách pacientov vrátane podskupín zadefinovaných podľa stratifikačných faktorov, t. j. podľa geografického regiónu a predchádzajúcej adjuvantnej/neoadjuvantnej liečby alebo *de novo* metastatického karcinómu prsníka (pozri graf 2). *Post hoc* exploračná analýza odhalila, že u pacientov, ktorí podstúpili predchádzajúcu liečbu trastuzumabom (n = 88), bol pomer rizík pre PFS hodnotené IRF 0,62 (95 % IS: 0,35; 1,07) v porovnaní s 0,60 (95 % IS: 0,43; 0,83) u pacientov, ktorí podstúpili predchádzajúcu liečbu, ktorá nezahŕňala trastuzumab (n = 288).

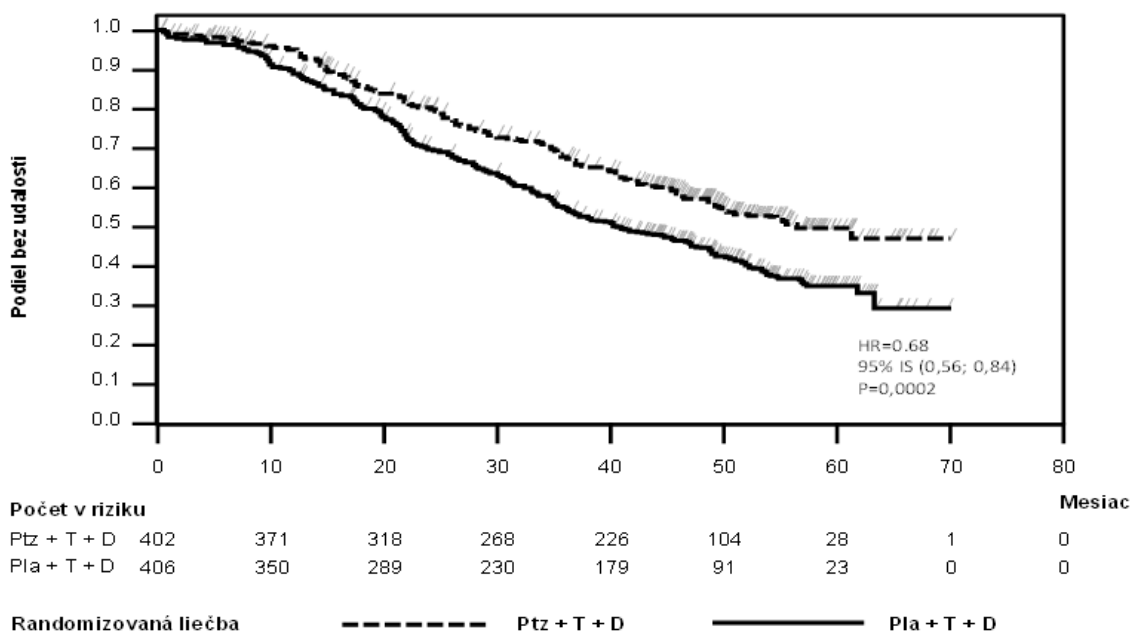
Graf 2 PFS podľa podskupín pacientov hodnotené IRF



Záverečná „event-driven“ analýza OS sa vykonala, keď zomrelo 389 pacientov (221 pacientov v skupine liečenej placebom a 168 pacientov v skupine liečenej pertuzumabom). Štatisticky významný prínos z hľadiska OS v prospech skupiny liečenej pertuzumabom, ktorý bol predtým pozorovaný v predbežnej analýze OS (vykonanej jeden rok po primárnej analýze), bol zachovaný (HR = 0,68; p = 0,0002 podľa log-rank testu). Medián času do úmrtia bol 40,8 mesiaca v skupine liečenej placebom a 56,5 mesiaca v skupine liečenej pertuzumabom (pozri tabuľku 8, graf 3).

Deskriptívna analýza OS vykonaná na konci štúdie, keď zomrelo 515 pacientov (280 pacientov v skupine liečenej placebom a 235 pacientov v skupine liečenej pertuzumabom), ukázala, že štatisticky významný prínos z hľadiska OS v prospech skupiny liečenej pertuzumabom bol v priebehu času zachovaný, a to po mediáne sledovania 99 mesiacov (HR = 0,69; p < 0,0001 podľa log-rank testu; medián času do úmrtia 40,8 mesiaca [skupina liečená placebom] v porovnaní s 57,1 mesiaca [skupina liečená pertuzumabom]). Odhad prežívania na základe tzv. míľnikovej („landmark“) analýzy po 8 rokoch bol 37 % v skupine liečenej pertuzumabom a 23 % v skupine liečenej placebom.

Graf 3 Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania na základe „event-driven“ analýzy



HR = pomer rizík; IS = interval spoľahlivosti; Pla = placebo; Ptz = pertuzumab; T = trastuzumab; D = docetaxel.

Medzi dvomi liečebnými skupinami sa nezistili žiadne štatisticky významné rozdiely v kvalite života súvisiacej so zdravím, ktorá sa hodnotila pomocou skóre dotazníka FACT-B TOI-PFB.

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

FK výsledky týkajúce sa primárneho cieľového ukazovateľa, C_{trough} pertuzumabu v 7. cykle (t. j. pred podaním dávky v 8. cykle), ukázali noninferioritu pertuzumabu obsiahnutého v lieku Phesgo (geometrický priemer 88,7 $\mu\text{g/ml}$) v porovnaní s intravenóznou liekovou formou pertuzumabu (geometrický priemer 72,4 $\mu\text{g/ml}$), s pomerom geometrických priemerov rovným 1,22 (90 % IS: 1,14 - 1,31). Dolná hranica dvojstranného 90 % intervalu spoľahlivosti pre pomer geometrických priemerov pertuzumabu obsiahnutého v lieku Phesgo a intravenózneho pertuzumabu bol 1,14, t. j. vyšší než vopred definovaná hranica 0,8.

FK výsledky týkajúce sa sekundárneho cieľového ukazovateľa, C_{trough} trastuzumabu v 7. cykle (t. j. pred podaním dávky v 8. cykle), ukázali noninferioritu trastuzumabu obsiahnutého v lieku Phesgo (geometrický priemer 57,5 $\mu\text{g/ml}$) v porovnaní s intravenóznou liekovou formou trastuzumabu (geometrický priemer 43,2 $\mu\text{g/ml}$), s pomerom geometrických priemerov rovným 1,33 (90 % IS: 1,24 - 1,43).

Absorpcia

Medián maximálnej sérovej koncentrácie (C_{max}) pertuzumabu obsiahnutého v lieku Phesgo bol 157 $\mu\text{g/ml}$ a čas do dosiahnutia jeho maximálnej koncentrácie (T_{max}) bol 3,82 dňa. Na základe populačnej FK analýzy bola absolútna biologická dostupnosť 0,712 a rýchlosť absorpcie prvého poriadku (K_a) je 0,348 (1/deň).

Medián C_{max} trastuzumabu obsiahnutého v lieku Phesgo bol 114 $\mu\text{g/ml}$ a T_{max} bol 3,84 dňa. Na základe populačnej FK analýzy bola absolútna biologická dostupnosť 0,771 a K_a je 0,404 (1/deň).

Distribúcia

Na základe populačnej FK analýzy bol u typického pacienta distribučný objem pertuzumabu obsiahnutého v lieku Phesgo v centrálnom (V_c) kompartmente 2,77 litra.

Na základe populačnej FK analýzy bol u typického pacienta V_c kompartment subkutánneho trastuzumabu 2,91 litra.

Biotransformácia

Metabolizmus lieku Phesgo sa priamo neskúmal. Protilátky podliehajú hlavne katabolizmu.

Eliminácia

Na základe populačnej FK analýzy bol klírens pertuzumabu obsiahnutého v lieku Phesgo 0,163 l/deň a eliminačný polčas ($t_{1/2}$) bol približne 24,3 dňa.

Na základe populačnej FK analýzy bol klírens trastuzumabu obsiahnutého v lieku Phesgo 0,111 l/deň. Odhaduje sa, že po 7 mesiacoch od podania poslednej dávky dosiahne trastuzumab koncentráciu $< 1 \mu\text{g/ml}$ (čo zodpovedá približne 3 % z predpokladanej populačnej hodnoty $C_{min,ss}$ alebo zhruba 97 % vyplaveniu (*washout*) trastuzumabu) minimálne u 95 % pacientov.

Starší pacienti

Neuskutočnili sa žiadne štúdie skúmajúce farmakokinetiku lieku Phesgo u starších pacientov.

V populačných FK analýzách pertuzumabu obsiahnutého v lieku Phesgo a intravenózneho pertuzumabu sa zistilo, že vek nemá významný vplyv na FK pertuzumabu.

V populačných FK analýzách subkutánneho a intravenózneho trastuzumabu sa zistilo, že vek nemá významný vplyv na vylučovanie trastuzumabu.

Porucha funkcie obličiek

Neuskutočnili sa žiadne štúdie skúmajúce farmakokinetiku lieku Phesgo u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

V populačných FK analýzách pertuzumabu obsiahnutého v lieku Phesgo a intravenózneho pertuzumabu sa zistilo, že porucha funkcie obličiek nemá vplyv na expozíciu pertuzumabu; do populačných farmakokinetických analýz však boli zahrnuté iba obmedzené údaje týkajúce sa pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek.

V populačných FK analýzách subkutánneho a intravenózneho trastuzumabu sa zistilo, že porucha funkcie obličiek nemá vplyv na vylučovanie trastuzumabu.

Porucha funkcie pečene

Neuskutočnila sa žiadna formálna FK štúdia u pacientov s poruchou funkcie pečene. V populačných FK analýzach pertuzumabu obsiahnutého v lieku Phesgo sa zistilo, že mierna porucha funkcie pečene nemá vplyv na expozíciu pertuzumabu. V populačných FK analýzach však boli zahrnuté iba obmedzené údaje od pacientov s miernou poruchou funkcie pečene. Molekuly IgG1 ako pertuzumab a trastuzumab sú katabolizované hojne sa vyskytujúcimi proteolytickými enzýmami, ktorých výskyt sa neobmedzuje na pečenné tkanivo. Zmeny funkcie pečene preto pravdepodobne nemajú vplyv na elimináciu pertuzumabu a trastuzumabu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie so subkutánne podávanou kombináciou pertuzumabu, trastuzumabu a vorhialuronidázy alfa.

Pertuzumab

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie fertility na zvieratách hodnotiace vplyv pertuzumabu. Štúdie toxicity po opakovanom podávaní vykonané na opiciach rodu *Cynomolgus* neumožňujú vyvodit' jednoznačný záver o nežiaducich účinkoch na reprodukčné orgány samcov.

Štúdie reprodukčnej toxicity sa uskutočnili na gravidných opiciach rodu *Cynomolgus* (od 19. gestačného dňa (GD) až do 50. GD), ktorým sa podala úvodná dávka od 30 do 150 mg/kg, po ktorej nasledovalo podávanie 10 až 100 mg/kg dvakrát týždenne. Tieto veľkosti dávok viedli ku klinicky významným expozíciám, ktoré boli 2,5- až 20-násobne vyššie ako tie, ktoré sa dosahujú pri subkutánnej dávke odporúčanej pre ľudí, na základe C_{max} . Intravenózne podávanie pertuzumabu od 19. GD až do 50. GD (obdobie organogenézy) bolo embryotoxické, pričom v období od 25. GD do 70. GD sa zaznamenalo od dávky závislé zvýšenie embryo-fetálnej úmrtnosti. Výskyt embryo-fetálnych strát bol v uvedenom poradí 33 %, 50 % a 85 % u gravidných opíc, ktorým bol pertuzumab podávaný dvakrát týždenne v dávke 10 mg/kg, 30 mg/kg a 100 mg/kg (zodpovedajúce 4- až 35-násobne vyšším expozíciám ako sú tie, ktoré sa dosahujú pri dávke odporúčanej pre ľudí, na základe C_{max}). Pri cisárskom reze vykonanom na 100. GD sa vo všetkých dávkových skupinách pertuzumabu zistili oligohydramniony, znížená relatívna hmotnosť pľúc a obličiek a mikroskopicky potvrdená hypoplázia obličiek zodpovedajúca oneskorenému vývinu obličiek. Okrem toho sa v súvislosti s obmedzením rastu plodu, ktoré bolo dôsledkom oligohydramnionu, pozorovala aj hypoplázia pľúc (u 1 zo 6 v skupine s dávkou 30 mg/kg a u 1 z 2 v skupine s dávkou 100 mg/kg), defekty komorovej priehrady (u 1 zo 6 v skupine s dávkou 30 mg/kg), tenká komorová stena (u 1 z 2 v skupine s dávkou 100 mg/kg) a mierne anomálie skeletu (externé anomálie; u 3 zo 6 v skupine s dávkou 30 mg/kg). Expozícia pertuzumabu hlásená u potomkov zo všetkých liečených skupín bola na úrovni 29 % až 40 % zo sérových hladín zistených u zvieracích matiek na 100. GD.

Subkutánne podávaný pertuzumab (250 mg/kg/týždeň počas 4 týždňov) a intravenózne podávaný pertuzumab (v dávke až do 150 mg/kg raz za týždeň počas až 26 týždňov) boli u opíc rodu *Cynomolgus* (čo je živočíšny druh s väzobnými miestami) dobre znášané s výnimkou rozvoja hnačky. Pri pertuzumabe podávanom intravenózne v dávke 15 mg/kg a vyššej sa zaznamenala intermitentná (občasná) mierna hnačka súvisiaca s liečbou. V podskupine opíc viedlo dlhodobé podávanie (dávka podávaná raz za týždeň počas 26 týždňov) k epizodám závažnej sekrečnej hnačky. Hnačka bola zvládnutá (okrem eutanázie u jedného zvieraťa, ktorému bola podávaná dávka 50 mg/kg) podpornou liečbou zahŕňajúcou intravenóznou náhradou tekutín.

Trastuzumab

Uskutočnili sa reprodukčné štúdie na opiciach rodu *Cynomolgus*, ktorým boli intravenózne podávané dávky až 16-násobne vyššie ako udržiavacia 600 mg dávka trastuzumabu určená pre ľudí a obsiahnutá v lieku Phesgo, a neodhalili sa žiadne dôkazy o poruche fertility ani o poškodení plodu. Pozoroval sa prechod trastuzumabu placentou počas skorej (20. - 50. gestačný deň) a neskorej (120. - 150. gestačný deň) fázy vývinu plodu.

V štúdiách trvajúcich až 6 mesiacov sa nepreukázala akútna toxicita ani toxicita po opakovanom podávaní a v štúdiách zameraných na teratogenitu, fertilitu samíc alebo toxicitu počas neskorej gestácie/prechod liečiva placentou sa nepreukázala reprodukčná toxicita. Trastuzumab nie je genotoxický. Štúdia s trehalózou, hlavnou pomocou látkou v zložení lieku, neodhalila žiadne známky toxicity.

Neuskutočnili sa žiadne dlhodobé štúdie na zvieratách na stanovenie karcinogénneho potenciálu trastuzumabu alebo na určenie jeho vplyvu na fertilitu samcov.

Štúdia uskutočnená na opiciach rodu *Cynomolgus* v období laktácie, ktorým bol trastuzumab intravenózne podávaný v dávkach až 16-násobne vyšších ako udržiavacia 600 mg dávka trastuzumabu určená pre ľudí a obsiahnutá v lieku Phesgo, preukázala, že trastuzumab sa vylučuje do mlieka po pôrode. Expozícia trastuzumabu *in utero* a prítomnosť trastuzumabu v sére mláďat opíc sa nespájali so žiadnymi nežiaducimi účinkami na ich rast a vývin od narodenia do 1 mesiaca veku.

Hyaluronidáza

Hyaluronidáza sa nachádza vo väčšine tkanív ľudského tela. Predklinické údaje o rekombinantnej ľudskej hyaluronidáze získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní, ktoré zahŕňali cieľové ukazovatele farmakologickej bezpečnosti, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie reprodukčnej toxicity s vorhyaluronidázou alfa odhalili embryo-fetálnu toxicitu u myší pri vysokej systémovej expozícii, ale nepreukázali teratogénny potenciál.

So subkutánnou liekovou formou trastuzumabu sa uskutočnila štúdia s jednorazovým podaním na králikoch a 13-týždňová štúdia toxicity po opakovanom podávaní na opiciach rodu *Cynomolgus*. Štúdia na králikoch sa uskutočnila, aby sa špecificky preskúmali aspekty lokálnej znášanlivosti. 13-týždňová štúdia sa uskutočnila, aby sa potvrdilo, či prechod na subkutánnu spôsob podávania a použitie pomocnej látky vorhyaluronidáza alfa nemá vplyv na bezpečnosť trastuzumabu. Subkutánnu liekovú formu trastuzumabu bola lokálne a systémovo dobre znášaná.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

vorhyaluronidáza alfa
L-histidín
monohydrát L-histidínium-chloridu
dihydrát α,α -trehalózy
sacharóza
L-metionín
polysorbát 20 (E432)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Phesgo je roztok pripravený na použitie, ktorý sa nemá miešať ani riediť s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

18 mesiacov.

Po prenose z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky je liek fyzikálne a chemicky stabilný počas 28 dní pri teplote 2 °C - 8 °C, keď sa chráni pred svetlom, a počas 24 hodín (kumulatívna doba uchovávaní lieku v injekčnej liekovke a v injekčnej striekačke) pri izbovej teplote (maximálne 30 °C) pri rozptýlenom dennom svetle.

Pretože Phesgo neobsahuje žiadnu antimikrobiálnu konzervačnú látku, z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností to nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa príprava injekčnej striekačky nevykonala za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C - 8 °C).
Neuchovávajte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie otvoreného lieku, pozri časti 6.3 a 6.6.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Phesgo 600 mg/600 mg injekčný roztok

Balenie s jednou injekčnou liekovkou s objemom 15 ml z borosilikátového skla typu I, uzatvorenou gumovou zátkou potiahnutou fluórovanou živicom, obsahujúcou 10 ml roztoku so 600 mg pertuzumabu a 600 mg trastuzumabu.
Zátka je fixovaná hliníkom a prekrytá oranžovým plastovým vyklápacím viečkom.

Phesgo 1 200 mg/600 mg injekčný roztok

Balenie s jednou injekčnou liekovkou s objemom 20 ml z borosilikátového skla typu I, uzatvorenou gumovou zátkou potiahnutou fluórovanou živicom, obsahujúcou 15 ml roztoku s 1 200 mg pertuzumabu a 600 mg trastuzumabu.
Zátka je fixovaná hliníkom a prekrytá plastovým vyklápacím viečkom studenej zelenej farby.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pred podaním lieku Phesgo je potrebné zrakom skontrolovať, či neobsahuje tuhé častice alebo nemá zmenenú farbu. Ak sa spozorujú tuhé častice alebo zmena farby, injekčná liekovka sa má zlikvidovať v súlade s miestnymi predpismi.

Injekčnou liekovkou netraste.

Injekčná striekačka, prenosová ihla a injekčná ihla sú potrebné na odobratie roztoku lieku Phesgo z injekčnej liekovky a na jeho podanie subkutánnou injekciou. Phesgo sa môže vpichnúť za použitia hypodermických injekčných ihli s veľkosťou medzi 25G - 27G a dĺžkou medzi 3/8"(10 mm) - 5/8"(16 mm). Phesgo je kompatibilný s nehrdzavejúcou oceľou, polypropylénom, polykarbonátom, polyetylénom, polyuretánom, polyvinylchloridom a fluórovaným etylénpolypropylénom.

Pretože Phesgo neobsahuje žiadnu antimikrobiálnu konzervačnú látku, z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, príprava sa má vykonať za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok. Po prenose roztoku do injekčnej striekačky sa odporúča vymeniť prenosovú ihlu za vrchnák injekčnej striekačky, aby sa zabránilo vyschnutiu roztoku v injekčnej striekačke a neznížila sa kvalita lieku. Označte injekčnú striekačku odlepovacou nálepkou. Hypodermická injekčná ihla sa musí nasadiť na injekčnú striekačku bezprostredne pred podaním a následne sa má upraviť objem na 15 ml, ak sa použije Phesgo 1 200 mg/600 mg, alebo na 10 ml, ak sa použije Phesgo 600 mg/600 mg.

Phesgo je určený len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. decembra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

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

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÝCH LIEČIV A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologických liečiv

Pertuzumab

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

Trastuzumab

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Nemecko

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

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

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

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

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

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Phesgo 600 mg/600 mg injekčný roztok

pertuzumab/trastuzumab

2. LIEČIVÁ

Jedna injekčná liekovka obsahuje 600 mg pertuzumabu a 600 mg trastuzumabu v 10 ml roztoku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

vorhialuronidáza alfa

L-histidín

monohydrát L-histidínium-chloridu

dihydrát α,α -trehalózy

sacharóza

polysorbát 20

L-metionín

voda na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

600 mg/600 mg v 10 ml

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Len na subkutánne použitie

Netriast'

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke
Neuchovávať v mrazničke
Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1497/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Phesgo 600 mg/600 mg injekčný roztok
pertuzumab/trastuzumab
Len na subkutánne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Len na subkutánne použitie

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

600 mg/600 mg v 10 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Phesgo 1 200 mg/600 mg injekčný roztok

pertuzumab/trastuzumab

2. LIEČIVÁ

Jedna injekčná liekovka obsahuje 1 200 mg pertuzumabu a 600 mg trastuzumabu v 15 ml roztoku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

vorhialuronidáza alfa

L-histidín

monohydrát L-histidínium-chloridu

dihydrát α,α -trehalózy

sacharóza

polysorbát 20

L-metionín

voda na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 200 mg/600 mg v 15 ml

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Len na subkutánne použitie

Netriast'

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke
Neuchovávať v mrazničke
Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1497/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Phesgo 1 200 mg/600 mg injekčný roztok
pertuzumab/trastuzumab
Len na subkutánne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Len na subkutánne použitie

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 200 mg/600 mg v 15 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Phesgo 600 mg/600 mg injekčný roztok **Phesgo 1 200 mg/600 mg injekčný roztok** pertuzumab/trastuzumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

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

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je Phesgo a na čo sa používa

Phesgo je protinádorový liek, ktorý obsahuje dve liečivá: pertuzumab a trastuzumab.

- Pertuzumab a trastuzumab sú „monoklonálne protilátky“. Sú vytvorené tak, aby sa naviazali na špecifickú cieľovú štruktúru na bunkách, ktorá sa nazýva „receptor 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor (HER2, z anglického „human epidermal growth factor receptor 2“).
- HER2 sa nachádza vo veľkých množstvách na povrchu niektorých nádorových buniek a stimuluje ich rast.
- Tým, že sa pertuzumab a trastuzumab naviažu na HER2 na nádorových bunkách, spomalí ich rast alebo ich usmrútia.

Phesgo je dostupný v dvoch odlišných silách. Ďalšie informácie, pozri časť 6.

Phesgo sa používa na liečbu dospelých pacientov so zhubným nádorom (karcinómom) prsníka, ktorý je „HER2-pozitívnym“ typom - váš lekár to u vás preukáže pomocou testu. Môže sa používať, keď:

- sa zhubný nádor rozšíril (metastázoval) do iných častí tela, napríklad do pľúc alebo pečene, alebo keď sa zhubný nádor znovu objavil v prsníku a v okolí prsníka, ale nedá sa operovať, a ešte nebola podávaná žiadna liečba protinádorovými liekmi (chemoterapia) alebo inými liekmi vytvorenými tak, aby sa naviazali na HER2.
- sa zhubný nádor nerozšíril do iných častí tela a pristupuje sa k liečbe podávanej buď pred vykonaním operácie (neoadjuvantná liečba), alebo po vykonanej operácii (adjuvantná liečba).

V rámci liečby liekom Phesgo budete dostávať aj lieky nazývané chemoterapia. Informácie o týchto liekoch sú uvedené v samostatných písomných informáciách pre používateľa. Požiadajte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, aby vám poskytli informácie o týchto ďalších liekoch.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Phesgo

Phesgo vám nesmú podať

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

Ak si tým nie ste istý, poraďte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako vám podajú Phesgo.

Upozornenia a opatrenia

Problémy so srdcom

Liečba liekom Phesgo môže ovplyvniť činnosť srdca. Predtým, ako vám začnú podávať Phesgo, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak:

- ste niekedy mali problémy so srdcom (napríklad srdcové zlyhávanie, závažný nepravidelný tlkot srdca vyžadujúci liečbu, nekontrolovaný vysoký krvný tlak, nedávno prekonaný srdcový záchvat). Pred začiatkom liečby liekom Phesgo a počas liečby vám váš lekár urobí vyšetrenia, aby skontroloval, či vám srdce správne funguje.
- ste mali problémy so srdcom počas predchádzajúcej liečby liekom obsahujúcim trastuzumab.
- ste niekedy podstúpili liečbu chemoterapeutickým liekom zo skupiny protinádorových liekov nazývaných antracyklíny, napr. doxorubicínom alebo epirubicínom - tieto lieky môžu poškodiť srdcový sval a zvýšiť riziko problémov so srdcom počas liečby liekom Phesgo.
- ste podstúpili rádioterapiu (liečbu ožarovaním) v oblasti hrudníka, pretože to môže zvýšiť riziko problémov so srdcom.

Ak sa vás niečo z uvedeného týka (alebo si tým nie ste istý), poraďte sa so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako vám podajú Phesgo. Podrobnejšie informácie o prejavoch problémov so srdcom, na ktoré si treba dávať pozor, pozri „Závažné vedľajšie účinky“ v časti 4.

Reakcie na injekciu

Môžu sa vyskytnúť reakcie na injekciu. Sú to alergické reakcie a môžu byť závažné.

Ak sa u vás vyskytne akákoľvek závažná reakcia, váš lekár môže ukončiť liečbu liekom Phesgo. Podrobnejšie informácie o reakciách súvisiacich s podávaním injekcie, na ktoré si treba dávať pozor počas podávania injekcie a po jej podaní, pozri „Závažné vedľajšie účinky“ v časti 4.

Váš lekár alebo zdravotná sestra budú sledovať možný výskyt vedľajších účinkov počas podávania injekcie a počas:

- 30 minút po prvej injekcii lieku Phesgo.
- 15 minút po nasledujúcich injekciách lieku Phesgo.

Ak sa u vás vyskytne akákoľvek závažná reakcia, váš lekár môže ukončiť liečbu liekom Phesgo.

Nízky počet bielych krviniek a horúčka (febrilná neutropénia)

Keď sa Phesgo podáva s chemoterapeutickými liekmi, môže klesnúť počet bielych krviniek a môže sa objaviť horúčka. Pravdepodobnosť výskytu tohto vedľajšieho účinku môže byť vyššia, ak máte zápal tráviaceho traktu (napr. bolestivé vriedky v ústach alebo hnačku). Ak horúčka pretrváva niekoľko dní, môže to byť prejav zhoršovania vášho stavu a musíte kontaktovať svojho lekára.

Hnačka

Liečba liekom Phesgo môže spôsobiť závažnú hnačku. Pacienti starší ako 65 rokov majú vyššie riziko hnačky v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov. Ak sa u vás vyskytne závažná hnačka počas protinádorovej liečby, váš lekár vám môže predpísať lieky, ktoré dostanú hnačku pod kontrolu. Váš lekár tiež môže prerušiť vašu liečbu liekom Phesgo, pokiaľ sa hnačka nedostane pod kontrolu.

Deti a dospelí

Phesgo sa nemá podávať pacientom mladším ako 18 rokov, pretože nie sú informácie o tom, ako účinkuje v tejto vekovej skupine.

Starší pacienti vo veku nad 65 rokov

Pacienti vo veku nad 65 rokov majú v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov vyššiu pravdepodobnosť výskytu vedľajších účinkov, akými sú napríklad znížená chuť do jedla, zníženie počtu červených krviniek, úbytok telesnej hmotnosti, únava, strata vnímania chuti alebo zmena vnímania chuti, slabosť, necitlivosť, mravčenie alebo pichanie, ktoré postihujú hlavne chodidlá a nohy, a hnačka.

Iné lieky a Phesgo

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

Tehotenstvo, dojčenie a antikoncepcia

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, musíte to povedať svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre predtým, ako sa začne vaša liečba. Porozprávajú sa s vami o tom, aký má počas tehotenstva liečba liekom Phesgo prínos pre vás oproti riziku pre vaše dieťa.

- Ak otehotníte počas liečby liekom Phesgo alebo počas 7 mesiacov po ukončení liečby, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Phesgo môže poškodiť nenarodené dieťa. Musíte používať účinnú antikoncepciu počas liečby liekom Phesgo a počas 7 mesiacov po ukončení liečby.
- Poradte sa so svojím lekárom o tom, či môžete dojčiť počas liečby liekom Phesgo alebo po jej ukončení.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Phesgo môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ak sa u vás počas liečby vyskytnú príznaky ako závrat, zimnica alebo akékoľvek reakcie na injekciu alebo alergické reakcie opísané v časti 4, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje, pokiaľ tieto príznaky nevymiznú.

Phesgo obsahuje sodík

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

3. Ako sa Phesgo podáva

Phesgo vám bude podávať lekár alebo zdravotná sestra v nemocnici alebo na klinike injekciou pod kožu (subkutánnou injekciou).

- Injekcia bude podávaná každé tri týždne.
- Prvú injekciu vám podajú do jedného stehna a ďalšiu injekciu do druhého stehna. Injekcie vám budú striedavo podávané do jedného a druhého stehna.
- Váš lekár alebo zdravotná sestra budú dbať na to, aby bola každá injekcia podaná do nového miesta (najmenej 2,5 cm od akéhokoľvek predchádzajúceho miesta vpichu) a aby nebola podaná do miesta, kde je koža červená, podliata krvou, citlivá alebo stvrdnutá.
- Injekcie akýchkoľvek ďalších liekov sa musia podávať do iných miest.

Začiatok liečby (nasyčovacia dávka)

- Phesgo 1 200 mg/600 mg sa bude podávať pod kožu počas 8 minút. Váš lekár alebo zdravotná sestra budú sledovať možný výskyt vedľajších účinkov počas podávania injekcie a počas 30 minút po jej podaní.
- Bude vám podávaná aj chemoterapia.

Nasledujúce injekcie (udržiavacie dávky), ktoré budú podávané, ak prvá injekcia nespôsobila závažné vedľajšie účinky:

- Phesgo 600 mg/600 mg sa bude podávať pod kožu počas 5 minút. Váš lekár alebo zdravotná sestra budú sledovať možný výskyt vedľajších účinkov počas podávania injekcie a počas 15 minút po jej podaní.
- Bude vám podávaná aj chemoterapia, ktorú pre vás zvolí váš lekár.
- Počet injekcií, ktoré vám budú podané, závisí od toho:
 - ako budete reagovať na liečbu
 - či dostávate liečbu pred operáciou alebo po operácii alebo z dôvodu ochorenia, ktoré sa rozšírilo.

Ďalšie informácie o nasycovacej a udržiavacej dávke, pozri časť 6.

Ďalšie informácie o podávaní chemoterapie (ktorá môže takisto spôsobiť vedľajšie účinky) si prečítajte, prosím, v písomnej informácii pre používateľa pre tieto lieky. Ak máte otázky týkajúce sa týchto liekov, opýtajte sa, prosím, svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Ak zabudnete na podanie lieku Phesgo

Ak vynecháte dohodnutý termín podania lieku Phesgo, čo najskôr si dohodnite ďalší termín. Váš lekár rozhodne, aká sila lieku Phesgo vám bude podaná, v závislosti od času, ktorý uplynul medzi vašimi dvomi návštevami.

Ak prestanete dostávať Phesgo

Neukončíte liečbu týmto liekom, pokiaľ sa o tom neporozprávate so svojím lekárom. Je dôležité, aby ste dostali celú liečbu a aby vám boli injekcie podávané v správnom čase, to znamená každé tri týždne. Pomôže to zaistiť čo najlepší účinok lieku.

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

Závažné vedľajšie účinky

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, okamžite to povedzte lekárovi alebo zdravotnej sestre:

- **Problémy so srdcom:** pomalší alebo rýchlejší tlkot srdca ako zvyčajne alebo nepravidelný tlkot srdca a príznaky, ktoré zahŕňajú kašeľ, dýchavičnosť a opuch (zadržiavanie tekutín) nôh alebo rúk.
- **Reakcie súvisiace s podávaním injekcie:** môžu byť mierne alebo závažnejšie a môžu zahŕňať nevoľnosť, horúčku, zimnicu, únavu, bolesť hlavy, nechutenstvo, bolesť kĺbov a svalov a návaly horúčavy.
- **Hnačka:** môže byť mierna alebo stredne závažná, ale môže sa vyskytnúť aj veľmi závažná alebo dlhotrvajúca hnačka - vodnatá stolica 7-krát denne alebo ešte častejšie.
- **Nízky počet bielych krviniek** zistený krvným vyšetrením. Môže alebo nemusí byť spojený s horúčkou.
- **Alergické reakcie:** opuch tváre a hrdla spojený s dýchacími ťažkosťami, môže to byť prejav závažnej alergickej reakcie.
- **Syndróm rozpadu tumoru** (rýchle odumieranie nádorových buniek). Príznaky môžu zahŕňať:
 - problémy s obličkami - prejavy zahŕňajú slabosť, dýchavičnosť, únavu a zmätenosť,
 - problémy so srdcom - prejavy zahŕňajú nepravidelný tlkot srdca alebo rýchlejší alebo pomalší tlkot srdca,
 - záchvaty (záchvaty kŕčov), vracanie alebo hnačku a pocit mravčenia v ústach, v rukách alebo nohách.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z uvedených vedľajších účinkov, okamžite to povedzte lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Ďalšie vedľajšie účinky

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

- Vypadávanie vlasov
- Vyrážka
- Zápal tráviaceho traktu (napr. bolestivé vriedky v ústach)
- Zníženie počtu červených krviniek zistené krvným vyšetrením
- Svalová slabosť
- Zápcha
- Strata vnímania chuti alebo zmena vnímania chuti
- Neschopnosť zaspať
- Pocity slabosti, necitlivosti, mravčenia alebo pichania, ktoré postihujú hlavne chodidlá a nohy
- Krvácanie z nosa
- Pálenie záhy
- Suchá, svrbivá koža alebo kožné zmeny podobné akné
- Bolesť v mieste podania injekcie, začervenanie kože (erytém) a krvná podliatina v mieste podania injekcie
- Problémy s nechtami ako napríklad zafarbenie v podobe bielych alebo tmavých pruhov alebo zmena farby nechtov
- Bolesť v hrdle, červený, boľavý nos alebo vodnatý výtok z nosa, príznaky podobné chrípke a horúčka, ktoré môžu viesť k infekcii ucha, nosa alebo hrdla
- Zvýšená tvorba slz
- Bolesť tela, rúk, nôh a brucha

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

- Pociťovanie necitlivosti, pichania alebo mravčenia v rukách
- Ostrá bodavá, pulzujúca, mrazivá alebo pálivá bolesť
- Pociťovanie bolesti pri niečom, čo by nemalo byť bolestivé, napríklad pri jemnom dotyku

- Znížená schopnosť pociťovať zmeny teploty
- Strata rovnováhy alebo koordinácie
- Zápal nechtového lôžka v mieste, kde sa stretáva necht a koža
- Stav, pri ktorom ľavá časť srdca správne nefunguje, s príznakmi alebo bez príznakov

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

- Príznaky súvisiace s hrudníkom, napríklad suchý kašeľ alebo dýchavičnosť (možné prejavy „intersticiálnej choroby pľúc“, čo je stav, pri ktorom dochádza k poškodeniu tkaniva v okolí pľúcnych mechúrikov)
- Tekutina v oblasti pľúc, čo spôsobuje dýchacie ťažkosti

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z uvedených vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestře.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z uvedených vedľajších účinkov po ukončení liečby liekom Phesgo, ihneď kontaktujte svojho lekára a povedzte mu, že ste v predchádzajúcom období boli liečený liekom Phesgo.

Niektoré vedľajšie účinky, ktoré sa u vás vyskytnú, môžu byť dôsledkom samotného karcinómu prsníka. Ak vám Phesgo podávajú v rovnakom čase ako chemoterapiu, niektoré vedľajšie účinky môžu byť spôsobené aj týmito ďalšími liekmi.

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať Phesgo

Phesgo budú uchovávať zdravotnícki pracovníci v nemocnici alebo na klinike. Informácie o uchovávaní sú takéto:

- Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na vonkajšej škatuľke a na injekčnej liekovke po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchováajte v chladničke (2 °C - 8 °C).
- Neuchováajte v mrazničke.
- Injekčnú liekovku uchováajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.
- Po otvorení injekčnej liekovky použite roztok ihneď. Nepoužívajte tento liek, ak v roztoku spozorujete akékoľvek častice alebo ak má roztok zmenenú farbu (pozri časť 6).
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Phesgo obsahuje

Liečivá sú pertuzumab a trastuzumab.

- **Udržiavacia dávka:** Jedna injekčná liekovka s 10 ml roztoku obsahuje 600 mg pertuzumabu a 600 mg trastuzumabu. Každý ml obsahuje 60 mg pertuzumabu a 60 mg trastuzumabu.
- **Nasycovacia dávka:** Jedna injekčná liekovka s 15 ml roztoku obsahuje 1 200 mg pertuzumabu a 600 mg trastuzumabu. Každý ml obsahuje 80 mg pertuzumabu a 40 mg trastuzumabu.

Ďalšie zložky sú vorhyaluronidáza alfa, L-histidín, monohydrát L-histidínium-chloridu, dihydrát α,α -trehalózy, sacharóza, L-metionín, polysorbát 20 a voda na injekcie (pozri časť 2 „Phesgo obsahuje sodík“).

Ako vyzerá Phesgo a obsah balenia

Phesgo je injekčný roztok. Je to číry až opalescenčný, bezfarebný až svetlohnedý roztok dodávaný v sklenenej injekčnej liekovke. Každé balenie obsahuje jednu injekčnú liekovku buď s 10 ml, alebo 15 ml roztoku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 – 2 20382111

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v <{mesiac RRRR}>.

Ďalšie zdroje informácií

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

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.