

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Phesgo 600 mg/600 mg raztopina za injiciranje
Phesgo 1200 mg/600 mg raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Phesgo 600 mg/600 mg raztopina za injiciranje

Ena viala z 10 ml raztopine vsebuje 600 mg pertuzumaba in 600 mg trastuzumaba.
En ml raztopine vsebuje 60 mg pertuzumaba in 60 mg trastuzumaba.

Phesgo 1200 mg/600 mg raztopina za injiciranje

Ena viala s 15 ml raztopine vsebuje 1200 mg pertuzumaba in 600 mg trastuzumaba.
En ml raztopine vsebuje 80 mg pertuzumaba in 40 mg trastuzumaba.

Pertuzumab in trastuzumab sta humanizirani imunoglobulinski (Ig)G1 monoklonski protitelesi, pridobljeni iz celičnih kultur sesalcev (ovarijske celice kitajskega hrčka) s tehnologijo rekombinantne deoksiribonukleinske kisline (DNA).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra do opalescentna, brezbarvna do rahlo rjavkasta raztopina, s pH 5,2-5,8 in osmolarnostjo 270-370 mOsmol/kg (za jakost zdravila 1200 mg/600 mg) ali 275-375 mOsmol/kg (za jakost zdravila 600 mg/600 mg).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zgodnji rak dojk

Zdravilo Phesgo je v kombinaciji s kemoterapijo indicirano za:

- neoadjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov s HER2-pozitivnim, lokalno napredovalim, vnetim ali zgodnjim rakom dojk z visokim tveganjem za ponovitev (glejte poglavje 5.1);
- adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov s HER2-pozitivnim zgodnjim rakom dojk z visokim tveganjem za ponovitev (glejte poglavje 5.1).

Razsejani rak dojk

Zdravilo Phesgo je v kombinaciji z docetakselom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s HER2-pozitivnim, razsejanim ali lokalno ponovljenim neoperabilnim rakom dojk, ki pred tem še niso prejeli anti-HER2 terapije ali kemoterapije za razsejano bolezen.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Phesgo je lahko uvedeno le pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku. Zdravilo Phesgo mora dajati zdravstveni delavec, ki je usposobljen za obvladovanje anafilaksije, in v okolju, kjer je takoj na voljo celotna oprema za oživljanje (glejte poglavje 4.4).

Za preprečitev napak pri dajanju zdravila je pomembno preveriti nalepko na viali in tako zagotoviti, da je pripravljeno in uporabljeno zdravilo Phesgo.

Bolniki, ki trenutno prejemajo pertuzumab in trastuzumab intravensko, lahko preidejo na zdravilo Phesgo.

Prehod z intravenskega pertuzumaba in trastuzumaba na zdravilo Phesgo (ali obratno) so raziskali v študiji MO40628 (glejte poglavji 4.8 and 5.1).

Odmerjanje

Bolniki, zdravljeni z zdravilom Phesgo, morajo imeti HER2-pozitivni tumor, imunohistokemijsko (ICH) opredeljen kot 3+ in/ali razmerje pri *in situ* hibridizaciji (ISH) $\geq 2,0$, opredeljeno z validiranim testom.

Za zagotovitev točnih in ponovljivih rezultatov mora biti testiranje opravljeno v specializiranem laboratoriju, kjer se lahko zagotovi ustrezna validacija postopka testiranja. Celotna navodila, vključno z izvedbo metode in interpretacijo rezultatov, so priložena validiranim testom HER2.

Za priporočila za odmerjanje zdravila Phesgo pri zgodnjem in razsejanem raku dojk glejte preglednico 1.

Preglednica 1. Priporočeno odmerjanje in dajanje zdravila Phesgo

	Odmerek (neodvisno od telesne mase)	Približni čas subkutanega injiciranja	Čas opazovanja ^{ab}
Polnilni odmerek	1200 mg pertuzumab/ 600 mg trastuzumab	8 minut	30 minut
Vzdrževalni odmerek (na 3 tedne)	600 mg pertuzumab/ 600 mg trastuzumab	5 minut	15 minut

^a Bolnike je treba spremljati glede z injiciranjem povezanih reakcij in preobčutljivostnih reakcij.

^b Obdobje opazovanja se začne po aplikaciji zdravila Phesgo, končano pa mora biti pred poznejšim dajanjem kemoterapije.

Bolniki, ki prejemajo taksan, morajo zdravilo Phesgo dobiti pred taksanom.

Kadar se zdravilo Phesgo uporablja sočasno z docetakselom, je priporočeni začetni odmerek docetaksela 75 mg/m², nato pa se ga poveča na 100 mg/m² glede na izbrano shemo in prenašanje začetnega odmerka. Druga možnost je odmerek docetaksela 100 mg/m² po 3-tedenskem razporedu že od začetka, ponovno glede na izbrano shemo. Če se uporablja shema, ki temelji na karboplatinu, je priporočeni odmerek docetaksela ves čas 75 mg/m² (brez povečevanja odmerka). Kadar se zdravilo Phesgo uporablja sočasno s paklitakselom v adjuvantnem zdravljenju, je priporočeni odmerek paklitaksela 80 mg/m² enkrat na teden v 12-tedenskih ciklih.

Bolniki, ki prejemajo shemo na osnovi antraciklina, morajo zdravilo Phesgo dobiti po koncu celotne sheme na osnovi antraciklina (glejte poglavje 4.4).

Razsejani rak dojk

Zdravilo Phesgo je treba uporabljati v kombinaciji z docetakselom. Zdravljenje z zdravilom Phesgo se lahko nadaljuje do napredovanja bolezni ali pojava neobvladljivih toksičnih učinkov, tudi če se zdravljenje z docetakselom ukine (glejte poglavje 4.4).

Zgodnji rak dojk

Pri neoadjuvantnem zdravljenju, ki predstavlja del celostnega zdravljenja zgodnjega raka dojk, je treba zdravilo Phesgo dajati 3 do 6 ciklov v kombinaciji s kemoterapijo (glejte poglavje 5.1).

V okviru adjuvantnega zdravljenja je treba zdravilo Phesgo uporabljati v skupnem trajanju eno leto (do 18 ciklov ali do ponovitve bolezni ali neobvladljivih toksičnih učinkov, kar od tega se pojavi prej), ki predstavlja del celostnega zdravljenja zgodnjega raka dojk in ne glede na čas operacije. Zdravljenje mora vključevati standardno kemoterapijo na osnovi antraciklina in/ali taksana. Zdravilo Phesgo naj se začne uporabljati 1. dan prvega cikla, ki vsebuje taksan, in ga je treba uporabljati še naprej, tudi če se kemoterapija ukine.

Zamujeni ali izpuščeni odmerki

Če je čas med dvema zaporednima injiciranjema:

- krajši od 6 tednov: vzdrževalni odmerek zdravila Phesgo 600 mg/600 mg je treba dati čimprej. Nato nadaljujte s 3-tedenskim režimom.
- 6 tednov ali več: ponovno je treba dati polnilni odmerek zdravila Phesgo 1200 mg/600 mg, sledi pa mu vzdrževalni odmerek zdravila Phesgo 600 mg/600 mg na vsake 3 tedne.

Prilagoditev odmerka

Za zdravilo Phesgo ni priporočljivo zmanjševanje odmerka. Po presoji zdravnika bo morda potrebna prekinitev zdravljenja z zdravilom Phesgo.

Bolniki lahko med obdobji reverzibilne mielosupresije, povzročene s kemoterapijo, nadaljujejo z zdravljenjem, vendar jih je v tem času treba skrbno spremljati zaradi zapletov, ki jih lahko povzroči nevtropenija.

Za prilagajanje odmerkov docetaksela in druge kemoterapije glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).

Prehod z intravenskega pertuzumaba in trastuzumaba na zdravilo Phesgo

- Bolnikom, ki so zadnji odmerek intravenskega pertuzumaba in trastuzumaba prejeli pred manj kot 6 tedni, je treba dati vzdrževalni odmerek zdravila Phesgo 600 mg pertuzumaba/600 mg trastuzumaba in ta odmerek uporabljati tudi za nadaljnje aplikacije na vsake 3 tedne.
- Bolnikom, ki so zadnji odmerek intravenskega pertuzumaba in trastuzumaba prejeli pred 6 tedni ali več, je treba dati polnilni odmerek zdravila Phesgo 1200 mg pertuzumaba/600 mg trastuzumaba, ki mu sledi vzdrževalni odmerek 600 mg pertuzumaba/600 mg trastuzumaba na vsake 3 tedne.

Disfunkcija levega prekata

V primeru znakov in simptomov, ki kažejo na kongestivno srčno popuščanje, je treba zdravljenje z zdravilom Phesgo prekiniti za vsaj 3 tedne. Če je simptomatsko srčno popuščanje potrjeno, je treba zdravilo Phesgo ukiniti (za več podrobnosti glejte poglavje 4.4).

Bolniki z razsejanim rakom dojk

Bolniki morajo imeti iztisni delež levega prekata (LVEF) pred zdravljenjem ≥ 50 %. Zdravljenje z zdravilom Phesgo je treba prekiniti za vsaj 3 tedne, če:

- LVEF pade pod 40 %;
- je LVEF 40 % do 45 % in je njegova vrednost glede na vrednost pred zdravljenjem padla za ≥ 10 odstotnih točk.

Zdravilo Phesgo lahko znova uvedemo, če se vrednost LVEF dvigne na > 45 % ali 40 do 45 %, pri čemer je padec manjši od 10 odstotnih točk glede na vrednosti pred zdravljenjem.

Bolniki z zgodnjim rakom dojk

Bolniki morajo imeti LVEF pred zdravljenjem ≥ 55 % (≥ 50 % po koncu antraciklinske komponente kemoterapije, če je uporabljena).

Zdravljenje z zdravilom Phesgo je treba prekiniti za vsaj 3 tedne, če LVEF pade pod 50 % in je njegova vrednost glede na vrednost pred zdravljenjem padla za ≥ 10 odstotnih točk.

Zdravilo Phesgo je mogoče znova uvesti, če se LVEF dvigne na ≥ 50 % ali se razlika od vrednosti pred zdravljenjem zmanjša na < 10 odstotnih točk.

Posebne populacije

Starejši bolniki

V celoti niso opazili razlik v učinkovitosti zdravila Phesgo med bolniki, starimi ≥ 65 let, in bolniki, starimi < 65 let. Starejši populaciji (stari 65 let ali več) odmerka zdravila Phesgo ni treba prilagoditi. Za bolnike, starejše od 75 let, je na voljo le malo podatkov.

Za oceno varnosti zdravila pri starejših bolnikih glejte poglavje 4.8.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerka zdravila Phesgo ni potrebno. Za bolnike s hudo okvaro ledvic je na voljo le malo farmakokinetičnih podatkov, zato priporočil o odmerjanju ni mogoče dati (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Varnost in učinkovitost zdravila Phesgo pri bolnikih z okvaro jeter nista raziskani. Bolniki z okvaro jeter verjetno ne bodo potrebovali prilagoditve odmerka zdravila Phesgo. Posebna prilagoditev odmerka ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Phesgo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista raziskani. Uporaba zdravila Phesgo pri indikaciji rak dojk za pediatrično populacijo ni smiselna.

Način dajanja

Zdravilo Phesgo moramo dajati le kot subkutano injekcijo. Zdravilo Phesgo ni namenjeno intravenskemu dajanju.

Mesto injiciranja je treba izmenjevati le med levim in desnim stegnom. Nove injekcije damo najmanj 2,5 cm od prejšnjega mesta injiciranja na zdravo kožo in nikoli na področja, kjer je koža pordela, ima modrice, je občutljiva ali trda. Odmerka ne smemo razdeliti med dve injekciji ali med dvema mestoma

injiciranja. Med zdravljenjem z zdravilom Phesgo je treba druga zdravila, ki se prav tako dajejo subkutano, injicirati na druga mesta.

Polnilni odmerek je treba dati v 8 minutah, vzdrževalni odmerek pa v 5 minutah.

Zaradi z injiciranjem povezanih reakcij je priporočljiv čas opazovanja 30 minut po danem polnilnem odmerku in 15 minut po zaključku vzdrževalnega odmerka zdravila Phesgo (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Z injiciranjem povezane reakcije

Če se pri bolniku pojavijo simptomi, povezani z injiciranjem, lahko injiciranje upočasnimo ali prekinemo (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Sistemske simptome lahko pomagajo ublažiti tudi zdravljenje s kisikom, agonisti adrenergičnih receptorjev beta, antihistaminiki, hitre intravenske tekočine in antipiretiki.

Preobčutljivostne reakcije/anafilaksija

Če se pri bolniku pojavi reakcija 4. stopnje po lestvici NCI-CTCAE (anafilaksija), bronhospazem ali akutni respiratorni distress sindrom, je z injiciranjem treba takoj in dokončno prekiniti (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Za navodila glede uporabe in ravnanja z zdravilom pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Disfunkcija levega prekata (vključno s kongestivnim srčnim popuščanjem)

Med uporabo zdravil, ki zavirajo aktivnost HER2, med katere spadata tudi pertuzumab in trastuzumab, so poročali o zmanjšanju LVEF. Pojavnost simptomatske sistolične disfunkcije levega prekata (kongestivno srčno popuščanje) je bila večja pri bolnikih, ki so prejeli pertuzumab v kombinaciji s trastuzumabom in kemoterapijo, kot pri tistih, ki so prejeli trastuzumab in kemoterapijo. Večino primerov simptomatskega srčnega popuščanja v okviru adjuvantnega zdravljenja so zabeležili pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo na osnovi antraciklina (glejte poglavje 4.8). Bolniki, predhodno zdravljeni z antraciklini ali obsevanjem v predelu prsnega koša, imajo lahko večje tveganje za zmanjšanje LVEF glede na študije z intravenskim pertuzumabom v kombinaciji s trastuzumabom in kemoterapijo.

Bolniki z anamnezo hudega srčnega obolenja ali z njim povezanimi stanji, anamnezo ventrikularnih aritmij ali dejavnikov tveganja za ventrikularnih aritmije niso bili vključeni v (neo)adjuvantno ključno preskušanje FEDERICA z zdravilom Phesgo pri zgodnjem raku dojk.

Zdravila Phesgo niso proučevali pri bolnicah: z vrednostjo LVEF pred zdravljenjem < 55 % (pri zgodnjem raku dojk) ali < 50 % (pri razsejanem raku dojk); z anamnezo kongestivnega srčnega popuščanja; s stanji, ki bi lahko okvarila delovanje levega prekata, kot so neurejena hipertenzija, nedavni miokardni infarkt, resne motnje srčnega ritma, ki so zahtevale zdravljenje, predhodna kumulativna izpostavljenost antraciklinu do > 360 mg/m² doksorubicina ali njegovega ekvivalenta. Prav tako niso proučevali pertuzumaba v kombinaciji s trastuzumabom in kemoterapijo pri bolnikih s padcem LVEF na < 50 % med predhodnim adjuvantnim zdravljenjem s trastuzumabom.

Pred uvedbo zdravila Phesgo je treba oceniti vrednost LVEF in jo nato med zdravljenjem tudi redno spremljati (npr. enkrat med neoadjuvantnim zdravljenjem in vsakih 12 tednov med adjuvantnim zdravljenjem ali pri razsejani bolezni) ter zagotoviti, da LVEF ostaja znotraj normalnih vrednosti. Če se LVEF poslabša, kot je opisano v poglavju 4.2, in se ob naslednjem merjenju ne izboljša ali se še dodatno poslabša, je treba resno razmisliti o prenehanju zdravljenja z zdravilom Phesgo, razen če koristi za posameznega bolnika odtehtajo tveganja.

Pred uporabo zdravila Phesgo skupaj z antraciklinom je treba skrbno razmisliti o kardiološkem tveganju in ga pretehtati glede na zdravstvene potrebe posameznega bolnika. Z upoštevanjem farmakološkega delovanja zdravil, usmerjenih proti HER2, in antraciklinov je med sočasno uporabo zdravila Phesgo in antraciklinov mogoče pričakovati večje tveganje za kardiotsičnost kot med zaporedno uporabo.

Zaporedno uporabo zdravila Phesgo (v kombinaciji s taksanom) so ocenili po doksorubicinski komponenti dveh shem na osnovi antraciklina v študiji FEDERICA, medtem ko so zaporedno uporabo intravenskega pertuzumaba (v kombinaciji s trastuzumabom in taksanom) po epirubicinski ali doksorubicinski komponenti številnih shem na osnovi antraciklina ocenili v študijah APHINITY in BERENICE. O varnosti sočasne uporabe intravenskega pertuzumaba v kombinaciji s trastuzumabom in antraciklinom pa je na voljo le malo podatkov. V študiji TRYPHAENA so intravenski pertuzumab v kombinaciji s trastuzumabom uporabljali sočasno z epirubicinom kot del sheme FEC (5-fluorouracil, epirubicin, ciklofosamid) (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Zdravljenje so prejeli le bolniki, ki se predhodno še niso zdravili s kemoterapijo; prejeli so majhne kumulativne odmerke epirubicina (do 300 mg/m²). V tej študiji je bila kardiološka varnost podobna kot pri bolnikih, ki so prejeli enako shemo, le da je bil pertuzumab uporabljen zaporedno (po kemoterapiji FEC).

Z injiciranjem povezane reakcije/z infundiranjem povezane reakcije

Uporabo zdravila Phesgo so spremljale z injiciranjem povezane reakcije (glejte poglavje 4.8). Opredeljene so bile kot katera koli sistemska reakcija s simptomi, kot so zvišana telesna temperatura, mrzlica, glavobol, najverjetneje zaradi sproščanja citokinov, ki se je pojavilo v 24 urah po dajanju zdravila Phesgo. Priporoča se skrbno opazovanje bolnika med dajanjem polnilnega odmerka in še 30 minut po njem ter med dajanjem vzdrževalnega odmerka zdravila Phesgo in še 15 minut po njem. Če se pojavi pomembna z injiciranjem povezana reakcija, injiciranje upočasnimo ali prekinemo ter nudimo ustrezno zdravljenje. Oceniti je treba stanje bolnika in ga skrbno spremljati, dokler znaki in simptomi popolnoma ne izzvenijo. Pri bolnikih s hudo reakcijo je treba razmisliti o dokončni prekinitvi zdravljenja. Klinična ocena mora temeljiti na tem, kako huda je bila prejšnja reakcija, in na odzivu na zdravljenje neželenega učinka (glejte poglavje 4.2).

Čeprav smrtni izidi, ki bi jih povzročile reakcije, povezane z injiciranjem zdravila Phesgo, niso bili zabeleženi, je potrebna previdnost, ker so bile v povezavi z intravenskim pertuzumabom v kombinaciji z intravenskim trastuzumabom in kemoterapijo zabeležene smrtne z infundiranjem povezane reakcije.

Preobčutljivostne reakcije/anafilaksija

Bolnike je treba skrbno opazovati glede preobčutljivostnih reakcij. Pri pertuzumabu v kombinaciji s trastuzumabom in kemoterapijo so opazili hude reakcije preobčutljivosti, vključno z anafilaksijo in dogodki s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Večina anafilaktičnih reakcij se je pojavila med prvimi 6-8 cikli zdravljenja, ko sta bila pertuzumab in trastuzumab dana v kombinaciji s kemoterapijo. Zdravila za zdravljenje take reakcije kot tudi oprema za nujne primere morajo biti na voljo za takojšnjo uporabo. Zdravilo Phesgo je treba dokončno ukiniti v primeru preobčutljivostne reakcije (anafilaksije) 4. stopnje po merilih NCI-CTCAE, bronhospazma ali akutnega respiratornega distresnega sindroma (glejte poglavje 4.2). Zdravilo Phesgo je kontraindicirano pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na pertuzumab, trastuzumab ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 4.3).

Febrilna nevtropenija

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Phesgo v kombinaciji s taksanom, obstaja večje tveganje za nastanek febrilne nevtropenije.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z intravenskim pertuzumabom v kombinaciji s trastuzumabom in docetakselom, obstaja večje tveganje za nastanek febrilne nevtropenije v primerjavi z bolniki, ki se zdravijo s placebom, trastuzumabom in docetakselom, še posebej med prvimi 3 cikli zdravljenja (glejte poglavje 4.8). V študiji CLEOPATRA pri razsejanem raku dojke je bilo najmanjše število nevtrofilcev podobno pri bolnikih, zdravljenih s pertuzumabom, in bolnikih, ki so prejeli placebo. Večja incidenca febrilne nevtropenije pri bolnikih, ki so prejeli pertuzumab, je bila povezana z večjo incidenco mukozitisa in driske pri teh bolnikih. Smiselno je razmisliti o podpornem zdravljenju mukozitisa in driske. Po prenehanju dajanja docetaksela niso poročali o primerih febrilne nevtropenije.

Driska

Zdravilo Phesgo lahko izzove hudo drisko. Driska je najpogostejša med sočasnim prejetjem terapije s taksanom. Starejši bolniki (> 65 let) imajo večje tveganje za drisko v primerjavi z mlajšimi bolniki (< 65 let). Zdravljenje driske poteka po standardni praksi in smernicah. Zlasti pri starejših bolnikih in v primeru hude ali dolgotrajne driske je treba razmisliti o zgodnjem zdravljenju z loperamidom in nadomeščanju tekočin ter elektrolitov. Razmisliti je treba o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Phesgo, če ne dosežemo izboljšanja bolnikovega stanja. Ko je driska uravnana, lahko zdravljenje z zdravilom Phesgo ponovno uvedemo.

Pljučni dogodki

Pri uporabi trastuzumaba so v obdobju po prihodu zdravila na trg poročali o hudih pljučnih dogodkih. Ti dogodki so bili občasno smrtni. Poleg tega so poročali o primerih intersticijske bolezni pljuč, vključno s pljučnimi infiltrati, sindromom akutne respiratorne stiske, pljučnico, pnevmonitisom, plevralnim izlivom, dihalno stisko, akutnim pljučnim edemom in respiratorno insuficienco. Dejavniki tveganja, povezani z intersticijsko boleznijo pljuč, vključujejo predhodno ali sočasno zdravljenje z drugimi antineoplastičnimi terapijami, za katere je znano, da so z njo povezane, kot so taksani, gemcitabin, vinorelbin in radioterapija. Ti dogodki se lahko pojavijo kot del z infuzijo povezane reakcije ali imajo zapoznel nastop. Bolniki z dispnejo v mirovanju zaradi zapletov napredovale maligne bolezni in sočasnih bolezni imajo lahko večje tveganje za pljučne dogodke. Zato teh bolnikov ne smemo zdraviti z zdravilom Phesgo. Pri pnevmonitisu je potrebna previdnost, zlasti pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s taksani.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg), na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Pertuzumab

Pri 37 bolnikih, ki so bili vključeni v podštudijo ključnega randomiziranega preskušanja CLEOPATRA pri razsejanem raku dojke, niso opazili medsebojnega farmakokinetičnega delovanja med pertuzumabom in trastuzumabom in tudi ne med pertuzumabom in docetakselom.

Tudi farmakokinetična populacijska analiza ni pokazala medsebojnega delovanja med pertuzumabom in trastuzumabom ali med pertuzumabom in docetakselom. Odsotnost medsebojnega delovanja med zdravili je bila potrjena s farmakokinetičnimi podatki študij NEOSPHERE in APHINITY.

Pet študij je ocenjevalo vpliv pertuzumaba na farmakokinetiko sočasno danih citotoksičnih zdravil: docetaksela, paklitaksela, gemcitabina, kapecitabina, karboplatina in erlotiniba. Med pertuzumabom in navedenimi zdravili niso ugotovili nobenih farmakokinetičnih medsebojnih delovanj. Farmakokinetika pertuzumaba je bila v teh študijah primerljiva s farmakokinetiko, ki so jo opazili v študijah z monoterapijo.

Trastuzumab

Formalnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli. V kliničnih preskušanjih niso opazili klinično pomembnega medsebojnega delovanja med trastuzumabom in zdravili, ki so jih bolniki jemali sočasno.

Učinek trastuzumaba na farmakokinetiko drugih zdravil z delovanjem na novotvorbe

Farmakokinetični podatki iz študij BO15935 in M77004 pri bolnicah s HER2-pozitivnim razsejanim rakom dojk so nakazali, da izpostavljenost paklitakselu in doksorubicinu (in njunima glavnima metabolitoma 6- α hidroksil-paklitakselu, POH, in doksorubicinolu, DOL) ni bila spremenjena v prisotnosti trastuzumaba (polnilni odmerek 8 mg/kg, ki mu je sledil odmerek 6 mg/kg intravensko vsake tri tedne ali polnilni odmerek 4 mg/kg intravensko, ki mu je sledil odmerek 2 mg/kg intravensko enkrat na teden).

Trastuzumab pa lahko zviša celokupno izpostavljenost enemu metabolitu doksorubicina (7-deoksi-13-dihidro-doksorubicinonu, D7D). Biološka aktivnost D7D in klinični vpliv zaradi dviga ravni tega metabolita nista bila jasna.

Podatki iz študije JP16003 z eno skupino, v kateri so japonske bolnice s HER2-pozitivnim razsejanim rakom dojk prejemale trastuzumab (polnilni odmerek 4 mg/kg intravensko in 2 mg/kg intravensko enkrat na teden) in docetaksel (60 mg/m² intravensko) so nakazali, da sočasna aplikacija trastuzumaba ni imela vpliva na farmakokinetiko enkratnega odmerka docetaksela. Študija JP19959 je bila podštudija BO18255 (ToGA) pri japonskih bolnikih in bolnicah z napredovalim rakom želodca, v kateri so proučevali farmakokinetiko kapecitabina in cisplatina s trastuzumabom ali brez njega. Izsledki te podštudije so nakazali, da sočasna uporaba cisplatina ali sočasna uporaba cisplatina in trastuzumaba ni vplivala na izpostavljenost biološko aktivnim metabolitom kapecitabina (npr. 5-FU). Koncentracije samega kapecitabina pa so bile ob sočasni uporabi trastuzumaba višje, prav tako se je podaljšal razpolovni čas. Podatki so tudi nakazali, da sočasna uporaba kapecitabina ali sočasna uporaba kapecitabina in trastuzumaba na farmakokinetiko cisplatina ni vplivala.

Farmakokinetični podatki iz študije H4613/GO01305 pri bolnikih z razsejanim ali lokalno napredovalim neoperabilnim HER2-pozitivnim rakom so nakazali, da trastuzumab ni imel vpliva na farmakokinetiko karboplatina.

Učinek zdravil z delovanjem na novotvorbe na farmakokinetiko trastuzumaba

S primerjavo simuliranih serumskih koncentracij trastuzumaba po monoterapiji s trastuzumabom (polnilni odmerek 4 mg/kg, 2 mg/kg enkrat na teden, intravensko) in opaženih serumskih koncentracijah pri japonskih bolnicah s HER2-pozitivnim razsejanim rakom dojk (študija JP16003) ni dokazov o farmakokinetičnem vplivu sočasne aplikacije docetaksela na farmakokinetiko trastuzumaba. Primerjava farmakokinetičnih rezultatov iz dveh študij faze II (BO15935 in M77004) in ene študije faze III (HO648g), v kateri so bolnike sočasno zdravili s trastuzumabom in paklitakselom, ter dveh študij faze II, v katerih so dajali trastuzumab v monoterapiji (WO16229 in MO16982) bolnicam s HER2-pozitivnim razsejanim rakom dojk, nakazuje, da so se posamezne in povprečne najnižje serumske koncentracije trastuzumaba razlikovale znotraj študij in med njimi, jasnega vpliva sočasne aplikacije paklitaksela na farmakokinetiko trastuzumaba pa ni bilo.

Primerjava med farmakokinetičnimi podatki trastuzumaba iz študije M77004, v kateri so bolnice s HER2-pozitivnim razsejanim rakom dojk sočasno zdravili s trastuzumabom, paklitakselom in doksorubicinom in študij, v katerih so trastuzumab dajali v monoterapiji (H0649g) ali v kombinaciji z

antraciklinom in ciklofosfamidom ali paklitakselom (študija H0648g), so nakazali, da učinka doksorubicina in paklitakselna na farmakokinetiko trastuzumaba ni.

Farmakokinetični podatki iz študije H4613g/GO01305 so nakazali, da karboplatin ni imel vpliva na farmakokinetiko trastuzumaba.

Sočasno dajanje anastrazola ni imelo vpliva na farmakokinetiko trastuzumaba.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodnem obdobju/kontracepcija

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem z zdravilom Phesgo ter še 7 mesecev po zadnjem odmerku zdravila uporabljajo učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Študije na živalih so pokazale vpliv pertuzumaba na sposobnost razmnoževanja. Glede uporabe pertuzumaba pri nosečnicah je na voljo le malo podatkov.

Iz študij na živalih ni znano, če lahko trastuzumab vpliva na zmožnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Vendar pa so v obdobju po prihodu zdravila na trg pri nosečnicah, ki so prejemale trastuzumab, pri plodu poročali o primerih motenj v razvoju ledvic in/ali njihovega delovanja, v povezavi z oligohidramnijem, od katerih so bili nekateri povezani s hipoplazijo pljuč s smrtnim izidom pri plodu.

Glede na zgoraj omenjene študije na živalih in podatke po prihodu zdravila na trg se je zdravilo Phesgo med nosečnostjo treba izogibati, razen v primerih, ko pričakovana korist za mater upravičuje tveganje za plod. Ženske, ki zanosijo, je treba opozoriti na možnost poškodb ploda. Če se nosečnica zdravi z zdravilom Phesgo ali če bolnica zanosi med zdravljenjem z zdravilom Phesgo ali v obdobju 7 mesecev po prejemu zadnjega odmerka zdravila Phesgo, je zaželeno, da jo skrbno spremlja multidisciplinarna skupina.

Dojenje

Ker se humani IgG izloča v materino mleko, potencialna absorpcija in škodljivi vpliv na otroka pa nista znana, naj ženske ne dojijo med zdravljenjem z zdravilom Phesgo in še najmanj 7 mesecev po zadnjem odmerku zdravila.

Plodnost

Pertuzumab

Pri živalih niso izvedli specifičnih študij za oceno vpliva pertuzumaba na plodnost. V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pertuzumaba do šest mesecev pri opicah cynomolgus niso opazili škodljivih učinkov na reproduktivne organe samcev in samic (glejte poglavje 5.3).

Trastuzumab

Študije razmnoževanja, opravljene s trastuzumabom pri opicah cynomolgus, niso pokazale znakov zmanjšane plodnosti pri samicah opic cynomolgus (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Phesgo ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8). Bolnikom, pri katerih se pojavi z injiciranjem povezana reakcija ali omotica (glejte poglavje 4.4), je treba svetovati, naj ne vozijo ali upravljajo strojev, dokler simptomi ne minejo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Najpogostejši neželeni učinki zdravila ($\geq 30\%$), o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Phesgo ali intravenskim pertuzumabom v kombinaciji s trastuzumabom in kemoterapijo, so bili alopecija, driska, navzea, anemija, astenija in artralgija.

Najpogostejši resni neželeni dogodki ($\geq 1\%$), o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Phesgo ali intravenskim pertuzumabom v kombinaciji s trastuzumabom, so bili febrilna nevtropenija, srčno popuščanje, zvišana telesna temperatura, nevtropenija, nevtropenična sepsa, zmanjšanje števila nevtrofilcev in pljučnica.

Varnostne značilnosti zdravila Phesgo so se na splošno skladale z znanimi varnostnimi značilnostmi intravenskega pertuzumaba v kombinaciji s trastuzumabom, dodatno se je pojavil le neželen učinek reakcije na mestu injiciranja (14,9 % v primerjavi z 0,4 %).

Tabelarični pregled neželenih učinkov

Varnost pertuzumaba v kombinaciji s trastuzumabom je bila ocenjena pri 3834 bolnikih s HER2-pozitivnim rakom dojke v ključnih preskušanjih CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY in FEDERICA. Med študijami se v splošnem ni razlikovala, čeprav so se incidenca in najpogostejši neželeni učinki razlikovali glede na to, ali so pertuzumab v kombinaciji s trastuzumabom dajali sočasno z antineoplastičnimi zdravili ali brez njih.

Preglednica 2 prikazuje neželene učinke, o katerih so poročali med uporabo pertuzumaba v kombinaciji s trastuzumabom in kemoterapijo v spodaj omenjenih ključnih kliničnih preskušanjih (n = 3834) in v obdobju po prihodu zdravila na trg.

- CLEOPATRA, kjer so pertuzumab dajali v kombinaciji s trastuzumabom in docetakselom bolnikom z razsejanim rakom dojke (n = 453);
- NEOSPHERE (n = 309) in TRYPHAENA (n = 218), kjer so pertuzumab dajali kot neoadjuvantno zdravljenje v kombinaciji s trastuzumabom in kemoterapijo bolnicam z lokalno napredovalim, vnetim ali zgodnjim rakom dojke;
- APHINITY, kjer so pertuzumab kot adjuvantno zdravljenje uporabljali v kombinaciji s trastuzumabom in kemoterapijo pri bolnikih z zgodnjim rakom dojke (n = 2364). Kemoterapija je bila na osnovi antraciklina ali brez njega in je vsebovala taksan;
- FEDERICA, kjer so zdravilo Phesgo (n = 243) ali intravenski pertuzumab in trastuzumab (n = 247) dajali v kombinaciji s kemoterapijo bolnicam z zgodnjim rakom dojke.

Ker se pertuzumab uporablja v kombinaciji s trastuzumabom in kemoterapijo, je težko ugotoviti vzročno povezanost neželenega učinka z določenim zdravilom.

Z zdravljenjem povezani neželeni učinki so navedeni spodaj po organskih sistemih MedDRA in naslednjih skupinah pogostnosti:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznan pogostnost (ni je mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2. Povzetek neželenih učinkov pri bolnikih, zdravljenih s pertuzumabom in trastuzumabom v ključnih kliničnih preskušanjih[^] in v obdobju trženja zdravila[†]

Organski sistem	<u>zelo pogosti</u>	<u>pogosti</u>	<u>občasni</u>	<u>redki</u>
Infekcijske in parazitske bolezni	nazofaringitis	paronihija okužba zgornjih dihal		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	febrilna nevtropenija* nevtropenija levkopenija anemija			
Bolezni imunskega sistema	infuzijska reakcija [°] , *	preobčutljivost [°] , * preobčutljivost na zdravilo [°] , *	anafilaktična reakcija [°] , *	sindrom sproščanja citokinov ^{°°}
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšanje teka			sindrom razpada tumorja [†]
Psihiatrične motnje	nespečnost			
Bolezni živčevja	periferna nevropatija glavobol dizgevizija periferna senzorična nevropatija omotica parestezija			
Očesne bolezni	povečano solzenje			
Srčne bolezni		disfunkcija levega prekata**	kongestivno srčno popuščanje**	
Žilne bolezni	oblivi vročine			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj epistaksa dispneja		bolezen pljučnega intersticija plevralni izliv	
Bolezni prebavil	driska bruhanje stomatitis slabost zaprtje dispepsija bolečina v trebuhu			
Bolezni kože in podkožja	alopecija izpuščaj bolezni nohtov pruritus suha koža			
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečina v mišicah bolečina v sklepu bolečina v okončini			

Organski sistem	<i><u>zelo pogosti</u></i>	<i><u>pogosti</u></i>	<i><u>občasni</u></i>	<i><u>redki</u></i>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	vnetje sluznic periferni edem zvišana telesna temperatura utrujenost astenija reakcija na mestu injiciranja ^{°°°}	mrzlica bolečina edem		

^ Preglednica 2 prikazuje združene podatke iz celotnega obdobja zdravljenja v preskušanju CLEOPATRA (podatki, zbrani do 11. februarja 2014; mediano število ciklov pertuzumaba je bilo 24), iz neoadjuvantnega obdobja zdravljenja v preskušanju NEOSPHERE (mediano število ciklov pertuzumaba je bilo 4 v vseh zdravljenih skupinah) in preskušanju TRYPHAENA (mediano število ciklov pertuzumaba je bilo 3–6 v vseh zdravljenih skupinah), iz obdobja zdravljenja v preskušanju APHINITY (mediano število ciklov pertuzumaba je bilo 18) in iz obdobja zdravljenja v preskušanju FEDERICA (mediano število ciklov zdravila Phesgo je bilo 7).

* Vključno s poročili o neželenih učinkih s smrtnim izidom.

** Za celotno obdobje zdravljenja v petih študijah (CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY, FEDERICA). Incidenca disfunkcije levega ventrikla in kongestivnega srčnega popuščanja odraža preferenčne izraze po MedDRA, o katerih so poročali pri posameznih študijah.

° Preobčutljivost/anafilaktična reakcija je osnovana na skupini izrazov.

°° Infuzijska reakcija zajema skupino različnih izrazov v časovnem razponu, ki so opredeljeni kot kateri koli sistemski dogodki, poročani kot preobčutljivost, anafilaktična reakcija, akutna infuzijska reakcija ali sindrom sproščanja citokinov, ki se pojavijo med infundiranjem ali v 24 urah po njem.

°°° Opaženo samo pri zdravlilu Phesgo (povezano s subkutano aplikacijo)

† Neželeni učinki, poročani v obdobju po prihodu zdravila na trg.

Opis izbranih neželenih učinkov

Disfunkcija levega prekata

Zdravilo Phesgo v kombinaciji s kemoterapijo

V ključnem preskušanju FEDERICA je bila pojavnost simptomatskega srčnega popuščanja (razred III ali IV po NYHA) z zmanjšanjem LVEF za vsaj 10 odstotnih točk od izhodišča in na < 50 % 1,2-% med bolnicami, ki so prejemale zdravilo Phesgo, in 0,8-% med bolnicami, ki so prejemale intravenski pertuzumab in trastuzumab. Med bolnicami, ki se jim je pojavilo simptomatsko srčno popuščanje, do datuma zamejitve podatkov ni okrevala nobena izmed bolnic, ki so prejemale zdravilo Phesgo, ena bolnica pa je zaradi simptomatskega srčnega popuščanja zdravilo Phesgo prenehala prejemati. O nesimptomatskem ali blago simptomatskem (razred II po NYHA) zmanjšanju LVEF za vsaj 10 odstotnih točk od izhodišča in na < 50 % (potrjeno z drugim LVEF) so poročali pri 0,8 % bolnic, ki so prejemale zdravilo Phesgo, in 4 % bolnic, ki so prejemale intravenski pertuzumab in trastuzumab; od teh je do datuma zamejitve podatkov okrevala ena bolnica, ki je prejemala zdravilo Phesgo, dve pa sta zdravilo Phesgo prenehali prejemati (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pertuzumab intravensko v kombinaciji s trastuzumabom in kemoterapijo

V ključnem preskušanju CLEOPATRA je bila incidenca LVD v času zdravljenja v študiji večja v skupini, ki je prejemala placebo (8,6 %), kot v skupini, ki je prejemala pertuzumab (6,6 %). Incidenca simptomatske LVD je bila prav tako manjša v skupini, zdravljeni s pertuzumabom (1,8 % v skupini, ki je prejemala placebo, v primerjavi z 1,5 % v skupini, ki je prejemala pertuzumab) (glejte poglavje 4.4).

V preskušanju neoadjuvantnega zdravljenja NEOSPHERE, v katerem so bolnice za neoadjuvantno zdravljenje prejele štiri cikle pertuzumaba, je bila incidenca LVD (tekem celotnega obdobja zdravljenja) večja v skupini, zdravljeni s pertuzumabom, trastuzumabom in docetakselom (7,5 %), v primerjavi s skupino, zdravljeno s trastuzumabom in docetakselom (1,9 %). V skupini, zdravljeni s pertuzumabom in trastuzumabom, je bil opažen en primer simptomatske LVD.

V preskušanju neoadjuvantnega zdravljenja TRYPHAENA je bila incidenca LVD (tekem celotnega obdobja zdravljenja) 8,3 % v skupini, ki je po zdravljenju s pertuzumabom, trastuzumabom in shemo FEC (5-fluorouracil, epirubicin, ciklofosamid) prejela pertuzumab, trastuzumab in docetaksel; 9,3 % v skupini, ki je po zdravljenju s shemo FEC prejela pertuzumab, trastuzumab in docetaksel; in 6,6 % v skupini, zdravljeni s pertuzumabom v kombinaciji s shemo TCH (docetaksel, karboplatin, trastuzumab). Incidenca simptomatske LVD (kongestivnega srčnega popuščanja) je bila 1,3 % v skupini bolnic, ki so po zdravljenju s FEC prejemale pertuzumab, trastuzumab in docetaksel (izključena je bolnica, pri kateri se je simptomatska LVD pojavila med zdravljenjem s FEC pred prejemom pertuzumaba, trastuzumaba in docetaksela) ter tudi 1,3 % v skupini, zdravljeni s pertuzumabom v kombinaciji s shemo TCH. Pri nobeni bolnici iz skupine, zdravljene s pertuzumabom, trastuzumabom in shemo FEC, ki mu je sledilo zdravljenje s pertuzumabom, trastuzumabom in docetakselom, ni prišlo do pojava simptomatske LVD.

V neoadjuvantnem obdobju preskušanja BERENICE je bila incidenca simptomatske LVD NYHA razreda III/IV (kongestivnega srčnega popuščanja po merilih NCI-CTCAE v.4) v skupini, zdravljeni s pogostimi odmerki (angl. *dose dense*) doksorubicina in ciklofosamida, čemur je sledil pertuzumab v kombinaciji s trastuzumabom in paklitakselom, 1,5 %. Noben bolnik (0 %) v skupini, zdravljeni s FEC, čemur je sledil pertuzumab v kombinaciji s trastuzumabom in docetakselom, ni imel simptomatske LVD. Incidenca asimptomatske LVD (zmanjšanja iztisnega deleža levega prekata po merilih NCI-CTCAE v.4) je bila 7 % v skupini, zdravljeni s pogostimi odmerki doksorubicina in ciklofosamida, čemur je sledil pertuzumab v kombinaciji s trastuzumabom in paklitakselom, in 3,5 % v skupini, zdravljeni s FEC, čemur je sledil pertuzumab v kombinaciji s trastuzumabom in docetakselom.

Pojavnost simptomatskega srčnega popuščanja (razred III ali IV po NYHA) z zmanjšanjem LVEF za vsaj 10 odstotnih točk od izhodiščne vrednosti in na < 50 % je bila v študiji APHINITY < 1 % (0,6 % bolnikov, ki so prejeli pertuzumab, in 0,3 % bolnikov, ki so prejeli placebo). Do datuma zamejitve podatkov je med bolniki, ki se jim je pojavilo simptomatsko srčno popuščanje, okrevalo 46,7 % tistih, ki so prejeli pertuzumab, in 57,1 % tistih, ki so prejeli placebo; okrevanje je bilo opredeljeno kot 2 zaporedni meritvi LVEF več kot 50 %. Večina dogodkov je bila zabeležena pri bolnikih, zdravljenih z antraciklinom. O nesimptomatskem ali blago simptomatskem zmanjšanju LVEF (razred II po NYHA) za vsaj 10 odstotnih točk od izhodiščne vrednosti in na < 50 % so poročali pri 2,7 % bolnikov, ki so prejeli pertuzumab, in 2,8 % tistih, ki so prejeli placebo; do datuma zamejitve podatkov je med njimi okrevalo 79,7 % bolnikov, ki so prejeli pertuzumab, in 80,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Z injiciranjem/infundiranjem povezane reakcije

Zdravilo Phesgo v kombinaciji s kemoterapijo

V ključnem preskušanju FEDERICA je bila z injiciranjem/infundiranjem povezana reakcija opredeljena kot kakršna koli sistemska reakcija, o kateri so poročali v 24 urah po uporabi zdravila Phesgo ali intravenskega pertuzumaba v kombinaciji s trastuzumabom (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

O reakcijah, povezanih z injiciranjem, so poročali pri 0,8 % bolnic, ki so prejele zdravilo Phesgo, o reakcijah, povezanih z infundiranjem, pa pri 10,7 % bolnic, ki so prejele intravenski pertuzumab in trastuzumab. Večina sistemskih z injiciranjem/infundiranjem povezanih reakcij, opaženih pri zdravilu Phesgo ali intravenskem pertuzumabu in trastuzumabu, so bile mrzlica, zvišana telesna temperatura ali bruhanje.

Reakcije na mestu injiciranja so bile opredeljene kot kakršne koli lokalne reakcije, o katerih so poročali v 24 urah po aplikaciji zdravila Phesgo; o takšnih reakcijah so poročali pri 14,9 % bolnic, ki so prejele zdravilo Phesgo, vse reakcije so bile 1. ali 2. stopnje. Večina lokalnih reakcij na mestu injiciranja, opaženih pri zdravilu Phesgo, je bila bolečina ali eritem na mestu injiciranja.

Pertuzumab intravensko v kombinaciji s trastuzumabom in kemoterapijo

Reakcija na mestu injiciranja je bila v ključnih preskušanjih opredeljena kot vsak dogodek, poročan kot preobčutljivost, anafilaktična reakcija, akutna infuzijska reakcija ali sindrom sproščanja citokinov, ki se je pojavil med infuzijo ali na dan infuzije. V ključnem preskušanju CLEOPATRA je bil začetni odmerek pertuzumaba uporabljen 24 ur pred trastuzumabom in docetakselom; to je omogočilo ovrednotenje reakcij, povezanih s pertuzumabom. Prvi dan, ko je bilo uporabljen le pertuzumab, je bila celotna pogostnost infuzijskih reakcij v skupini, ki je prejela placebo, 9,8 %, in v skupini, ki je prejela pertuzumab, 13,2 %; večina teh reakcij je bila blagih ali zmernih. Najpogostejše infuzijske reakcije ($\geq 1,0$ %) v skupini, ki je prejela pertuzumab, so bile pireksija, mrzlica, utrujenost, glavobol, astenija, preobčutljivost in bruhanje.

V drugem ciklu, ko so bila vsa zdravila uporabljena isti dan, so bile najpogostejše infuzijske reakcije ($\geq 1,0$ %) v skupini, ki je prejela pertuzumab, utrujenost, sprememba okusa v ustih, preobčutljivost na zdravilo, bolečina v mišicah in bruhanje (glejte poglavje 4.4).

V preskušanjih neoadjuvantnega in adjuvantnega zdravljenja so pertuzumab dajali isti dan kot druga študijska zdravljenja. Infuzijske reakcije so se pojavile pri 18,6-25,0 % bolnikov prvi dan aplikacije pertuzumaba (v kombinaciji s trastuzumabom in kemoterapijo). Vrsta in izrazitost dogodkov sta bili skladni z že opaženimi v preskušanju CLEOPATRA, ko so pertuzumab dajali isti dan kot trastuzumab in docetaksel. Večina reakcij je bila po izrazitosti blagih ali zmernih.

Preobčutljivostne reakcije/anafilaksija

Zdravilo Phesgo v kombinaciji s kemoterapijo

V ključnem preskušanju FEDERICA je bila celotna pogostnost zabeleženih preobčutljivostnih/anafilaktičnih dogodkov, povezanih s proti-HER2 usmerjenim zdravljenjem, 1,6 % med bolnicami, ki so prejemale zdravilo Phesgo, v primerjavi z 1,2 % med bolnicami, ki so prejemale intravenski pertuzumab in trastuzumab. Nobeden od teh dogodkov ni bil 3. ali 4. stopnje po NCI-CTCAE (verzija 4.0) (glejte poglavje 4.4). Pri eni bolnici se je preobčutljivostni/anafilaktični dogodek pojavil med ali takoj po uporabi zdravila Phesgo v prvem ciklu, zaradi česar se je zdravljenje prenehalo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pertuzumab intravensko v kombinaciji s trastuzumabom in kemoterapijo

V ključnem preskušanju CLEOPATRA pri razsejanem raku dojk je bila skupna pogostnost preobčutljivostnih/anafilaktičnih dogodkov, o katerih so poročali raziskovalci, med celotnim obdobjem zdravljenja 9,3 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo, in 11,3 % pri bolnikih, ki so prejeli pertuzumab; od tega je bilo primerov 3. ali 4. stopnje po merilih NCI-CTCAE med bolniki, ki so prejeli placebo, 2,5 % in med bolniki, ki so prejeli pertuzumab, 2,0 %. Po oceni raziskovalca se je anafilaksija skupno pojavila pri 2 bolnikih v skupini, ki je prejela placebo, in pri 4 bolnikih v skupini, ki je prejela pertuzumab (glejte poglavje 4.4).

Skupno je bila večina preobčutljivostnih reakcij blagih ali zmernih in so med zdravljenjem izginile. Na podlagi prilagoditev raziskovanega zdravljenja so večino reakcij ocenili kot posledico infuzij docetaksela.

V preskušanjih neoadjuvantnega in adjuvantnega zdravljenja so bili preobčutljivostni/anafilaktični dogodki skladni z že opaženimi v preskušanju CLEOPATRA. V preskušanju NEOSPHERE je pri dveh bolnicah iz skupine, ki je prejela pertuzumab in docetaksel, prišlo do pojava anafilaksije. V obeh preskušanjih TRYPHAENA in APHINITY je bila v skupini, zdravljeni s pertuzumabom in shemo TCH, skupna pogostnost preobčutljivosti/anafilaksije največja (13,2 % v preskušanju TRYPHAENA; 7,6 % v preskušanju APHINITY), od tega je bilo 2,6 % (TRYPHAENA) in 1,3 % (APHINITY) dogodkov stopnje 3–4 po merilih NCI-CTCAE.

Febrilna nevtropenija

Zdravilo Phesgo v kombinaciji s kemoterapijo

V ključnem preskušanju FEDERICA se je febrilna nevtropenija pojavila pri 6,5 % bolnic, ki so prejemale zdravilo Phesgo, in pri 5,6 % bolnic, ki so prejemale intravenski pertuzumab in trastuzumab.

Tako kot v ključnih preskušanih intravenskega pertuzumaba in trastuzumaba so večjo pojavnost febrilne nevtropenije opazili med azijskimi bolnicami, ki so prejemale pertuzumab in trastuzumab intravensko (13,0 %); podobno je bila večja tudi pojavnost febrilne nevtropenije med azijskimi bolnicami, ki so prejemale zdravilo Phesgo (13,7 %).

Pertuzumab intravensko v kombinaciji s trastuzumabom in kemoterapijo

V ključnem preskušanju CLEOPATRA je večina bolnikov v obeh zdravljenih skupinah vsaj enkrat doživela levkopenijo (63,0 % bolnikov v skupini, ki je prejela pertuzumab, in 58,3 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo); od tega največkrat nevtropenijo (glejte poglavje 4.4). Febrilna nevtropenija se je pojavila pri 13,7 % bolnikov iz skupine, ki je prejela pertuzumab, in pri 7,6 % bolnikov iz skupine, ki je prejela placebo. V obeh zdravljenih skupinah je bil delež bolnikov, pri katerih se je pojavila febrilna nevtropenija, največji med prvim ciklom zdravljenja, nato pa se je postopoma znižal. Pri obeh zdravljenih skupinah so večjo incidenco febrilne nevtropenije opazili pri azijski populaciji v primerjavi z bolniki drugih ras in geografskih področij. Med bolniki azijske rase je bila incidenca febrilne nevtropenije večja v skupini, ki je prejela pertuzumab (25,8 %), v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (11,3 %).

V preskušanju NEOSPHERE se je pri 8,4 % bolnic, ki so prejemale neoadjuvantno zdravljenje s pertuzumabom, trastuzumabom in docetakselom, pojavila febrilna nevtropenija, v primerjavi s 7,5 % bolnic, ki so se zdravile s trastuzumabom in docetakselom. V preskušanju TRYPHAENA se je febrilna nevtropenija pojavila pri 17,1 % bolnic, ki so v neoadjuvantnem zdravljenju prejemale pertuzumab skupaj s shemo TCH, in pri 9,3 % bolnic, ki so v neoadjuvantnem zdravljenju po shemi FEC prejemale kombinacijo pertuzumaba, trastuzumaba in docetaksela. V preskušanju TRYPHAENA je bila incidenca febrilne nevtropenije večja pri bolnicah, ki so prejele 6 ciklov pertuzumaba, kot pri bolnicah, ki so prejele le 3 cikle pertuzumaba, neodvisno od vrste dane kemoterapije. Tako kot pri preskušanju CLEOPATRA je bila v obeh preskušanih neoadjuvantnega zdravljenja opažena večja incidenca nevtropenije in febrilne nevtropenije med azijskimi bolnicami, v primerjavi z ostalimi. V preskušanju NEOSPHERE se je pri 8,3 % azijskih bolnic, ki so se neoadjuvantno zdravile s pertuzumabom, trastuzumabom in docetakselom, pojavila febrilna nevtropenija, v primerjavi s 4,0 % azijskih bolnic, ki so se neoadjuvantno zdravile s trastuzumabom in docetakselom.

V preskušanju APHINITY se je febrilna nevtropenija pojavila pri 12,1 % bolnikov, ki so prejemali pertuzumab, in pri 11,1 % bolnikov, ki so prejemali placebo. Tako kot v preskušanih CLEOPATRA, TRYPHAENA in NEOSPHERE so tudi v preskušanju APHINITY opazili večjo pojavnost febrilne nevtropenije pri bolnikih azijskega porekla, ki so prejemali pertuzumab, kot pri bolnikih drugih ras (pri 15,9 % bolnikov, ki so prejemali pertuzumab, in 9,9 % bolnikov, ki so prejemali placebo).

Driska

Zdravilo Phesgo v kombinaciji s kemoterapijo

V ključnem preskušanju FEDERICA se je driska pojavila pri 61,7 % bolnic, ki so prejemale zdravilo Phesgo, in pri 59,1 % bolnic, ki so prejemale intravenski pertuzumab in trastuzumab. O driski ≥ 3 . stopnje so poročali pri 7,3 % bolnic v skupini z zdravilom Phesgo in pri 5,2 % v skupini z intravenskim pertuzumabom in trastuzumabom. Večina dogodkov, o katerih so poročali, je bila po izrazitosti 1. ali 2. stopnje. O največji pojavnosti driske (vseh stopenj) so poročali med tarčnim zdravljenjem in obdobjem kemoterapije s taksani (pri 57,7 % bolnic v skupini z zdravilom Phesgo in pri 53,6 % bolnic v skupini z intravenskim pertuzumabom in trastuzumabom) (glejte poglavje 4.4).

Pertuzumab intravensko v kombinaciji s trastuzumabom in kemoterapijo

V ključnem preskušanju CLEOPATRA pri razsejanem raku dojk se je driska pojavila pri 68,4 % bolnikov v skupini, ki je prejela pertuzumab, in pri 48,7 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo (glejte poglavje 4.4). Večina dogodkov je bila blagih do zmernih in se je pojavila v prvih nekaj ciklih zdravljenja. Incidenca driske 3. in 4. stopnje po merilih NCI-CTCAE je bila v skupini, ki je prejela pertuzumab, 9,3 % in v skupini, ki je prejela placebo, 5,1 %. Mediano trajanje najdaljše epizode je bilo 18 dni v skupini bolnikov, ki je prejela pertuzumab, in 8 dni v skupini bolnikov, ki je prejela placebo. Driska se je umirila in bila obvladljiva po uvedbi zdravil proti driski.

V preskušanju NEOSPHERE se je driska pojavila pri 45,8 % bolnic, ki so se neoadjuvantno zdravile s pertuzumabom, trastuzumabom in docetakselom, v primerjavi s 33,6 % bolnic, ki so se zdravile s trastuzumabom in docetakselom. V preskušanju TRYPHAENA se je driska pojavila pri 72,3 % bolnic, ki so se neoadjuvantno zdravile s pertuzumabom in shemo TCH, ter pri 61,4 % bolnic, ki so se neoadjuvantno zdravile s kombinacijo pertuzumaba, trastuzumaba in docetaksela po shemi FEC. V obeh preskušanjih je bila po resnosti večina dogodkov blagih do zmernih.

V preskušanju APHINITY so poročali o večji pojavnosti driske v skupini s pertuzumabom (71,2 %) kot v skupini s placebom (45,2 %). O driski ≥ 3 . stopnje so poročali pri 9,8 % bolnikov v skupini s pertuzumabom in pri 3,7 % bolnikov v skupini s placebom. Večina zabeleženih dogodkov je bila 1. ali 2. stopnje. O največji pojavnosti driske (vseh stopenj) so poročali med obdobjem ciljnega zdravljenja ob hkratni kemoterapiji s taksanom (61,4 % bolnikov v skupini s pertuzumabom in 33,8 % bolnikov v skupini s placebom). Po zaključku kemoterapije je bila pojavnost driske precej manjša; med obdobjem ciljnega zdravljenja po kemoterapiji je prizadela 18,1 % bolnikov v skupini s pertuzumabom in 9,2 % bolnikov v skupini s placebom.

Izpuščaj

Zdravilo Phesgo v kombinaciji s kemoterapijo

V ključnem preskušanju FEDERICA se je izpuščaj pojavil pri 18,1 % bolnic, ki so prejemale zdravilo Phesgo, in pri 21,8 % bolnic, ki so prejemale intravenski pertuzumab in trastuzumab. Večina primerov izpuščaja je bila 1. ali 2. stopnje.

Pertuzumab intravensko v kombinaciji s trastuzumabom in kemoterapijo

V ključnem preskušanju CLEOPATRA pri razsejanem raku dojk se je izpuščaj pojavil pri 51,7 % bolnikov, ki so prejeli pertuzumab, v primerjavi s 38,9 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Večina dogodkov je bila po resnosti opredeljena kot 1. ali 2. stopnje in se je pojavila v prvih dveh ciklih. Učinkovito je bilo standardno topikalno ali peroralno zdravljenje z zdravili proti aknam.

V preskušanju NEOSPHERE se je izpuščaj pojavil pri 40,2 % bolnic, ki so se neoadjuvantno zdravile s pertuzumabom, trastuzumabom in docetakselom, v primerjavi z 29,0 % bolnic, ki so se zdravile s trastuzumabom in docetakselom. V preskušanju TRYPHAENA se je izpuščaj pojavil pri 36,8 % bolnic, ki so se neoadjuvantno zdravile s pertuzumabom in shemo TCH, in pri 20,0 % bolnic, ki so se neoadjuvantno zdravile s kombinacijo pertuzumaba, trastuzumaba in docetaksela po shemi FEC. Incidenca izpuščaja je bila večja pri bolnicah, ki so prejele 6 ciklov pertuzumaba, v primerjavi z bolnicami, ki so prejele tri cikle pertuzumaba, neodvisno od prejete kemoterapije.

V preskušanju APHINITY se je izpuščaj pojavil pri 25,8 % bolnikov v skupini s pertuzumabom in pri 20,3 % bolnikov v skupini s placebom. Večina dogodkov z izpuščajem je bila 1. ali 2. stopnje.

Laboratorijske nepravilnosti

Zdravilo Phesgo v kombinaciji s kemoterapijo

V ključnem preskušanju FEDERICA je bila pojavnost nevtropenije 3.-4. stopnje po NCI-CTCAE (različica 4) med terapevtskima skupinama uravnotežena (14,5 % v skupini z zdravilom Phesgo in 13,9 % v skupini z intravenskim pertuzumabom in trastuzumabom).

Pertuzumab intravensko v kombinaciji s trastuzumabom in kemoterapijo

V ključnem preskušanju CLEOPATRA pri razsejanem raku dojke je bila incidenca nevtropenije 3. do 4. stopnje po merilih NCI-CTCAE (različica 3) med obema terapevtskima skupinama uravnotežena (86,3 % v skupini, ki je prejela pertuzumab, in 86,6 % v skupini, ki je prejela placebo; vključno z nevtropenijo stopnje 4 pri 60,7 % v skupini, ki je prejela pertuzumab, in 64,8 % v skupini, ki je prejela placebo).

V preskušanju NEOSPHERE je bila incidenca nevtropenije stopnje 3–4 po merilih NCI-CTCAE (različica 3) 74,5 % pri bolnicah, ki so se neoadjuvantno zdravile s pertuzumabom, trastuzumabom in docetakselom, v primerjavi s 84,5 % pri bolnicah, ki so se zdravile s trastuzumabom in docetakselom, pri čemer se je nevtropenija stopnje 4 pojavila pri 50,9 % bolnic, ki so se neoadjuvantno zdravile s pertuzumabom, trastuzumabom in docetakselom, in 60,2 % bolnic, ki so se zdravile s trastuzumabom in docetakselom. V preskušanju TRYPHAENA je bila incidenca nevtropenije stopnje 3–4 po merilih NCI-CTCAE (različica 3) 85,3 % pri bolnicah, ki so se neoadjuvantno zdravile s pertuzumabom in shemo TCH, ter 77,0 % pri bolnicah, ki so se neoadjuvantno zdravile s kombinacijo pertuzumaba, trastuzumaba in docetaksela po shemi FEC, pri čemer se je nevtropenija stopnje 4 pojavila pri 66,7 % bolnic, ki so se neoadjuvantno zdravile s pertuzumabom in shemo TCH in 59,5 % bolnic, ki so se neoadjuvantno zdravile s kombinacijo pertuzumaba, trastuzumaba in docetaksela po shemi FEC.

V preskušanju APHINITY je bila pojavnost nevtropenije 3. do 4. stopnje po merilih NCI-CTCAE 40,6 % pri bolnikih, zdravljenih s pertuzumabom, trastuzumabom in kemoterapijo, in 39,1 % pri bolnikih, zdravljenih s placebom, trastuzumabom in kemoterapijo, vključno z nevtropenijo 4. stopnje pri 28,3 % bolnikov, zdravljenih s pertuzumabom, trastuzumabom in kemoterapijo, in pri 26,5 % bolnikov, zdravljenih s placebom, trastuzumabom in kemoterapijo.

Imunogenost

Tako kot pri vseh terapevtskih beljakovinah obstaja pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Phesgo, možnost imunskega odziva na pertuzumab in trastuzumab.

V študiji FEDERICA je bila med bolnicami, ki so prejemale intravenski pertuzumab in trastuzumab, pojavnost med zdravljenjem nastalih protiteles proti pertuzumabu 6,1 % (15/245) in proti trastuzumabu 0,4 % (1/245). Med bolnicami, ki so imele pozitiven izvid testiranja na protitelesa proti pertuzumabu, so nevtralizacijska protitelesa proti pertuzumabu odkrili pri dveh bolnicah.

Med bolnicami, ki so prejemale intravenski pertuzumab in trastuzumab, je bila ob katerem koli času (vključno z izhodiščem) ugotovljena pojavnost protiteles proti pertuzumabu 10,3 % (26/252) in proti trastuzumabu 1,2 % (3/252). Med temi bolnicami so nevtralizacijska protitelesa proti pertuzumabu odkrili pri treh bolnicah.

Med bolnicami, ki so prejemale zdravilo Phesgo, je bila pojavnost med zdravljenjem nastalih protiteles proti pertuzumabu 8,3 % (20/241), proti trastuzumabu 1,7 % (4/241) in proti vorhialuronidazi alfa 3,8 % (9/238). Med temi bolnicami so nevtralizacijska protitelesa proti pertuzumabu odkrili pri dveh bolnicah in nevtralizacijska protitelesa proti trastuzumabu pri eni bolnici.

Med bolnicami, ki so prejemale zdravilo Phesgo, je bila ob katerem koli času (vključno z izhodiščem) ugotovljena pojavnost protiteles proti pertuzumabu 12,1 % (30/248), proti trastuzumabu 3,2 % (8/248)

in proti vorhialuronidazi alfa 9 % (22/245). Med temi bolnicami so nevtralizacijska protitelesa proti pertuzumabu odkrili pri treh bolnicah, nevtralizacijska protitelesa proti trastuzumabu pri eni bolnici in nevtralizacijska protitelesa proti vorhialuronidazi alfa pri eni bolnici.

Klinični pomen pojava protiteles proti pertuzumabu, trastuzumabu ali vorhialuronidazi alfa po zdravljenju z zdravilom Phesgo ni znan.

Prehod z intravenskega pertuzumaba in trastuzumaba na zdravilo Phesgo (ali obratno)

V študiji MO40628 so proučevali varnost prehoda z intravenskega pertuzumaba in trastuzumaba na subkutano zdravilo Phesgo (skupina A) in obratno (skupina B); primarni cilj je bila ocena preference bolnic za zdravilo Phesgo (za podrobnosti o načrtu študije glejte poglavje 5.1).

Med bolnicami v skupini A je bila pojavnost neželenih dogodkov med cikli 1-3 (intravensko zdravljenje) 77,5 % (62/80 bolnic) in med cikli 4-6 (subkutano zdravljenje) 72,5 % (58/80 bolnic).

Med bolnicami v skupini B je bila pojavnost neželenih dogodkov med cikli 1-3 (subkutano zdravljenje) 77,5 % (62/80 bolnic) in med cikli 4-6 (intravensko zdravljenje) 63,8 % (51/80 bolnic), predvsem zaradi večje pojavnosti lokalnih reakcij na mestu injiciranja (vse 1. ali 2. stopnje) med aplikacijo zdravila Phesgo. Pred prehodom (cikli 1-3) so bili deleži resnih neželenih dogodkov, neželenih dogodkov 3. stopnje in prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov nizki (< 6 %) in podobni deležem po prehodu (cikli 4-6).

O neželenih dogodkih 4. ali 5. stopnje niso poročali.

Starejši bolniki

V študiji FEDERICA v celoti niso opazili razlik v varnosti zdravila Phesgo pri bolnicah, starih ≥ 65 in < 65 let.

A v ključnih kliničnih preskušanjih pertuzumaba, v katerih so uporabljali intravenski pertuzumab v kombinaciji s trastuzumabom, so se zmanjšal apetit, anemija, zmanjšanje telesne mase, astenija, dizgevizija, periferna nevropatija, hipomagneziemija in driska pojavili z za ≥ 5 % večjo pojavnostjo med bolnicami, starimi ≥ 65 let ($n = 418$) kot med bolnicami, starimi < 65 let ($n = 2926$).

Iz kliničnih preskušanj je malo podatkov o bolnicah, starih > 75 let, ki so bile zdravljene z zdravilom Phesgo ali intravenskim pertuzumabom in trastuzumabom. Podatki iz obdobja po prihodu zdravila na trg ne kažejo razlik v varnosti pertuzumaba v kombinaciji s trastuzumabom pri bolnicah, starih ≥ 65 in < 65 let.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Največji preizkušeni odmerek zdravila Phesgo je 1200 mg pertuzumaba/600 mg trastuzumaba. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnice natančno spremljati glede znakov in simptomov neželenih učinkov in uvesti je treba ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), monoklonska protitelesa, oznaka ATC: L01XY02

Mehanizem delovanja

Zdravilo Phesgo vsebuje pertuzumab in trastuzumab, ki zagotavljata terapevtski učinek zdravila, in encim vorhialuronidazo alfa za povečanje disperzije in absorpcije koformuliranih snovi pri subkutani uporabi.

Pertuzumab in trastuzumab sta rekombinantni humanizirani IgG1 monoklonski protitelesi, usmerjeni na receptor 2 za humani epidermalni rastni faktor (HER2). Obe snovi se medsebojno nekompetitivno vežeta na različni poddomeni HER2 in imata komplementarna mehanizma za zavrtje HER2 signalizacije:

- Pertuzumab je specifično usmerjen na zunajcelično dimerizacijsko domeno (poddomeno II) HER2 in tako blokira od liganda odvisno heterodimerizacijo HER2 z drugimi člani družine HER, vključno z receptorjem za epidermalni rastni faktor (EGFR - *epidermal growth factor receptor*), HER3 in HER4. Posledica je, da pertuzumab zavre z ligandom sproženo znotrajcelično signaliziranje po dveh pomembnih signalizacijskih poteh, po mitogeno aktivirani proteinski (MAP) kinazi in po fosfoinozidni 3-kinazi (PI3K). Zavrtje teh signalnih poti lahko ustavi rast celic (zavrtje prve) in apoptozo (zavrtje druge).
- Trastuzumab se veže na poddomeno IV zunajcelične domene beljakovine HER2 in s tem zavre od liganda neodvisne, s HER2 posredovane signale za proliferacijo in preživetje v človeških tumorskih celicah, ki imajo prekomerno izražen HER2.

Poleg tega obe učinkovini posredujeta od protiteles odvisno celično posredovano citotoksičnost (ADCC – *antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*). *In vitro* ADCC pertuzumaba in trastuzumaba prednostno delujeta na rakave celice s prekomerno izraženostjo HER2 v primerjavi z rakavimi celicami, ki nimajo prekomerne izraženosti HER2.

Klinična učinkovitost in varnost

To poglavje predstavlja klinične izkušnje s fiksno kombinacijo odmerkov pertuzumaba in trastuzumaba v zdravilu Phesgo in z intravenskim pertuzumabom v kombinaciji s trastuzumabom pri bolnicah z zgodnjim in razsejanim rakom dojk s prekomerno izraženostjo HER2.

Klinične izkušnje z uporabo zdravila Phesgo pri bolnicah z zgodnjim HER2-pozitivnim rakom dojk

Klinične izkušnje z zdravilom Phesgo temeljijo na podatkih iz kliničnega preskušanja faze III (FEDERICA WO40324) in kliničnega preskušanja faze II (PHRANCESCA MO40628) pri bolnicah z zgodnjim rakom dojk s prekomerno izraženostjo HER2. V preskušanju, predstavljenem v nadaljevanju, so čezmerno izraženost HER2 ugotavljali v centralnem laboratoriju in je bila opredeljena z rezultatom 3+ po metodi IHC ali razmerjem amplifikacije $\geq 2,0$ po metodi ISH.

FEDERICA WO40324

FEDERICA je odprta, multicentrična, randomizirana študija, v katero je vključenih 500 bolnic z operabilnim ali lokalno napredovalim (vključno z vnetim) HER2-pozitivnim zgodnjim rakom dojk, z velikostjo tumorja > 2 cm ali pozitivnimi bezgavkami, ki so prejemale neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje. Bolnice so randomizirali na prejemanje 8 ciklov neoadjuvantne kemoterapije s sočasno uporabo 4 ciklov bodisi zdravila Phesgo bodisi intravenskega pertuzumaba in trastuzumaba od 5. do 8. cikla. Raziskovalci so za posamezne bolnice izbrali eno od naslednjih dveh neoadjuvantnih kemoterapij:

- 4 cikle doksorubicina (60 mg/m²) in ciklofosfamida (600 mg/m²) na 2 tedna in nato paklitaksel (80 mg/m²) vsak teden 12 tednov
- 4 cikle doksorubicina (60 mg/m²) in ciklofosfamida (600 mg/m²) na 3 tedne in nato 4 cikle docetaksel (75 mg/m² v prvem ciklu in potem 100 mg/m² v nadaljnjih ciklih po raziskovalčevi presoji) na 3 tedne

Po operaciji so bolnice nadaljevale zdravljenje z zdravilom Phesgo ali intravenskim pertuzumabom in trastuzumabom z istim režimom zdravljenja kot pred operacijo še dodatnih 14 ciklov do celokupnih 18 ciklov proti HER2 usmerjenega zdravljenja. Prejemale so tudi adjuvantno radioterapijo in endokrino zdravljenje v skladu z lokalno prakso. V času adjuvantnega zdravljenja je bila po raziskovalčevi presoji dovoljena zamenjava intravenskega trastuzumaba za subkutani trastuzumab. Proti HER2 usmerjeno zdravljenje je bilo uporabljeno vsake 3 tedne, kot prikazuje preglednica 3:

Preglednica 3. Odmerjanje in uporaba zdravila Phesgo, intravenskega pertuzumaba, intravenskega trastuzumaba in subkutanega trastuzumaba

Zdravilo	Uporaba	Odmerek	
		Polnilni	Vzdrževalni
Zdravilo Phesgo	subkutana injekcija	1200 mg/600 mg	600 mg/600 mg
Pertuzumab	intravenska infuzija	840 mg	420 mg
Trastuzumab	intravenska infuzija	8 mg/kg	6 mg/kg
Trastuzumab	subkutana injekcija	600 mg	

Študija FEDERICA je bila zasnovana z namenom dokazati neinferiornost pertuzumaba v zdravilu Phesgo v primerjavi z intravenskim pertuzumabom. Primarni opazovani dogodek je bil C_{trough} pertuzumaba v serumu v 7. ciklu (tj. pred odmerkom v 8. ciklu). Dodatni sekundarni opazovani dogodki so bili neinferiornost serumske C_{trough} trastuzumaba v 7. ciklu v zdravilu Phesgo v primerjavi z intravenskim trastuzumabom, učinkovitost (lokalno ocenjen celotni patološki popolni odziv [tpCR]) in varnost. Demografske značilnosti so bile med terapevtskima skupinama dobro uravnotežene in mediana starost bolnic v študiji, je bila 51 let. Večina bolnic je imela bolezen s pozitivnimi hormonskimi receptorji (61,2 %), bolezen s pozitivnimi bezgavkami (57,6 %) in so bile belke (65,8 %).

Za informacije o neinferiornosti izpostavljenosti pertuzumabu in trastuzumabu v zdravilu Phesgo glejte poglavje 5.2. Za varnostne značilnosti glejte poglavje 4.8.

Analiza sekundarnega opazovanega dogodka učinkovitosti, tpCR (ocenjenega lokalno), opredeljenega kot odsotnost invazivne bolezni v dojki in pazduhi (ypT0/is, ypN0), je prikazana v preglednici 4.

Preglednica 4. Povzetek celotnega patološkega popolnega odziva (tpCR)

	Zdravilo Phesgo (n = 248)	Intravenski pertuzumab + trastuzumab (n = 252)
tpCR (ypT0/is, ypN0)	148 (59,7 %)	150 (59,5 %)
Eksaktni 95-% IZ za delež tpCR ¹	(53,28; 65,84)	(53,18; 65,64)
Razlika v deležih tpCR (med skupino s subkutano in skupino z intravensko obliko)	0,15	
95 % IZ za razliko v deležu tpCR ²	-8,67 do 8,97	

¹ Interval zaupanja za binomski test z enim vzorcem z uporabo Pearson-Clopperjeve metode.

² Pri tem izračunu je bil uporabljen Hauck-Andersonov popravek za zveznost.

PHRANCESCA (MO40628)

V študiji MO40628 so proučevali varnost prehoda z intravenskega pertuzumaba in trastuzumaba na subkutano zdravilo Phesgo in obratno (glejte poglavje 4.8); primarni cilj je bila ocena preference bolnic za intravenski ali subkutani način aplikacije: 85 % bolnic je dalo prednost subkutanemu načinu aplikacije, 13,8 % intravenskemu načinu, 1,2 % bolnic pa je bilo vseeno). V to navzkrižno študijo z dvema skupinama je bilo vključenih 160 bolnic. 80 bolnic so randomizirali v skupino A (3 cikli intravenskega pertuzumaba in trastuzumaba, ki so jim sledili 3 cikli zdravila Phesgo) in 80 bolnic v skupino B (3 cikli zdravila Phesgo, ki so jim sledili 3 cikli intravenskega pertuzumaba in trastuzumaba). V času primarne analize je bila mediana izpostavljenost adjuvantnemu pertuzumabu in trastuzumabu (intravenski in subkutani način aplikacije) 11 ciklov (razpon: 6 do 15).

Klinične izkušnje z intravenskim pertuzumabom v kombinaciji s trastuzumabom pri HER2-pozitivnem raku dojk

Klinične izkušnje z intravenskim pertuzumabom v kombinaciji s trastuzumabom temeljijo na podatkih dveh randomiziranih preskušanj faze II pri zgodnjem raku dojk (enega kontroliranega) z neoadjuvantnim zdravljenjem, nerandomiziranega preskušanja faze II z neoadjuvantnim zdravljenjem, randomiziranega preskušanja faze III z adjuvantnim zdravljenjem ter randomiziranega preskušanja faze III in preskušanja faze II z eno samo skupino pri razsejanem raku dojk. V preskušanjih, predstavljenih v nadaljevanju, so čezmerno izraženost HER2 ugotavljali v centralnem laboratoriju in je bila opredeljena z rezultatom 3+ po metodi IHC ali razmerjem amplifikacije $\geq 2,0$ po metodi ISH.

Zgodnji rak dojk

Neoadjuvantno zdravljenje

V okviru neoadjuvantnega zdravljenja obravnavamo lokalno napredovali in vnetni rak dojk kot visoko tvegana, neodvisno od statusa hormonskih receptorjev. Pri oceni tveganja pri zgodnjem raku dojk je treba upoštevati velikost tumorja, stadij, status hormonskih receptorjev in zasevke v bezgavkah.

Indikacija za neoadjuvantno zdravljenje raka dojk temelji na dokazanem povečanju deleža patološkega popolnega odgovora in tredu k izboljšanju preživetja brez bolezni (DFS – *disease-free survival*), ki pa kljub temu ne določajo ali natančno merijo koristi glede na dolgoročne izide zdravljenja, kot sta celokupno preživetje (OS – *overall survival*) ali DFS.

NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE je multicentrično, multinacionalno, randomizirano, kontrolirano preskušanje faze II pertuzumaba pri 417 odraslih bolnicah z novoodkritim, zgodnjim, vnetnim ali lokalno napredovalim HER2-pozitivnim rakom dojk (T2–4d; primarni tumor > 2 cm v premeru), ki pred tem niso prejemale zdravljenja s trastuzumabom, kemoterapije ali radioterapije. Bolnice z zasevki, bilateralnim rakom

dojk, klinično pomembnimi dejavniki tveganja za srčno bolezen (glejte poglavje 4.4) ali LVEF < 55 % niso bile vključene. Večina bolnic je bila starih manj kot 65 let.

Bolnice so pred operacijo randomizirali v eno od naslednjih neoadjuvantnih shem (prejele so 4 cikle):

- trastuzumab in docetaksel,
- pertuzumab, trastuzumab in docetaksel,
- pertuzumab in trastuzumab,
- pertuzumab in docetaksel.

Randomizacija je bila stratificirana glede na tip raka dojk (operabilen, lokalno napredovali ali vnetni) in glede na pozitivnost estrogenskega receptorja (ER) ali progesteronskega receptorja (PgR).

Pertuzumab so dali intravensko v polnilnem odmerku 840 mg, nato pa v odmerku 420 mg vsake tri tedne. Trastuzumab so dali intravensko v polnilnem odmerku 8 mg/kg, nato pa po 6 mg/kg vsake tri tedne. Docetaksel so dali intravensko v polnilnem odmerku 75 mg/m², zatem pa 75 mg/m² ali 100 mg/m² (če ga je bolnica dobro prenašala) vsake 3 tedne. Po operaciji so vse bolnice prejele 3 cikle kombinacije 5-fluorouracila (600 mg/m²), epirubicina (90 mg/m²) in ciklofosfamida (600 mg/m²) (FEC) intravensko vsake tri tedne in trastuzumab intravensko vsake tri tedne do zaključka enoletnega zdravljenja. Bolnice, ki so pred operacijo prejemale le pertuzumab in trastuzumab, so po operaciji naknadno prejemale tako terapijo s FEC, kot tudi docetaksel.

Primarni končni cilj študije je bil delež patološkega popolnega odgovora (pCR) v dojki (ypT0/is). Sekundarni končni cilji učinkovitosti so bili delež kliničnega odgovora, delež operacij z ohranitvijo dojke (le T2–3 tumorji), DFS in preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – *progression-free survival*). Dodatni eksplorativni deleži pCR vključujejo status bezgavk (ypT0/isN0 in ypT0N0).

Vsi vključeni bolniki so bili ženskega spola, demografska struktura je bila dobro uravnotežena (mediana starost je bila 49–50 let, večina bolnic je bila belk (71 %)). Skupno je imelo 7 % bolnic vnetni rak dojk, 32 % lokalno napredovali rak dojk in 61 % operabilni rak dojk. Približno polovica bolnic v vsaki zdravljeni skupini je imela hormonsko odvisen karcinom (opredeljen s pozitivnimi ER in/ali PgR).

Rezultati o učinkovitosti so prikazani v preglednici 5. Statistično pomembno izboljšanje v deležu pCR (ypT0/is) je bilo opaženo pri bolnicah, ki so prejemale pertuzumab, trastuzumab in docetaksel, v primerjavi z bolnicami, ki so prejemale trastuzumab in docetaksel (45,8 % v primerjavi z 29,0 %, p vrednost = 0,0141). Rezultati so bili dosledni neodvisno od definicije pCR. Razlika v deležu pCR se bo verjetno odrazila v klinično pomembno razliko v dolgoročnih izidih; podprta je s pozitivnimi trendi v PFS (razmerje ogroženosti 0,69, 95-% interval zaupanja 0,34; 1,40) in DFS (razmerje ogroženosti 0,60; 95-% interval zaupanja 0,28; 1,27).

Tako deleži pCR kot korist pertuzumaba (pertuzumab in trastuzumab ter docetaksel v primerjavi z bolnicami, ki so prejemale trastuzumab in docetaksel) so bili nižji pri podskupini bolnic s hormonsko odvisnimi tumorji (razlika v pCR v dojki 6 %) v primerjavi z bolnicami s hormonsko neodvisnimi tumorji (razlika v pCR v dojki 26,4 %). Deleži pCR so bili podobni pri bolnicah z operabilno obliko in pri tistih z lokalno napredovalo boleznijo. Bolnic z vnetnim rakom dojk je bilo premalo za trdne zaključke, razen tega, da je bil delež pCR višji pri bolnicah, ki so prejemale pertuzumab, trastuzumab in docetaksel.

TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA je multicentrično, randomizirano, klinično preskušanje faze II pri 225 odraslih bolnicah s HER2-pozitivnim lokalno napredovalim, operabilnim ali vnetnim rakom dojk (T2–4d; primarni tumor > 2 cm v premeru), ki predhodno niso prejemale trastuzumaba, kemoterapije ali radioterapije. Bolnice z zasevki, bilateralnim rakom dojk in klinično pomembnimi dejavniki tveganja za srčno bolezen (glejte poglavje 4.4) ali LVEF < 55 % niso bile vključene. Večina bolnic je bila starih manj kot 65 let. Bolnice so pred operacijo randomizirali v eno od naslednjih treh neoadjuvantnih shem:

- 3 cikli sheme FEC, ki so ji sledili 3 cikli zdravljenja z docetakselom, oboje sočasno s pertuzumabom in trastuzumabom,
- 3 cikli samostojne sheme FEC, ki so ji sledili 3 cikli zdravljenja z docetakselom, sočasno s trastuzumabom in pertuzumabom,
- 6 ciklov sheme TCH v kombinaciji s pertuzumabom.

Randomizacija je bila stratificirana glede na tip raka dojk (operabilen, lokalno napredovali ali vnetni) in glede na pozitivnost ER in PR.

Pertuzumab so dali intravensko v polnilnem odmerku 840 mg, nato pa v odmerku 420 mg vsake tri tedne. Trastuzumab so dali intravensko v polnilnem odmerku 8 mg/kg, nato pa v odmerku 6 mg/kg vsake tri tedne. FEC (5-fluorouracil [500 mg/m²], epirubicin [100 mg/m²], ciklofosamid [600 mg/m²]) so dali intravensko vsake 3 tedne v treh ciklih. Docetaksel so dali v polnilnem odmerku 75 mg/m² v obliki intravenske infuzije vsake tri tedne z možnostjo povečanja na 100 mg/m² glede na mnenje raziskovalca, če je bolnica polnilni odmerek dobro prenesla. V skupini, zdravljeni s pertuzumabom v kombinaciji s shemo TCH, pa so docetaksel dali intravensko v odmerku 75 mg/m² (povečanje ni bilo dovoljeno) in karboplatin (AUC 6) intravensko vsake tri tedne. Po operaciji so vse bolnice prejemale trastuzumab do zaključka enoletnega zdravljenja.

Primarni končni cilj študije je bila srčna varnost med neoadjuvantnim obdobjem zdravljenja v študiji. Sekundarni končni cilji učinkovitosti so bili deleži pCR v dojk (ypT0/is), DFS in OS.

Vsi vključeni bolniki so bili ženskega spola, demografska struktura je bila dobro uravnotežena med skupinami (mediana starost je bila 49–50 let, večina bolnic je bila belk [77 %]). Skupno je imelo 6 % bolnic vnetni rak dojk, 25 % lokalno napredovali rak dojk in 69 % operabilni rak dojk. Približno polovica bolnic v vsaki zdravljeni skupini je imela prisotne ER in/ali PR v tumorjih.

V primerjavi z objavljenimi podatki za podobne sheme brez pertuzumaba so bili visoki deleži pCR opaženi v vseh treh zdravljenih skupinah (glejte Preglednico 5). Rezultati so bili dosledni neodvisno od uporabljene definicije pCR. Deleži pCR so bili nižji v podskupini bolnic s hormonsko odvisnimi tumorji (razpon 46,2 % do 50,0 %) v primerjavi z bolnicami s hormonsko neodvisnimi tumorji (razpon vrednosti 65,0 % do 83,8 %).

Deleži pCR so bili podobni pri bolnicah z operabilno obliko in lokalno napredovalo boleznijo. Bolnic z vnetnim rakom dojk je bilo premalo za trdne zaključke.

Preglednica 5. NEOSPHERE (WO20697) in TRYPHAENA (BO22280): Pregled učinkovitosti (populacija z namenom zdravljenja)

Parameter	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
	trastuzumab + docetaksel n = 107	pertuzumab + trastuzumab + docetaksel n = 107	pertuzumab + trastuzumab n = 107	pertuzumab + docetaksel n = 96	pertuzumab + trastuzumab + FEC→ pertuzumab + trastuzumab + docetaksel n = 73	FEC→ pertuzumab + trastuzumab + docetaksel n = 75	pertuzumab + TCH n = 77
Delež pCR v dojki (ypT0/is) n (%) [95-% IZ] ¹	31 (29,0 %) [20,6; 38,5]	49 (45,8 %) [36,1; 55,7]	18 (16,8 %) [10,3; 25,3]	23 (24,0 %) [15,8; 33,7]	45 (61,6 %) [49,5; 72,8]	43 (57,3 %) [45,4; 68,7]	51 (66,2 %) [54,6; 76,6]
Razlika v deležih ² pCR [95-% IZ] ³		+16,8 % [3,5; 30,1]	-12,2 % [-23,8; -0,5]	-21,8 % [-35,1; -8,5]	NP	NP	NP
p-vrednost (Simesova korekcija za test CMH) ⁴		0,0141 (vs. trastuzumab + docetaksel)	0,0198 (vs. trastuzumab + docetaksel)	0,0030 (vs. pertuzumab + trastuzumab + docetaksel)	NP	NP	NP
Delež pCR v dojki in bezgavki (ypT0/isN0) n (%) [95-% IZ]	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-% IZ]	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]
Klinični odgovor ⁵	79 (79,8 %)	89 (88,1 %)	69 (67,6 %)	65 (71,4 %)	67 (91,8 %)	71 (94,7 %)	69 (89,6 %)

FEC: 5-fluorouracil, epirubicin, ciklofosamid; TCH: docetaksel, karboplatin and trastuzumab, CMH: Cochran–Mantel–Haenszel, IZ: interval zaupanja

¹ 95-% interval zaupanja za binomsko porazdelitev z enim vzorcem po Pearson-Clopperjevi metodi.

² Zdravljenji pertuzumab + trastuzumab + docetaksel in pertuzumab + trastuzumab sta primerjani s trastuzumab + docetaksel, medtem ko je zdravljenje pertuzumab + docetaksel primerjano s pertuzumab + trastuzumab + docetaksel.

³ Približno 95-% interval zaupanja za razliko med deležema odgovora z uporabo Hauck-Andersonove metode.

⁴ Vrednost p iz Cochran-Mantel-Haenszelovega testa s Simesovo korekcijo za večkratne primerjave.

⁵ Klinični odgovor predstavlja bolnike z najboljšim celokupnim odgovorom CR ali PR med neoadjuvantnim obdobjem (v primarni prsni leziji).

BERENICE (WO29217)

BERENICE je nerandomizirano, odprto, multicentrično, mednarodno preskušanje faze II pri 401 bolniku s HER2-pozitivnim, lokalno napredovalim ali vnetnim rakom dojk v zgodnjem stadiju (s primarnimi tumorji > 2 cm v premeru ali pozitivnimi bezgavkami).

Študija BERENICE je vključevala dve vzporedni skupini bolnikov. Bolnike, za katere so menili, da so primerni za neoadjuvantno zdravljenje s trastuzumabom in kemoterapijo na osnovi antraciklinov/taksanov, so pred operacijo dodelili na prejemanje ene od naslednjih dveh spodaj navedenih shem:

- kohorta A: 4 cikli pogostih odmerkov doksorubicina in ciklofosfamida na dva tedna, ki so jim sledili 4 cikli pertuzumaba v kombinaciji s trastuzumabom in paklitakselom,
- kohorta B: 4 cikli FEC, ki so jim sledili 4 cikli pertuzumaba v kombinaciji s trastuzumabom in docetakselom.

Po operaciji so za dokončanje 1-letnega zdravljenja vsi bolniki vsake 3 tedne intravensko prejeli pertuzumab in trastuzumab.

Primarni cilj preskušanja BERENICE je kardiološka varnost med neoadjuvantnim obdobjem preskušanja. Primarni cilj kardiološke varnosti, t.j. incidenca LVD razreda III/IV po NYHA ali upad LVEF, je bila skladna z že znanimi podatki pri neoadjuvantnem zdravljenju (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Adjuvantno zdravljenje

V okviru adjuvantnega zdravljenja, ki temelji na podatkih iz študije APHINITY, so kot bolniki z zgodnjim rakom dojk z visokim tveganjem za ponovitve opredeljeni tisti z boleznijo s pozitivnimi bezgavkami ali negativnimi hormonskimi receptorji.

APHINITY (BO25126)

APHINITY je multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano preskušanje faze III pri 4804 bolnikih s HER2-pozitivnim zgodnjim rakom dojk, ki so jim primarni tumor kirurško odstranili pred randomizacijo. Bolnike so nato randomizirali na prejemanje pertuzumaba ali placeba v kombinaciji s trastuzumabom, danim adjuvantno, in kemoterapijo. Raziskovalci so za posamezne bolnike izbrali eno od naslednjih shem kemoterapije (na osnovi antraciklina ali brez):

- 3 ali 4 cikli FEC ali 5-fluorouracila, doksorubicina in ciklofosfamida (FAC) in nato 3 ali 4 cikli docetaksela ali 12 ciklov paklitaksela vsak teden,
- 4 cikli AC ali epirubicina in ciklofosfamida (EC) in nato 3 ali 4 cikli docetaksela ali 12 ciklov paklitaksela vsak teden,
- 6 ciklov docetaksela v kombinaciji s karboplatinom.

Pertuzumab in trastuzumab sta bila uporabljena intravensko (glejte poglavje 4.2) na 3 tedne z začetkom 1. dan prvega cikla, ki je vseboval taksan, in v skupnem trajanju 52 tednov (do 18 ciklov) ali do ponovitve bolezni, umika bolnikove privolitve ali neobvladljivih toksičnih učinkov. Uporabljene so bili standardni odmerki 5-fluorouracila, epirubicina, doksorubicina, ciklofosfamida, docetaksela, paklitaksela in karboplatina. Po dokončanju kemoterapije so bolniki prejeli obsevanje in/ali hormonsko zdravljenje v skladu z lokalnim kliničnim standardom.

Primarni opazovani dogodek v študiji je bilo preživetje brez invazivne bolezni (IDFS – *invasive disease-free survival*); IDFS je bilo opredeljeno kot čas od randomizacije do prvega pojava istostranske lokalne ali regionalne ponovitve invazivnega raka dojk, ponovitve v oddaljenih organih, invazivnega raka dojk na nasprotni strani ali smrti zaradi kakršnega koli vzroka. Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so bili IDFS (vključno z drugim primarnim rakom, ki ni bil rak dojk), OS, DFS,

interval brez ponovitve (RFI) in interval brez ponovitve v oddaljenih organih (DRFI – *distant recurrence-free interval*).

Demografske značilnosti so bile med terapevtskima skupinama dobro uravnane. Mediana starost je bila 51 let in več kot 99 % obolelih je bilo žensk. Večina bolnikov je imela bolezen s pozitivnimi bezgavkami (63 %) in/ali pozitivnimi hormonskimi receptorji (64 %) ter so bili belci (71 %).

Po spremljanju, ki je mediano trajalo 45,4 meseca, je študija APHINITY pokazala 19-odstotno zmanjšanje (razmerje ogroženosti 0,81; 95-% interval zaupanja 0,66; 1,00; p-vrednost 0,0446) tveganja za ponovitev ali smrt pri bolnikih, randomiziranih na pertuzumab, v primerjavi z bolniki, randomiziranimi na placebo.

Rezultati učinkovitosti iz preskušanja APHINITY so povzeti v preglednici 6 in na sliki 1.

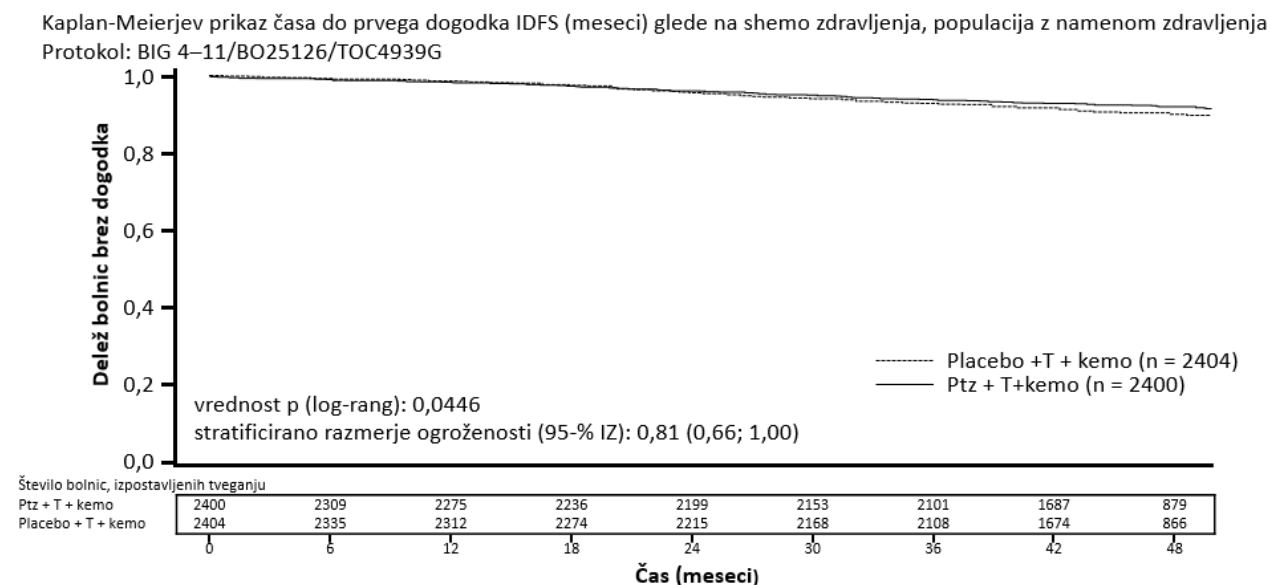
Preglednica 6. Celokupna učinkovitost: populacija z namenom zdravljenja (ITT)

	pertuzumab + trastuzumab + kemoterapija n = 2400	Placebo + trastuzumab + kemoterapija n = 2404
Primarni opazovani dogodek		
Preživetje brez invazivne bolezni (IDFS)		
Število (%) bolnikov z dogodkom	171 (7,1 %)	210 (8,7 %)
HR [95-% IZ]	0,81 [0,66; 1,00]	
Vrednost p (log-rang test, stratificirani ¹)	0,0446	
3-letni delež brez dogodkov ² [95-% IZ]	94,1 [93,1; 95,0]	93,2 [92,2; 94,3]
Sekundarni opazovani dogodki¹		
IDFS vključno z drugim primarnim rakom, ki ni bil rak dojke		
Število (%) bolnikov z dogodkom	189 (7,9 %)	230 (9,6 %)
HR [95-% IZ]	0,82 [0,68; 0,99]	
Vrednost p (log-rang test, stratificirani ¹)	0,0430	
3-letni delež brez dogodkov ² [95-% IZ]	93,5 [92,5; 94,5]	92,5 [91,4; 93,6]
Preživetje brez bolezni (DFS)		
Število (%) bolnikov z dogodkom	192 (8,0 %)	236 (9,8 %)
HR [95-% IZ]	0,81 [0,67; 0,98]	
Vrednost p (log-rang test, stratificirani ¹)	0,0327	
3-letni delež brez dogodkov ² [95-% IZ]	93,4 [92,4; 94,4]	92,3 [91,2; 93,4]
Celokupno preživetje (OS)⁴		
Število (%) bolnikov z dogodkom	80 (3,3 %)	89 (3,7 %)
HR [95-% IZ]	0,89 [0,66; 1,21]	
Vrednost p (log-rang test, stratificirani ¹)	0,4673	
3-letni delež brez dogodkov ² [95-% IZ]	97,7 [97,0; 98,3]	97,7 [97,1; 98,3]

Legenda okrajšav (preglednica 6): HR = razmerje ogroženosti, IZ = interval zaupanja.

1. Vse analize so bile stratificirane po stanju bezgavk, verziji protokola, stanju centralnih hormonskih receptorjev in shemi adjuvantne kemoterapije.
2. 3-letni delež brez dogodkov je dobljen iz Kaplan-Meierjevih ocen.
3. Podatki prve vmesne analize.

Slika 1. Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez invazivne bolezni



IDFS = preživetje brez invazivne bolezni; IZ = interval zaupanja; Ptz = pertuzumab; T = trastuzumab

Ocena IDFS je bila po 4-letih 92,3 % v skupini s pertuzumabom in 90,6 % v skupini s placebom. V času ocene je spremljanje trajalo mediano 45,4 meseca.

Rezultati analize podskupin

V času primarne analize so bile koristi pertuzumaba bolj očitne pri bolnikih iz določenih skupin z visokim tveganjem, zlasti pri bolnikih, ki so imeli bolezen s pozitivnimi bezgavkami ali negativnimi hormonskimi receptorji (glejte preglednico 7).

Preglednica 7. Rezultati učinkovitosti po podskupinah glede na stanje bezgavk in stanje hormonskih receptorjev¹

Populacija	Število dogodkov IDFS / Skupaj n (%)		Nestratificirano razmerje ogroženosti (95-% IZ)
	pertuzumab + trastuzumab + kemoterapija	Placebo + trastuzumab + kemoterapija	
Stanje bezgavk			
pozitivno	139/1503 (9,2 %)	181/1502 (12,1 %)	0,77 (0,62; 0,96)
negativno	32/897 (3,6 %)	29/902 (3,2 %)	1,13 (0,68; 1,86)
Stanje hormonskih receptorjev			
negativno	71/864 (8,2 %)	91/858 (10,6 %)	0,76 (0,56; 1,04)
pozitivno	100/1536 (6,5 %)	119/1546 (7,7 %)	0,86 (0,66; 1,13)

¹ Analize vnaprej opredeljenih podskupin brez prilagoditve za večkratne primerjave; rezultati se zato štejejo kot opisni.

Ocenjeni delež IDFS je bil v podskupini s pozitivnimi bezgavkami po 3 letih pri bolnikih, ki so prejeli pertuzumab, 92,0 %, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 90,2 %. Po 4 letih je bil ta delež v podskupini s pozitivnimi bezgavkami pri bolnikih, ki so prejeli pertuzumab, 89,9 %, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 86,7 %. V podskupini z negativnimi bezgavkami je bil ocenjeni delež IDFS po 3 letih pri bolnikih, ki so prejeli pertuzumab, 97,5 %, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 98,4 %. Po 4 letih je bil ta delež pri bolnikih v podskupini z negativnimi bezgavkami, ki so

prejemali pertuzumab, 96,2 %, pri bolnikih, ki so prejemali placebo, pa 96,7 %. V podskupini z negativnimi hormonskimi receptorji je bil ocenjeni delež IDFS po 3 letih pri bolnikih, ki so prejemali pertuzumab, 92,8 %, pri bolnikih, ki so prejemali placebo, pa 91,2 %. Po 4 letih je bil ta delež pri bolnikih v podskupini z negativnimi hormonskimi receptorji, ki so prejemali pertuzumab, 91,0 %, pri bolnikih, ki so prejemali placebo, pa 88,7 %. V podskupini s pozitivnimi hormonskimi receptorji je bil ocenjeni delež IDFS po 3 letih pri bolnikih, ki so prejemali pertuzumab, 94,8 %, pri bolnikih, ki so prejemali placebo, pa 94,4 %. Po 4 letih je bil ta delež pri bolnikih v podskupini s pozitivnimi hormonskimi receptorji, ki so prejemali pertuzumab, 93,0 %, pri bolnikih, ki so prejemali placebo, pa 91,6 %.

Samoocena bolnikov

Sekundarni opazovani dogodki so obsegali oceno splošnega zdravstvenega stanja, družbene in družinske vloge, telesne zmožnosti ter simptomov zdravljenja z uporabo vprašalnikov EORTC QLQ-C30 in EORTC QLQ-BR23, ki so jih izpolnjevali bolniki. V analizah rezultatov samoocene bolnikov je kot klinično pomembna veljala razlika 10 točk.

Ocene telesne zmožnosti, splošnega zdravstvenega stanja in driske so se v obeh terapevtskih skupinah med kemoterapijo klinično pomembno spremenile. Za telesno zmogljivost je bilo takrat povprečno zmanjšanje od izhodišča - 10,7 (95-% IZ - 11,4; - 10,0) v skupini s pertuzumabom in - 10,6 (95-% IZ - 11,4; - 9,9) v skupini s placebom ter za splošno zdravstveno stanje - 11,2 (95-% IZ - 12,2; - 10,2) v skupini s pertuzumabom in - 10,2 (95-% IZ - 11,1; - 9,2) v skupini s placebom. Ocena simptomov driske se je v skupini s pertuzumabom povečala na + 22,3 (95-% IZ 21,0; 23,6) in v skupini s placebom na + 9,2 (95-% IZ 8,2; 10,2).

Zatem sta se oceni telesne zmogljivosti in splošnega zdravstvenega stanja med ciljnim zdravljenjem v obeh skupinah vrnila na izhodiščno raven. Simptomi driske so se v skupini s pertuzumabom po anti-HER2 zdravljenju vrnila na izhodiščne. Dodatek pertuzumaba kombinaciji trastuzumaba in kemoterapije med potekom študije ni vplival na družbeno in družinsko vlogo bolnikov.

Razsejani rak dojk

Pertuzumab v kombinaciji s trastuzumabom in docetakselom

CLEOPATRA (WO20698) je multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana klinična študija faze III, v katero je bilo vključenih 808 bolnikov s HER2 pozitivnim razsejanim rakom dojk ali z lokalno neoperabilno ponovitvijo raka dojk. Bolniki s klinično pomembnimi tveganji za razvoj srčnega obolenja niso bili vključeni (glejte poglavje 4.4). Ker v preskušanje niso bili vključeni bolniki z zasevki v možganih, ni na voljo podatkov o tem, kako pertuzumab deluje nanje. Pri bolnikih z neoperabilno lokalno ponovitvijo bolezni je na voljo le zelo malo podatkov. Bolnike so randomizirali v razmerju 1 : 1 v skupino, ki je prejemala kombinacijo placeba + trastuzumaba + docetaksela in skupino, ki je prejemala kombinacijo pertuzumab + trastuzumab + docetaksel.

Pertuzumab in trastuzumab so dajali v standardnih odmerkih po 3-tedenski shemi. Bolniki so pertuzumab in trastuzumab prejemali do napredovanja bolezni, umika soglasja ali pojava neobvladljivih toksičnih učinkov. Docetaksel je bil dan v začetnem odmerku 75 mg/m² v intravenski infuziji vsake 3 tedne vsaj 6 ciklov. Odmerek docetaksela se je po presoji raziskovalca lahko povečal na 100 mg/m², če je bolnik začetni odmerek dobro prenesel.

Primarni cilj raziskave je bil preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – *progression-free survival*), kot so ga ocenili neodvisni ocenjevalci (IRF – *independent review facility*). Opredeljen je bil kot čas od datuma randomizacije do datuma napredovanja bolezni ali do smrti (zaradi kakršnega koli vzroka), če je bolnik umrl v 18 tednih po zadnjem ovrednotenju tumorja. Sekundarni cilji učinkovitosti so bili celokupno preživetje (OS – *overall survival*), PFS (ocenjeno s strani raziskovalca), delež objektivnega odgovora (ORR – *objective response rate*), trajanje odgovora in čas do napredovanja simptomov glede na Vprašalnik o kakovosti življenja FACT B.

Približno polovica bolnikov v vsaki od obeh terapevtskih skupin je imela hormonsko odvisen karcinom (opredeljen s pozitivnimi ER in/ali PgR) in približno polovica bolnikov v vsaki od obeh terapevtskih skupin je predhodno prejela adjuvantno ali neoadjuvantno zdravljenje. Večina teh bolnikov je predhodno prejela zdravljenje z antraciklini, 11 % vseh bolnikov pa je predhodno prejela trastuzumab. Skupno 43 % bolnikov iz obeh skupin je bilo predhodno zdravljenih z obsevanjem. Mediana LVEF bolnikov pred začetkom zdravljenja je bila 65,0 % (razpon 50–88 % v obeh skupinah).

Rezultati učinkovitosti študije CLEOPATRA so povzeti v preglednici 8. Statistično značilno izboljšanje PFS po oceni IRF je bilo dokazano v skupini, zdravljeni s pertuzumabom, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. Rezultati PFS po raziskovalčevi oceni so bili podobni oceni PFS s strani IRF.

Preglednica 8. Povzetek učinkovitosti iz študije CLEOPATRA

Parameter	Placebo + trastuzumab + docetaxel n = 406	pertuzumab + trastuzumab + docetaxel n = 402	razmerje ogroženosti (HR) (95-% interval zaupanja)	p-vrednost
Preživetje brez napredovanja bolezni (neodvisen pregled) – primarni končni cilj*				
Št. bolnikov z dogodkom Mediana (meseči)	242 (59 %) 12,4	191 (47,5 %) 18,5	0,62 [0,51; 0,75]	< 0,0001
Celokupno preživetje – sekundarni končni cilj**				
Št. bolnikov z dogodkom Mediana (meseči)	221 (54,4 %) 40,8	168 (41,8 %) 56,5	0,68 [0,56, 0,84]	0,0002
Delež objektivnega odgovora (ORR)^ – sekundarni končni cilj				
Št. bolnikov z merljivo boleznijo Odzivni***	336 233 (69,3 %)	343 275 (80,2 %)	Razlika v deležu objektivnega odgovora:	0,0011
95-% interval zaupanja za ORR	[64,1; 74,2]	[75,6; 84,3]	10,8 %	
Popolni odgovor (CR)	14 (4,2 %)	19 (5,5 %)	[4,2; 17,5]	
Delni odgovor (PR)	219 (65,2 %)	256 (74,6 %)		
Stabilna bolezen (SD)	70 (20,8 %)	50 (14,6 %)		
Napredovanje bolezni (PD)	28 (8,3 %)	13 (3,8 %)		
Trajanje odgovora †^				
n =	233	275		
Mediana (tedni)	54,1	87,6		
95-% interval zaupanja za mediano	[46, 64]	[71, 106]		

* Primarna analiza preživetja brez napredovanja bolezni; podatki zajeti do 13. maja 2011.

** Dogodkovno vodena končna analiza celokupnega preživetja; podatki zajeti do 11. februarja 2014.

*** Bolniki z najboljšim celokupnim odgovorom ali potrjenim CR ali PR po RECIST.

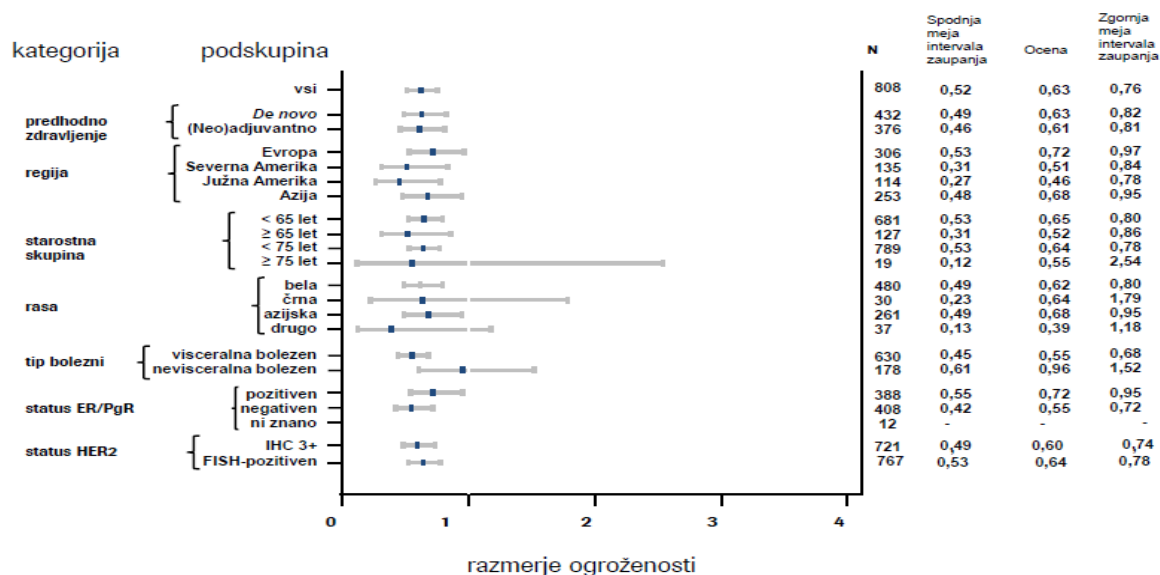
† Ocenjeno pri bolnikih z najboljšim celokupnim odgovorom CR ali PR.

^ Delež objektivnega odgovora in trajanje odgovora temeljita na oceni tumorja po IRF.

Ugotovili so skladnost rezultatov po vnaprej opredeljenih podskupinah bolnikov, vključno s podskupinami glede na stratifikacijske dejavnike: geografsko območje, predhodno

adjuvantno/neoadjuvantno zdravljenje ali *de novo* razsejani rak dojk (glejte sliko 2). *Post hoc* eksplorativna analiza podatkov je pokazala, da je bilo razmerje ogroženosti za PFS po oceni IRF pri bolnikih, ki so predhodno prejeli trastuzumab (n = 88) 0,62 (95-% interval zaupanja 0,35; 1,07); pri bolnikih, ki so predhodno prejeli terapijo brez trastuzumaba (n = 288), pa je bilo razmerje ogroženosti 0,60 (95-% interval zaupanja 0,43; 0,83).

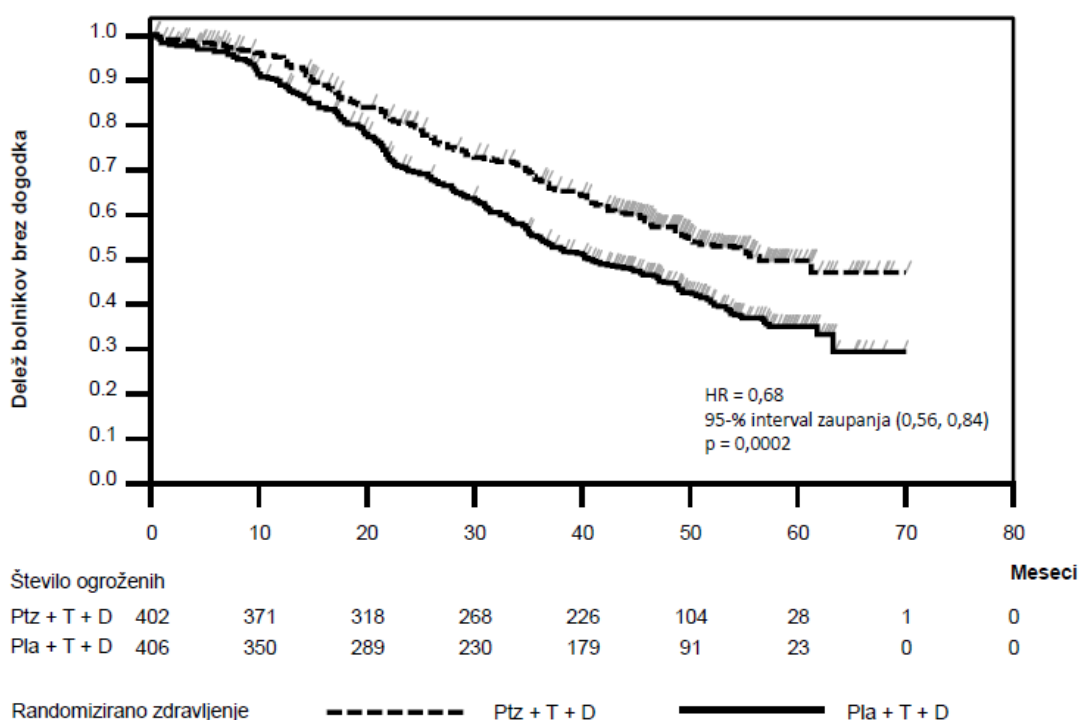
Slika 2. IRF-ova ocena preživetja brez napredovanja bolezni po podskupinah bolnikov



Dogodkovno vodena končna analiza celokupnega preživetja je bila izvedena, ko je umrlo 389 bolnikov (221 v skupini, ki je prejela placebo, in 168 v skupini, ki je prejela pertuzumab). Statistično značilna dobit za celokupno preživetje v korist skupine, ki je prejela pertuzumab, predhodno opažena pri vmesni analizi celokupnega preživetja (izvedeni eno leto po primarni analizi), se je ohranila (razmerje ogroženosti = 0,68; p = 0,0002, test log-rang). Mediani čas do smrti je bil 40,8 meseca v skupini, ki je prejela placebo, in 56,5 meseca v skupini, ki je prejela pertuzumab (glejte preglednico 8, sliko 3).

Opisna analiza celokupnega preživetja, ki je bila izvedena ob koncu študije, ko je umrlo 515 bolnikov (280 v skupini, ki je prejela placebo, in 235 v skupini, ki je prejela pertuzumab), je pokazala, da se je po medianem spremljanju 99 mesecev statistično značilna dobit za celokupno preživetje v korist skupine, ki je prejela pertuzumab, ohranila skozi čas (razmerje ogroženosti = 0,69; p < 0,0001, test log-rang; mediani čas do smrti je bil 40,8 meseca [skupina, ki je prejela placebo] v primerjavi s 57,1 meseca [skupina, ki je prejela pertuzumab]). Ključni oceni preživetja pri 8 letih sta bili 37 % v skupini, ki je prejela pertuzumab, in 23 % v skupini, ki je prejela placebo.

Slika 3. Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja (dogodkovno vodena analiza)



HR = razmerje ogroženosti; Pla = placebo; Ptz = pertuzumab; T = trastuzumab; D = docetaksel

Med terapevtskima skupinama niso ugotovili statistično značilnih razlik v z zdravjem povezani kakovosti življenja, ocenjeni s FACT-B TOI-PFB.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Phesgo za vse podskupine pediatrične populacije pri raku dojk (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetični rezultati za primarni opazovani dogodek – C_{trough} pertuzumaba v 7. ciklu (tj. pred odmerkom v 8. ciklu) – so pokazali neinferiornost pertuzumaba v zdravilu Phesgo (geometrična sredina 88,7 mcg/ml) v primerjavi z intravenskim pertuzumabom (geometrična sredina 72,4 mcg/ml); razmerje geometričnih sredin je bilo 1,22 (90-% IZ: 1,14-1,31). Spodnja meja dvostranskega 90-odstotnega intervala zaupanja za razmerje geometričnih sredin pertuzumaba v zdravilu Phesgo in intravenskega pertuzumaba je bila 1,14 in s tem večja od vnaprej določene meje 0,8.

Farmakokinetični rezultati za sekundarni opazovani dogodek – C_{trough} trastuzumaba v 7. ciklu (tj. pred odmerkom v 8. ciklu) – so pokazali neinferiornost trastuzumaba v zdravilu Phesgo (geometrična sredina 57,5 mcg/ml) v primerjavi z intravenskim trastuzumabom (geometrična sredina 43,2 mcg/ml); razmerje geometričnih sredin je bilo 1,33 (90-% IZ: 1,24-1,43).

Absorpcija

Mediana največja serumska koncentracija (C_{max}) pertuzumaba v zdravilu Phesgo je bila 157 mcg/ml in čas do največje koncentracije (T_{max}) je bil 3,82 dneva. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je bila absolutna biološka uporabnost 0,712 in hitrost absorpcije prvega reda (K_a) je 0,348 (1/dan).

Mediana C_{max} trastuzumaba v zdravilu Phesgo je bila 114 mcg/ml, T_{max} pa je bil 3,84 dneva. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je bila absolutna biološka uporabnost 0,771 in K_a je 0,404 (1/dan).

Porazdelitev

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je volumen porazdelitve osrednjega prostora (V_c) pertuzumaba v zdravilu Phesgo pri tipičnem bolniku 2,77 litra.

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je V_c subkutanega trastuzumaba pri tipičnem bolniku 2,91 litra.

Biotransformacija

Presnove zdravila Phesgo niso neposredno raziskali. Protitelesa se v glavnem odstranijo s katabolizmom.

Izločanje

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je očistek pertuzumaba v zdravilu Phesgo 0,163 l/dan in eliminacijski razpolovni čas ($t_{1/2}$) približno 24,3 dneva.

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je očistek trastuzumaba v zdravilu Phesgo 0,111 l/dan. Ocenjujejo, da trastuzumab pri vsaj 95 % bolnikov doseže koncentracijo, ki je 7 mesecev po zadnjem odmerku < 1 mcg/ml (približno 3 % populacijsko predvidene $C_{min,ss}$ ali približno 97-% izpiranje).

Starejši bolniki

Študij farmakokinetike zdravila Phesgo pri starejših bolnikih niso izvedli.

Populacijske farmakokinetične analize pertuzumaba v zdravilu Phesgo in intravenskega pertuzumaba niso pokazale, da bi starost pomembno vplivala na farmakokinetiko pertuzumaba.

Populacijske farmakokinetične analize subkutanega in intravenskega trastuzumaba so pokazale, da starost ne vpliva na odstranjevanje trastuzumaba.

Okvara ledvic

Študij za proučitev farmakokinetike zdravila Phesgo pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli.

Populacijske farmakokinetične analize pertuzumaba v zdravilu Phesgo in intravenskega pertuzumaba so pokazale, da okvara ledvic ne vpliva na izpostavljenost pertuzumabu, vendar pa je bilo v populacijske farmakokinetične analize vključenih le malo podatkov o bolnikih s hudo okvaro ledvic.

Populacijska farmakokinetična analiza subkutanega in intravenskega trastuzumaba je pokazala, da okvara ledvic ne vpliva na odstranjevanje trastuzumaba.

Okvara jeter

Formalnih farmakokinetičnih študij pri bolnicah z okvaro jeter niso izvedli. Populacijske farmakokinetične analize pertuzumaba v zdravilu Phesgo so pokazale, da blaga okvara jeter ne vpliva na izpostavljenost pertuzumabu. Vendar je bilo v populacijske farmakokinetične analize vključenih le malo podatkov bolnikov z blago okvaro jeter. Molekule IgG1, kot sta pertuzumab in trastuzumab, razgrajujejo široko porazdeljeni proteolitični encimi, ki niso omejeni na jetrno tkivo. Zato je malo verjetno, da bi spremembe v delovanju jeter vplivale na izločanje pertuzumaba in trastuzumaba.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Namenskih študij s kombinacijo subkutanega pertuzumaba, trastuzumaba in vorhialuronidaze alfa niso izvedli.

Pertuzumab

Pri živalih niso izvedli specifičnih študij za oceno vpliva pertuzumaba na plodnost. Končnih zaključkov glede neželenih učinkov na reproduktivne organe samcev na podlagi toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri opicah cynomolgus, ni mogoče podati.

Toksikološke študije o sposobnosti razmnoževanja so bile opravljene pri brejih opicah cynomolgus (19. do 50. gestacijski dan (GD)) z začetnimi odmerki od 30 do 150 mg/kg in vzdrževalnimi odmerki na dva tedna 10 do 100 mg/kg. S temi odmerki so dosegli klinično pomembno izpostavljenost, ki je bila 2,5 do 20-krat večja kot pri priporočenem subkutanem odmerku za ljudi (na osnovi C_{max}). Intravenska uporaba pertuzumaba od 19. do 50. gestacijskega dne (GD, obdobje organogeneze) je bila embriotoksična; embriofetalne smrti so se povečevale od odmerka odvisno od GD 25 do GD 70. Incidence izgube zarodka so bile 33 % pri brejih samicah, ki so na dva tedna dobivale odmerek pertuzumaba 10 mg/kg, 50 % pri brejih samicah, ki so na dva tedna dobivale odmerek pertuzumaba 30 mg/kg in 85 % pri brejih samicah, ki so na dva tedna dobivale odmerek pertuzumaba 100 mg/kg (4- do 35-krat večja kot pri priporočenem odmerku za ljudi, na osnovi C_{max}). Pri vseh skupinah odmerkov pertuzumaba so na GD 100 opravili carski rez in ugotovili oligohidramnijo, zmanjšano relativno maso ledvic in pljuč ter mikroskopski dokaz ledvične hipoplazije, skladne z zapoznelim razvojem ledvic. Dodatno so skladno z motnjami v rasti zarodka, sekundarno oligohidramnijo, opazili tudi pljučno hipoplazijo (1 od 6 pri skupini z 30 mg/kg in 1 od 2 pri skupini z 100 mg/kg), okvaro ventrikularnega septuma (1 od 6 pri skupini z 30 mg/kg), tanko steno prekata (1 od 2 pri skupini z 100 mg/kg) in manjše skeletne okvare (eksterne 3 od 6 pri 30 mg/kg). O izpostavljenosti pertuzumabu so poročali pri mladičih vseh zdravljenih skupin, v razponu od 29- do 40 % vrednosti v serumu samic pri GD 100.

Opice Cynomolgus (vežoča živalska vrsta) so subkutani pertuzumab (250 mg/kg/teden 4 tedne) in intravenski pertuzumab (do 150 mg/kg tedensko do 26 tednov) dobro prenašale, razen pojava driske. Ob intravenskih odmerkih pertuzumaba 15 mg/kg in več so ugotovili z zdravilom povezano drisko, ki je bila intermitentna in blaga. V podskupini opic je kronična uporaba (26 tedenskih odmerkov) povzročila epizode hude sekretorne driske. Drisko so obvladali (z izjemo evtanazije ene živali, 50 mg/kg/odmerek) s podporno oskrbo, vključno z intravenskim nadomeščanjem tekočine.

Trastuzumab

Reprodukcijske študije so izvedli pri opicah Cynomolgus z intravensko uporabo v odmerkih do 16-kratnika vzdrževalnega odmerka trastuzumaba za človeka v zdravilu Phesgo (600-mg oblika). Te študije niso pokazale znakov okvare plodnosti ali škodljivih vplivov na plod. Med obdobjem zgodnjega (20. do 50. dan gestacije) in poznega (120. do 150. dan gestacije) razvoja ploda so opazili prehajanje trastuzumaba skozi placento.

V študijah teratogenosti, ženske plodnosti ali pozne gestacijske toksičnosti/placentnega prehoda, ki so trajale do šest mesecev, niso ugotovili akutne ali z večkratnim odmerjanjem povezane toksičnosti. Trastuzumab ni genotoksičen. Študija trehaloze, glavne pomožne snovi, ni pokazala nobene toksičnosti.

Za ugotovitev kancerogenega potenciala trastuzumaba ali učinkov na plodnost pri moških niso opravili nobenih dolgotrajnih študij na živalih.

V študiji pri doječih opicah Cynomolgus so intravensko uporabili odmerke trastuzumaba, ki so bili do 16-kratnik vzdrževalnega odmerka 600 mg trastuzumaba za človeka v zdravilu Phesgo. Študija je pokazala, da se trastuzumab po skotitvi izloča v mleku. Izpostavljenost trastuzumabu *in utero* in

prisotnost trastuzumaba v serumu opičjih mladičev nista bili povezani z neželenimi učinki na njihovo rast ali razvoj od rojstva do 1 meseca starosti.

Hialuronidaza

Hialuronidaza je prisotna v večini tkiv v telesu. Predklinični podatki o rekombinantni humani hialuronidazi ne kažejo posebnega tveganja za ljudi na osnovi konvencionalnih študij toksičnosti ponavljajočih se odmerkov, vključno z varnostnimi farmakološkimi opazovanimi dogodki. Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja z vorhialuronidazo alfa so pokazale embriofetalno toksičnost pri miših pri visoki sistemski izpostavljenosti brez teratogenega potenciala.

S subkutano obliko trastuzumaba so opravili študijo z enim odmerkom pri zajcih in 13-tedensko študijo toksičnosti z večkratnim odmerjanjem pri opicah *Cynomolgus*. Namen študije pri zajcih je bil specifično proučiti aspekte lokalnega prenašanja. Študija, ki je trajala 13 tednov, pa je bila opravljena, da bi potrdili, da sprememba poti aplikacije in uporaba pomožne snovi vorhialuronidaze alfa ni imela vpliva na varnostne lastnosti trastuzumaba. Subkutano obliko trastuzumaba so lokalno in sistemsko dobro prenašali.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

vorhialuronidaza alfa
L-histidin
L-histidinijev klorid monohidrat
 α,α -trehaloza dihidrat
saharoza
L-metionin
polisorbat 20 (E 432)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo Phesgo je za uporabo pripravljena raztopina, ki je ne smemo mešati ali redčiti z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev

Potem ko zdravilo preide iz vial v injekcijsko brizgo, je fizikalno in kemijsko stabilno 28 dni pri temperaturi od 2 °C do 8 °C in zaščiteno pred svetlobo ter 24 ur (skupni čas v viali in injekcijski brizgi) pri sobni temperaturi (največ 30 °C) v razpršeni dnevni svetlobi.

Zdravilo Phesgo ne vsebuje konzervansov, zato ga je z mikrobiološkega stališča treba uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik; običajno ne presegajo 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je priprava injekcijske brizge potekala v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja odprtega zdravila glejte poglavji 6.3 in 6.6.

6.6 Vrsta ovojnine in vsebina

Phesgo 600 mg/600 mg raztopina za injiciranje

Pakiranje z eno 15-ml vialo iz borosilikatnega stekla tipa I, zaprto z gumijastim zamaškom, laminiranim s fluorosmolo; viala vsebuje 10 ml raztopine s 600 mg pertuzumaba in 600 mg trastuzumaba.

Zamašek je zapečaten z aluminijem in prekrit z oranžno plastično snemno zaporko.

Phesgo 1200 mg/600 mg raztopina za injiciranje

Pakiranje z eno 20-ml vialo iz borosilikatnega stekla tipa I, zaprto z gumijastim zamaškom, laminiranim s fluorosmolo; viala vsebuje 15 ml raztopine s 1200 mg pertuzumaba in 600 mg trastuzumaba.

Zamašek je zapečaten z aluminijem in prekrit z zeleno plastično snemno zaporko.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Phesgo je treba pred uporabo vizualno pregledati, saj ne sme vsebovati delcev ali biti obarvano. Če opazite delce ali spremenjeno barvo, vialo zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi za odstranjevanje.

Viale ne stresajte.

Za prenos raztopine zdravila Phesgo iz viale in njegovo subkutano injiciranje so potrebne injekcijska brizga, igla za prenos in igla za injiciranje. Zdravilo Phesgo je mogoče injicirati s hipodermičnimi injekcijskimi iglami od 25G do 27G in dolžine od 10 mm (3/8") do 16 mm (5/8"). Zdravilo Phesgo je kompatibilno z nerjavnim jeklom, polipropilenom, polikarbonatom, polietilenom, poliuretanom, polivinilkloridom in fluoriranim etilenpolipropilenom.

Zdravilo Phesgo ne vsebuje antimikrobnih konzervansov, zato ga je z mikrobiološkega stališča treba uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, mora priprava potekati v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih. Po prenosu raztopine v brizgo je iglo za prenos priporočljivo nadomestiti s pokrovčkom za zapiranje igle, da bi tako preprečili izsušitev raztopine v brizgi in poslabšanje kakovosti zdravila. Brizgo označite s snemno nalepko. Hipodermično injekcijsko iglo je treba namestiti na brizgo tik pred uporabo, po prilagoditvi količine do 15 ml, če je uporabljeno zdravilo Phesgo 1200 mg/600 mg, ali do 10 ml, če je uporabljeno zdravilo Phesgo 600 mg/600 mg.

Zdravilo Phesgo je namenjeno samo za enkratno uporabo. Neparabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. december 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

Pertuzumab

Genentech, Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA 95688-9431
Združene države Amerike

Trastuzumab

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Nemčija

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

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Phesgo 600 mg/600 mg raztopina za injiciranje

pertuzumab/trastuzumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 600 mg pertuzumaba in 600 mg trastuzumaba v 10 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

vorhialuronidaza alfa

L-histidin

L-histidinijev klorid monohidrat

α,α -trehaloza dihidrat

saharoza

polisorbat 20

L-metionin

voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

600 mg/600 mg v 10 ml

1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

samo za subkutano uporabo

Ne stresajte

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku

Ne zamrzujte

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1497/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Phesgo 600 mg/600 mg raztopina za injiciranje

pertuzumab/trastuzumab

samo za subkutano uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

samo za subkutano uporabo

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

600 mg/600 mg v 10 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Phesgo 1200 mg/600 mg raztopina za injiciranje

pertuzumab/trastuzumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 1200 mg pertuzumaba in 600 mg trastuzumaba v 15 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

vorhialuronidaza alfa

L-histidin

L-histidinijev klorid monohidrat

 α,α -trehaloza dihidrat

saharoza

polisorbat 20

L-metionin

voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1200 mg/600 mg v 15 ml

1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

samo za subkutano uporabo

Ne stresajte

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku

Ne zamrzujte

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1497/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Phesgo 1200 mg/600 mg raztopina za injiciranje
pertuzumab/trastuzumab
samo za subkutano uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

samo za subkutano uporabo

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1200 mg/600 mg v 15 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Phesgo 600 mg/600 mg raztopina za injiciranje **Phesgo 1200 mg/600 mg raztopina za injiciranje** pertuzumab/trastuzumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred prejemom zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Phesgo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Phesgo
3. Kako boste prejeli zdravilo Phesgo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Phesgo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Phesgo in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Phesgo je zdravilo proti raku, ki vsebuje dve učinkovini: pertuzumab in trastuzumab.

- Pertuzumab in trastuzumab sta "monoklonski protitelesi". Zasnovani sta tako, da se vežeta na specifično tarčo na celicah, imenovano "receptor 2 za človeški epidermalni rastni faktor" (HER2).
- HER2 se v veliki količini nahaja na površini nekaterih rakavih celic in spodbuja njihovo rast.
- Pertuzumab in trastuzumab z vezavo na receptor HER2 rakavih celic upočasnita njihovo rast ali jih uničita.

Zdravilo Phesgo je na voljo v dveh različnih jakostih. Za več podatkov glejte poglavje 6.

Zdravilo Phesgo se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z rakom dojk, ki je "HER2-pozitiven" – zdravnik vas bo glede tega testiral. Lahko se uporablja:

- če se je rak razširil v druge dele telesa, na primer v pljuča ali jetra (se je razsejal) ali se je ponovil v dojkah ali območju okrog dojk in se ga ne da operirati ter predhodno niste dobili zdravil proti raku (kemoterapije) ali drugih zdravil, ki se vežejo na HER2.
- če se rak ni razširil v druge dele telesa in boste zdravljenje prejeli pred operacijo (neoadjuvantno zdravljenje) ali po operaciji (adjuvantno zdravljenje).

Kot del zdravljenja z zdravilom Phesgo boste prejeli tudi druga zdravila, imenovana kemoterapija. Informacije o teh zdravilih so opisane v ločenih navodilih za uporabo. Zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro prosite za informacije o teh drugih zdravilih.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Phesgo

Zdravila Phesgo ne smete dobiti

- če ste alegični na pertuzumab, trastuzumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden dobite zdravilo Phesgo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Težave s srcem

Zdravljenje z zdravilom Phesgo lahko vpliva na srce. Z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro se posvetujte, preden dobite zdravilo Phesgo, če:

- ste kdaj imeli težave s srcem (npr. srčno popuščanje, ste se zdravili zaradi resnih motenj ritma srca, imate neurejen visok krvni tlak, ste nedavno preboleli srčni infarkt); zdravnik bo pred in med zdravljenjem z zdravilom Phesgo opravil preiskave, s katerimi bo preveril, če vaše srce deluje ustrezno;
 - ste kdaj imeli težave s srcem med predhodnim zdravljenjem z zdravilom, ki vsebuje trastuzumab;
 - ste predhodno prejeli kemoterapevtike iz skupine zdravil proti raku, imenovane antraciklini – npr. doksorubicin ali epirubicin – to so zdravila, ki lahko poškodujejo srčno mišico in povečajo tveganje za nastanek težav s srcem ob zdravljenju z zdravilom Phesgo;
 - ste imeli radioterapijo na predelu prsnega koša, ker to lahko poveča tveganje za težave s srcem.
- Če kar koli od navedenega velja za vas (ali če niste prepričani), se, preden dobite zdravilo Phesgo, posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Za podrobnosti o znakih težav s srcem, na katere morate biti pozorni, glejte poglavje 4, “Resni neželeni učinki”.

Reakcije na injekcijo

Pojavi se lahko reakcija na injekcijo. Takšne reakcije so alergijske reakcije in so lahko hude.

Če se vam pojavi kakršna koli resna reakcija, lahko zdravnik vaše zdravljenje z zdravilom Phesgo preneha. Za več podrobnosti o reakcijah, povezanih z injiciranjem, na katere morate biti pozorni med injiciranjem zdravila in po njem, glejte poglavje 4, “Resni neželeni učinki”.

Zdravnik ali medicinska sestra vas bosta nadzirala glede neželenih učinkov med injiciranjem zdravila in:

- še 30 minut po prvi injekciji zdravila Phesgo,
- še 15 minut po nadaljnjih injekcijah zdravila Phesgo.

Če se vam pojavi kakšna resna reakcija, lahko zdravnik zdravljenje z zdravilom Phesgo ustavi.

Majhno število belih krvnih celic in zvišana telesna temperatura (febrilna nevtropenija)

Če je zdravilo Phesgo uporabljeno s kemoterapijo, se vam lahko število belih krvnih celic zmanjša in pojavi se vam lahko zvišana telesna temperatura. Če imate vnetje prebavil (npr. razjede v ustih ali drisko), imate lahko večjo verjetnost za ta neželeni učinek. Če zvišana telesna temperatura vztraja več dni, je to lahko znak poslabšanja vašega stanja, zato se morate posvetovati z zdravnikom.

Driska

Zdravljenje z zdravilom Phesgo lahko povzroči hudo drisko. Bolniki, starejši od 65 let, imajo v primerjavi z bolniki, mlajšimi od 65 let, večje tveganje za drisko. V primeru pojava hude driske med prejemanjem zdravil proti raku vas bo zdravnik morda začel zdraviti z zdravili za uravnavanje driske. Morda bo tudi prekinil zdravljenje z zdravilom Phesgo, dokler se driska ne bo uravnala.

Otroci in mladostniki

Zdravila Phesgo ne smemo dajati bolnikom, mlajšim od 18 let, ker ni podatkov o tem, kako zdravilo deluje pri tej starostni skupini.

Bolniki, starejši od 65 let

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Phesgo in so starejši od 65 let, je v primerjavi z bolniki, mlajšimi od 65 let, pojav naslednjih neželenih učinkov bolj verjeten: zmanjšanje teka, zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, izguba telesne mase, utrujenost, izguba ali sprememba okusa, šibkost, otrplost, občutki mravljinčenja ali zbadanja, prisotni predvsem v stopalih in nogah, ter driska.

Druga zdravila in zdravilo Phesgo

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost, dojenje in kontracepcija

Pred začetkom zdravljenja morate zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri povedati, če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev. Z vami se bodo pogovorili o koristih in tveganjih, ki jih za vas in otroka pomeni prejetje zdravila Phesgo med nosečnostjo.

- Če med zdravljenjem z zdravilom Phesgo ali v 7 mesecih po koncu zdravljenja zanosite, morate o tem takoj obvestiti zdravnika. Zdravilo Phesgo lahko škoduje nerojenemu otroku. Med zdravljenjem z zdravilom Phesgo in še 7 mesecev po koncu zdravljenja morate uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito.
- Z zdravnikom se posvetujte, ali smete med zdravljenjem z zdravilom Phesgo ali po njem dobiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Phesgo lahko vpliva na vašo sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev. Če se med zdravljenjem pojavijo simptomi, kot so občutek omotičnosti, mrzlica, zvišana telesna temperatura, z injiciranjem povezane ali alergijske reakcije, opisane v poglavju 4, ne smete voziti ali upravljati strojev, dokler ti simptomi ne izginejo.

Zdravilo Phesgo vsebuje natrij

Zdravilo Phesgo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako boste prejeli zdravilo Phesgo

Zdravilo Phesgo vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra kot injekcijo pod kožo (subkutano injekcijo) v bolnišnici ali ambulanti.

- Injekcije boste dobivali na tri tedne.
- Injekcijo boste najprej dobili v eno stegno in nato v drugo. Potem boste injekcije dobivali izmenično v eno stegno in nato v drugo.
- Zdravnik ali medicinska sestra bosta poskrbela, da boste vsako injekcijo dobili na drugem mestu (vsaj 2,5 cm stran od vseh mest prejšnjih injiciranj) in tam, kjer koža ni pordela, podpluta, občutljiva ali zatrdela.
- Druga zdravila je treba injicirati na druga mesta za injiciranje.

Začetek zdravljenja (polnilni odmerki)

- Zdravilo Phesgo v odmerku 1200 mg/600 mg boste dobili pod kožo v teku 8 minut. Zdravnik ali medicinska sestra vas bosta nadzirala glede neželenih učinkov med injiciranjem zdravila in še 30 minut potem.
- Dobivali boste tudi kemoterapijo.

Nadaljnje injekcije (vzdrževalni odmerki), ki jih boste dobili, če prva injekcija ni povzročila hudih neželenih učinkov:

- Zdravilo Phesgo v odmerku 600 mg/600 mg boste dobili pod kožo v teku 5 minut. Zdravnik ali medicinska sestra vas bosta nadzirala glede neželenih učinkov med injiciranjem zdravila in še 15 minut potem.
- Dobivali boste tudi kemoterapijo, kot jo bo predpisal zdravnik.
- Koliko injekcij boste dobili, je odvisno od tega:
 - kako se odzovete na zdravljenje,
 - ali gre za zdravljenje pred operacijo ali po njej ali pa za zdravljenje bolezni, ki se je razširila.

Za dodatne informacije o polnilnem in vzdrževalnem odmerku glejte poglavje 6.

Za dodatne informacije o odmerjanju kemoterapije (ki prav tako lahko povzroči neželene učinke) preberite navodilo za uporabo teh zdravil. Če imate vprašanja o teh zdravilih, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

Če pozabite priti na dajanje zdravila Phesgo

Če pozabite priti na dajanje zdravila Phesgo oziroma ga izpustite, se čim prej dogovorite za drug termin. Zdravnik se bo glede na čas, ki je minil med obiskoma, odločil, katero jakost zdravila Phesgo naj vam da.

Če ste prenehali zdravljenje z zdravilom Phesgo

Ne prenehajte zdravljenja s tem zdravilom, ne da bi se najprej posvetovali z zdravnikom. Pomembno je, da celoten cikel injekcij prejmete ob pravem času vsake tri tedne. To pomaga, da zdravilo deluje čim bolje.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Zdravniku ali medicinski sestri morate takoj povedati, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

- **Težave s srcem:** počasnejši ali hitrejši srčni utrip kot običajno ali trepetanje srca in simptomi, ki se lahko kažejo kot kašelj, težko dihanje in otekanje (zastajanje tekočine) nog ali rok.
- **Z injiciranjem povezane reakcije:** lahko so blage ali hujše in se lahko kažejo kot občutek slabosti, zvišana telesna temperatura, mrzlica, utrujenost, glavobol, izguba apetita, bolečine v sklepih in mišicah ter oblivi vročine.
- **Driska:** lahko le blaga ali zmerna, lahko pa tudi zelo huda ali dlje časa trajajoča driska z iztrebljanjem tekočega blata 7-krat na dan ali več.
- **Majhno število belih krvnih celic** (to pokaže preiskava krvi) z zvišano telesno temperaturo ali brez nje.

Alergijske reakcije: oteklina obraza in žrela z oteženim dihanjem; to je lahko znak resne alergijske reakcije.

- **Sindrom razpada tumorja** (stanje hitrega propada rakavih celic). Simptomi lahko vključujejo:
 - težave z ledvicami – znaki vključujejo oslabeledost, kratko sapo, utrujenost in zmedenost,
 - težave s srcem – znaki vključujejo trepetanje srca ali hitrejše oz. počasnejše bitje,
 - krče, bruhanje, drisko in mravljinčenje v ustih, dlaneh ali stopalih.

Zdravniku ali medicinski sestri morate takoj povedati, če opazite katerega od zgoraj naštetih neželenih učinkov.

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- izpadanje las
- izpuščaj
- vnetje prebavnega trakta (npr. vnetje ustne sluznice)
- zmanjšano število rdečih krvnih celic – to pokaže preiskava krvi
- šibkost mišic
- zaprtost
- izguba okusa ali spremenjen okus
- nespečnost
- šibke zaznave, odrevenelost, mravljinčenje, zbadanje, zlasti v stopalih in nogah
- krvavitev iz nosu
- zgaga
- suha, srbeča ali aknasta koža
- bolečina na mestu injiciranja, pordela koža (eritem), modrice na mestu injiciranja
- spremembe nohtov, kot je obarvanje z belimi ali temnimi progami ali spremenjena barva nohta
- vnetje žrela, pordel nos, vnetje nosne sluznice ali izcedek iz nosu, gripi podobni simptomi in zvišana telesna temperatura, ki lahko vodijo v okužbo ušes, nosu ali žrela
- močnejše solzenje
- bolečina v trupu, rokah, nogah in trebuhu

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- občutek otrplosti, žgečkanje ali mravljinčenje v dlaneh
- ostro zbadajoča, utripajoča ali pekoča bolečina
- občutek bolečine zaradi nečesa, kar ne bi smelo biti boleče, kot je rahel dotik
- manjša zmožnost občutenja temperaturnih sprememb
- izguba ravnotežja ali koordinacije
- vnetje ležišča nohta (del, kjer se noht stika s kožo)
- stanje, pri katerem levi del srca ne deluje pravilno, s simptomi ali brez njih

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- simptomi v prsnem košu, kot je suh kašelj ali zasoplost (to so lahko znaki intersticijske pljučne bolezni, stanja poškodbe tkiva, ki se nahaja okoli pljučnih mešičkov)
- zadrževanje vode okrog pljuč, kar povzroča težko dihanje

Če opazite katerega od zgoraj navedenih neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

Če se vam kateri od omenjenih simptomov pojavi po koncu zdravljenja z zdravilom Phesgo, morate takoj poklicati zdravnika in mu povedati, da ste pred tem dobivali zdravilo Phesgo.

Nekateri neželeni učinki, ki se vam lahko pojavijo, so lahko posledica raka dojke. Če hkrati z zdravilom Phesgo prejimate kemoterapijo, so nekateri neželeni učinki lahko tudi posledica teh zdravil.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Phesgo

Zdravilo Phesgo bodo shranjevali zdravstveni delavci v bolnišnici ali ambulanti. Podrobnosti o shranjevanju:

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na zunanji ovojnini poleg oznake Uporabno do in na viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C).
- Ne zamrzujte.
- Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Ko odprete vialo, raztopino nemudoma uporabite. Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite v tekočini kakšne delce ali če je tekočina spremenjene barve (glejte poglavje 6).
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Phesgo

Učinkovini sta pertuzumab in trastuzumab.

- **Vzdrževalni odmerek:** Ena viala z 10 ml raztopine vsebuje 600 mg pertuzumaba in 600 mg trastuzumaba. En ml vsebuje 60 mg pertuzumaba in 60 mg trastuzumaba.
- **Polnilni odmerek:** Ena viala s 15 ml raztopine vsebuje 1200 mg pertuzumaba in 600 mg trastuzumaba. En ml vsebuje 80 mg pertuzumaba in 40 mg trastuzumaba.

Pomožne snovi so vorhialuronidaza alfa, L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, α,α -trehaloza dihidrat, saharoza, L-metionin, polisorbit 20 in voda za injekcije (glejte poglavje 2 "Zdravilo Phesgo vsebuje natrij").

Izgled zdravila Phesgo in vsebina pakiranja

Zdravilo Phesgo je raztopina za injiciranje. Je bistra do opalescentna, brezbarvna do rahlo rjava raztopina v stekleni viali. Vsako pakiranje vsebuje eno vialo z 10 ml ali 15 ml raztopine.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano {mesec LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.