I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Phesgo 600 mg/600 mg süstelahus
Phesgo 1200 mg/600 mg süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Phesgo 600 mg/600 mg süstelahus

Üks viaal 10 ml lahusega sisaldab 600 mg pertuzumabi ja 600 mg trastuzumabi.
Lahuse üks ml sisaldab 60 mg pertuzumabi ja 60 mg trastuzumabi

Phesgo 1200 mg/600 mg süstelahus

Üks viaal 15 ml lahusega sisaldab 1200 mg pertuzumabi ja 600 mg trastuzumabi.
Lahuse üks ml sisaldab 80 mg pertuzumabi ja 40 mg trastuzumabi

Pertuzumab ja trastuzumab on inimesele omaseks muudetud immunoglobuliin (Ig)G1 monoklonaalsed antikehad, mis on toodetud rekombinantse desoksüribonukleiinhappe (DNA) tehnoloogia abil imetaja (hiina hamstri munasarja) rakkudes.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Läbipaistev kuni opalestseeruv, värvitu kuni kergelt pruunikas lahus, pH 5,2…5,8, osmolaalsusega 270…370 mOsmol/kg ja 275…375 mOsmol/kg vastavalt 1200 mg/600 mg ja 600 mg/600 mg lahuse puhul.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Varajases staadiumis rinnanäärmevähk

Phesgo kombinatsioonis kemoteraapiaga on näidustatud:
- neoadjuvantraviks täiskasvanud patsientidele, kellel on HER2-positiivne, lokaalselt kaugelearenenud, põletikuline või suure retsidiveerumise riskiga varajases staadiumis rinnanäärmevähk (vt lõik 5.1)
- adjuvantraviks täiskasvanud patsientidele, kellel on HER2-positiivne suure retsidiveerumise riskiga varajases staadiumis rinnanäärmevähk (vt lõik 5.1)

Metastaatiline rinnanäärmevähk

Phesgo kombinatsioonis dotsetakseeliga on näidustatud HER2-positiivse metastaatilise või lokaalselt retsidiveerunud mitteresetseeritava rinnanäärmevähi raviks täiskasvanud patsientidele, kes ei ole varem saanud HER2-vastast ravi või kemoteraapiat metastaatilise haiguse raviks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Phesgoga tohib alustada ainult vähivastaste ravimite kasutamiskogemusega arsti järelevalve all. Phesgot peab manustama tervishoiutöötaja, kes on saanud anafülaksia ravi alase ettevalmistuse ja tingimustes, kus on koheseks kasutamiseks käepärast kõik vajalikud elustamisvahendid (vt lõik 4.4).

Ravimivigade vältimiseks on tähtis kontrollida viaali etiketti ja veenduda, et valmistatav ja manustatav ravimpreparaat on Phesgo.

Patsiendid, kes saavad praegu ravi intravenoosse pertuzumabi ja trastuzumabiga, võivad üle minna Phesgole.

Üleminekut intravenoosselt pertuzumabilt ja trastuzumabilt Phesgole (või vastupidi) hinnati uuringus MO40628 (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Annustamine

Phesgoga ravi saavatel patsientidel peab olema HER2-positiivne kasvaja, mida määratletakse kui immunohistokeemilist (*immunohistochemistry*, IHC) skoori 3+ ja/või suhet ≥ 2,0 valideeritud *in situ* hübridisatsiooni (ISH) testis.

Et tagada täpsed ja reprodutseeritavad tulemused, tuleb määramine läbi viia spetsiaalses laboris, kus on tagatud määramisprotseduuride valideerimine. Analüüsi teostamise ja tõlgendamise täielikud juhised: vt valideeritud HER2 testide pakendi infoleht.

Soovitused Phesgo annustamiseks varajases staadiumis ja metastaatilise rinnanäärmevähi korral: vt tabel 1.

Tabel 1 Phesgo soovitatav annustamine ja manustamine

	Annus (sõltumatult kehakaalust)	Subkutaanse süste ligikaudne kestus	Jälgimisaeg [ab]
Küllastusannus	1200 mg pertuzumabi / 600 mg trastuzumabi	8 minutit	30 minutit
Säilitusannus (iga 3 nädala järel)	600 mg pertuzumabi / 600 mg trastuzumabi	5 minutit	15 minutit

[a]Patsiente tuleb jälgida süstimisega seotud reaktsioonide ja ülitundlikkusreaktsioonide suhtes
[b]Jälgimisperiood algab pärast Phesgo manustamist ja peab olema lõppenud enne järgneva keemiaravi manustamist

Kui patsient saab taksaani, tuleb Phesgot manustada enne taksaani.

Koos Phesgoga manustamisel on dotsetakseeli soovitatav algannus 75 mg/m^2, mida järgnevalt suurendatakse 100 mg/m^2-ni sõltuvalt valitud raviskeemist ja algannuse talutavusest. Teise võimalusena võib dotsetakseeli manustada algusest peale annuses 100 mg/m^2 3-nädalaste intervallidega, mis sõltub samuti valitud raviskeemist. Kui kasutatakse karboplatiinil põhinevat raviskeemi, on dotsetakseeli soovitatav annus kogu ravi vältel 75 mg/m^2 (annust ei suurendata). Manustamisel koos Phesgoga adjuvantravina on paklitakseeli soovitatav annus 80 mg/m^2 üks kord nädalas 12 ühenädalase tsükli jooksul.

Kui patsient saab antratsükliinil põhinevat raviskeemi, tuleb Phesgot manustada pärast kogu antratsükliini raviskeemi lõppu (vt lõik 4.4).

Metastaatiline rinnanäärmevähk (Metastatic breast cancer, MBC)

Phesgot tuleb manustada kombinatsioonis dotsetakseeliga. Ravi Phesgoga võib jätkata kuni haiguse progressiooni või kontrollimatu toksilisuse tekkimiseni ka siis, kui ravi dotsetakseeliga on lõpetatud (vt lõik 4.4).

Varajases staadiumis rinnanäärmevähk (Early breast cancer, EBC)

Neoadjuvantravi korral manustatakse Phesgot 3...6 tsükli vältel kombinatsioonis kemoteraapiaga osana varajases staadiumis rinnanäärmevähi täielikust raviskeemist (vt lõik 5.1).

Adjuvantravi korral manustatakse Phesgot kokku ühe aasta jooksul (kuni 18 tsüklit või kuni haiguse retsidiveerumise või kontrollimatu toksilisuse tekkimiseni, ükskõik kumb tekib esimesena) osana varajases staadiumis rinnanäärmevähi täielikust raviskeemist ja olenemata kirurgilise sekkumise ajastusest. Raviga peab kaasnema tavapärane antratsükliinil ja/või taksaanil põhinev kemoteraapia. Ravi Phesgoga tuleb alustada esimese taksaani sisaldava tsükli 1. päeval ja seda tuleb jätkata ka siis, kui kemoteraapia on lõpetatud.

Hilinenud või vahelejäänud annused

Kui kahe järjestikuse süste vaheline aeg on:

- alla 6 nädala, tuleb Phesgo säilitusannus 600 mg/600 mg manustada niipea kui võimalik. Seejärel jätkata ravimi manustamist 3-nädalaste intervallidega.

- 6 või enam nädalat, tuleb uuesti manustada Phesgo küllastusannus 1200 mg/600 mg, millele järgneb Phesgo säilitusannuse 600 mg/600 mg manustamine iga 3 nädala järel.

Annuse muutmine

Phesgo annuse vähendamine ei ole soovitatav. Arsti äranägemisel võib vajalikuks osutuda ravi lõpetamine Phesgoga.

Kemoteraapiast põhjustatud pöörduva müelosupressiooni perioodidel võivad patsiendid ravi jätkata, kuid neid tuleb selle aja jooksul hoolikalt jälgida neutropeenia tüsistuste suhtes.

Dotsetakseeli ja muu kemoteraapia annuse muutmine: vt vastav ravimi omaduste kokkuvõte.

Üleminek intravenoosse pertuzumabi ja trastuzumabi manustamiselt Phesgole

- Intravenoosset pertuzumabi ja trastuzumabi saavatele patsientidele, kellel on viimasest annusest möödas vähem kui 6 nädalat, tuleb manustada Phesgo säilitusannus 600 mg pertuzumabi / 600 mg trastuzumabi ning jätkata sama annusega järgnevatel manustamiskordadel iga 3 nädala järel.
- Intravenoosset pertuzumabi ja trastuzumabi saavatele patsientidele, kellel on viimasest annusest möödas 6 või enam nädalat, tuleb manustada Phesgo küllastusannus 1200 mg pertuzumabi / 600 mg trastuzumabi ning jätkata säilitusannusega 600 mg pertuzumabi / 600 mg trastuzumabi järgnevatel manustamiskordadel iga 3 nädala järel.

Vasaku vatsakese düsfunktsioon

Kui tekivad südame paispuudulikkusele viitavad mis tahes nähud ja sümptomid, tuleb Phesgo manustamine katkestada vähemalt 3 nädalaks. Kui kinnitust leiab sümptomaatiline südamepuudulikkus, tuleb Phesgo kasutamine lõpetada (täpsemalt vt lõik 4.4).

Metastaatilise rinnanäärmevähiga patsiendid

Patsientide ravieelne vasaku vatsakese väljutusfraktsioon (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) peab olema ≥ 50%. Phesgot ei tohi manustada vähemalt 3 nädala jooksul, kui:

- LVEF on vähenenud alla 40%;
- LVEF on 40...45%, mis on seotud vähenemisega ≥ 10 protsendipunkti võrreldes ravieelse väärtusega.

Phesgo manustamist võib uuesti alustada siis, kui LVEF on taastunud > 45% või 40...45%-ni, mis on < 10 protsendipunkti võrra väiksem ravieelsest väärtusest.

Varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsiendid

Patsientide ravieelne LVEF peab olema ≥ 55% (⩾ 50% pärast antratsükliini sisaldanud kemoteraapia lõppu, kui seda manustati).

Phesgot ei tohi manustada vähemalt 3 nädala jooksul, kui LVEF on vähenenud alla 50%, mis on seotud vähenemisega ≥ 10 protsendipunkti võrreldes ravieelse väärtusega.

Phesgo manustamist võib uuesti alustada siis, kui LVEF on taastunud ⩾ 50%-ni või erinevuseni, mis on < 10 protsendipunkti võrra väiksem ravieelsest väärtusest.

Patsientide erirühmad

Eakad

65-aastaste ja vanemate patsientide ning alla 65-aastaste patsientide vahel ei täheldatud olulisi erinevusi Phesgo efektiivsuses. 65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole vaja Phesgo annust muuta. Üle 75-aastaste patsientide kohta on saadud vähe andmeid.

Ohutuse hindamine eakatel patsientidel: vt lõik 4.8.

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja Phesgo annust muuta. Olemasolevate farmakokineetiliste (FK) andmete vähesuse tõttu ei saa anda soovitusi annustamise kohta raske neerukahjustusega patsientidele (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole Phesgo ohutust ja efektiivsust uuritud. Maksakahjustusega patsiendid ei vaja tõenäoliselt Phesgo annuse kohandamist. Spetsiifiline annuse kohandamine ei ole soovitatav (vt lõik 5.2).

Lapsed

Phesgo ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Puudub Phesgo asjakohane kasutus lastel rinnanäärmevähi näidustusel.

Manustamisviis

Phesgot tohib manustada ainult subkutaanse süstena. Phesgo ei ole ette nähtud intravenoosseks manustamiseks.

Süstekohta tohib vahetada ainult vasaku ja parema reie vahel. Uued süsted tuleb teha terve nahaga piirkonda vähemalt 2,5 cm kaugusele eelmisest süstekohast ning mitte kunagi piirkonda, kus nahk on punetav, verevalumiga, valulik või kõva. Annust ei tohi manustada kahest süstlast või kahte

süstekohta. Ravi ajal Phesgoga tuleb teised subkutaanselt manustatavad ravimid eelistatavalt süstida erinevatesse kohtadesse.

Küllastusannus tuleb manustada 8 minuti ja säilitusannus 5 minuti jooksul.

Patsiente on soovitatav jälgida süstimisega seotud reaktsioonide suhtes 30 minuti jooksul pärast Phesgo küllastusannuse ja 15 minuti jooksul pärast säilitusannuse manustamise lõpetamist (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Süstimisega seotud reaktsioonid

Süstimisega seotud sümptomite (vt lõigud 4.4 ja 4.8) tekkimisel võib süstimise kiirust aeglustada või süstimine peatada. Süsteemseid sümptomeid võib aidata leevendada ka ravi hapniku, beetaagonistide, antihistamiinide, vedelike kiire veenisisese manustamise ja antipüreetikumidega.

Ülitundlikkusreaktsioonid/anafülaksia

Kui patsiendil tekib NCI-CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) 4. astme reaktsioon (anafülaksia), bronhospasm või ägeda respiratoorse distressi sündroom, tuleb süstimine otsekohe ja alaliselt lõpetada (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Ravimpreparaadi kasutamise ja käsitsemise juhised enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Vasaku vatsakese düsfunktsioon (sh südame paispuudulikkus)

HER2 aktiivsust blokeerivate ravimite, sh pertuzumabi ja trastuzumabi kasutamisel on kirjeldatud LVEF vähenemist. Sümptomaatilise vasaku vatsakese süstoolse düsfunktsiooni (*left ventricular systolic dysfunction*, LVD [südame paispuudulikkus]) esinemissagedus oli suurem patsientidel, kes said pertuzumabi kombinatsioonis trastuzumabi ja kemoteraapiaga, võrreldes trastuzumabi ja kemoteraapiat saanutega. Adjuvantravi korral esines suurem osa sümptomaatilise südamepuudulikkuse kirjeldatud juhtudest patsientidel, kes olid saanud antratsükliinil põhinevat kemoteraapiat (vt lõik 4.8). Patsientidel, kes on saanud varasemalt antratsükliine või rindkere piirkonna kiiritusravi, on intravenoosse pertuzumabi, trastuzumabi ja kemoteraapia kombinatsiooni uuringute põhjal suurem oht LVEF vähenemise tekkeks.

Phesgo olulisest EBC (neo-)adjuvantravi uuringust FEDERICA jäeti välja patsiendid, kellel olid anamneesis tõsine südamehaigus või haigusseisundid, anamneesis ventrikulaarsed rütmihäired või riskifaktorid ventrikulaarsete rütmihäirete tekkeks.

Phesgo kasutamist ei ole uuritud patsientidel, kellel on: ravieelne LVEF väärtus < 55% (EBC) või < 50% (MBC); anamneesis südame paispuudulikkus; seisundid, mis võivad halvendada vasaku vatsakese funktsiooni, nagu ravile allumatu hüpertensioon, hiljutine müokardiinfarkt, ravi vajav tõsine südame rütmihäire või eelnevalt saadud antratsükliini (doksorubitsiin või selle ekvivalent) kumulatiivne annus > 360 mg/m^2. Lisaks ei ole pertuzumabi kombinatsioonis trastuzumabi ja kemoteraapiaga uuritud patsientidel, kellel on eelneva trastuzumabi adjuvantravi ajal tekkinud LVEF vähenemine < 50%.

LVEFi tuleb hinnata enne Phesgoga ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal (nt üks kord neoadjuvantravi jooksul ja iga 12 nädala järel adjuvantravi ja metastaatilise haiguse korral), tagamaks, et LVEF on normi piirides. Kui LVEF on vähenenud, nagu on näidatud lõigus 4.2, ja ei ole paranenud või on järgmisel hindamisel veelgi vähenenud, tuleb tõsiselt kaaluda Phesgo manustamise lõpetamist, välja arvatud juhul, kui individuaalne kasu patsiendile ületab riskid.

Enne Phesgo ja antratsükliini samaaegset kasutamist tuleb hoolega hinnata kardiaalset riski ning võrrelda seda iga patsiendi individuaalse meditsiinilise vajadusega. HER2-vastaste ainete ja antratsükliinide farmakoloogilise toime põhjal võib Phesgo ja antratsükliini samaaegsel kasutamisel oodata kardiaalse toksilisuse riski suurenemist võrreldes nende järjestikuse manustamisega.

Uuringus FEDERICA on hinnatud Phesgo (kombinatsioonis taksaaniga) järjestikust kasutamist pärast kahe antratsükliinil põhineva raviskeemi doksorubitsiini komponenti, samal ajal kui uuringute APHINITY ja BERENICE käigus on hinnatud intravenoosse pertuzumabi (kombinatsioonis trastuzumabi ja taksaaniga) järjestikust kasutamist pärast mitmete antratsükliinil põhinevate raviskeemide epirubitsiini või doksorubitsiini komponenti. Intravenoosse pertuzumabi ja trastuzumabi kombinatsiooni ning antratsükliini samaaegse kasutamise kohta saadud ohutusandmeid on vaid piiratud hulgal. Uuringus TRYPHAENA manustati intravenoosse pertuzumabi ja trastuzumabi kombinatsiooni koos epirubitsiiniga osana FEC-raviskeemist (5-fluorouratsiil, epirubitsiin, tsüklofosfamiid) (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Väikeses kumulatiivses annuses epirubitsiini (kuni 300 mg/m^2) said ainult patsiendid, kes ei olnud saanud kemoteraapiat. Selles uuringus saadi kardiaalse ohutuse osas sarnased tulemused kui siis, kui patsiendid said sama ravi, kuid pertuzumabi manustati järjestikku (pärast FEC kemoteraapiat).

Süstimisega seotud reaktsioonid / infusiooniga seotud reaktsioonid

Phesgo kasutamist on seostatud süstimisega seotud reaktsioonidega (vt lõik 4.8). Süstimisega seotud reaktsioone määratleti kui mis tahes süsteemset reaktsiooni, mille sümptomiteks on tõenäoliselt tsütokiinide vabanemisest tingitud palavik, külmavärinad ja peavalu 24 tunni jooksul pärast Phesgo manustamist. Soovitatav on patsienti hoolikalt jälgida Phesgo küllastusannuse manustamise ajal ja 30 minuti jooksul pärast seda ning säilitusannuse manustamise ajal ja 15 minuti jooksul pärast seda. Kui tekib oluline süstimisega seotud reaktsioon, tuleb süstimise kiirust aeglustada või süstimine peatada ning alustada sobivat ravi. Patsiendi seisundit tuleb hinnata ja patsienti hoolikalt jälgida kuni nähtude ja sümptomite täieliku taandumiseni. Ravi alalist lõpetamist tuleb kaaluda patsientidel, kellel tekivad rasked süstimisega seotud reaktsioonid. Vastav kliiniline hindamine peab põhinema eelneva reaktsiooni raskusel ja kõrvaltoime tõttu manustatud ravile reageerimisel (vt lõik 4.2). Kuigi Phesgo kasutamisel ei ole surmaga lõppenud süstimisega seotud reaktsioone täheldatud, tuleb rakendada ettevaatust, sest intravenoosse pertuzumabi manustamisel kombinatsioonis intravenoosse trastuzumabi ja kemoteraapiaga on esinenud surmaga lõppenud infusioonireaktsioone.

Ülitundlikkusreaktsioonid/anafülaksia

Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ülitundlikkusreaktsioonide suhtes. Raskeid ülitundlikkusreaktsioone, kaasa arvatud anafülaksiat ja surmaga lõppenud juhtusid on täheldatud pertuzumabi kasutamisel kombinatsioonis trastuzumabi ja kemoteraapiaga (vt lõik 4.8). Enamik anafülaktilisi reaktsioone tekkis esimese 6…8 ravitsükli jooksul, kui pertuzumabi ja trastuzumabi manustati kombinatsioonis kemoteraapiaga. Koheseks kasutamiseks peavad käepärast olema ravimid selliste reaktsioonide raviks, samuti elustamisvahendid. Ravi Phesgoga tuleb alaliselt lõpetada NCI-CTCAE 4. astme ülitundlikkusreaktsioonide (anafülaksia), bronhospasmi või ägeda respiratoorse distressi sündroomi tekkimisel (vt lõik 4.2). Phesgo on vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb teadaolev ülitundlikkus pertuzumabi, trastuzumabi või ravimi mis tahes abiainete suhtes (vt lõik 4.3).

Febriilne neutropeenia

Phesgo ja taksaani kombinatsiooniga ravi saavatel patsientidel on suurem risk febriilse neutropeenia tekkeks.

Intravenoosset pertuzumabi kombinatsioonis trastuzumabi ja dotsetakseeliga saavatel patsientidel on suurem risk febriilse neutropeenia tekkeks kui platseebot, trastuzumabi ja dotsetakseeli saanud patsientidel, eriti esimese 3 ravitsükli jooksul (vt lõik 4.8). Metastaatilise rinnanäärmevähi uuringus CLEOPATRA oli neutrofiilide madalaim tase sarnane pertuzumabiga ravitud ja platseebot saanud patsientidel. Pertuzumabiga ravitud patsientidel täheldatud febriilse neutropeenia suurem esinemissagedus oli seotud limaskestapõletiku ja kõhulahtisuse suurema esinemissagedusega nendel patsientidel. Kaaluda tuleb limaskestapõletiku ja kõhulahtisuse sümptomaatilist ravi. Pärast dotsetakseeli ärajätmist ei teatatud ühestki febriilse neutropeenia juhust.

Kõhulahtisus

Phesgo võib esile kutsuda raske kõhulahtisuse. Kõhulahtisust esineb kõige sagedamini taksaani samaaegsel manustamisel. Eakatel patsientidel (65-aastastel ja vanematel) on suurem risk kõhulahtisuse tekkeks kui noorematel patsientidel (alla 65-aastastel). Kõhulahtisust tuleb ravida vastavalt kehtivale praktikale ja ravijuhenditele. Kaaluda tuleb loperamiidi, vedelike ja elektrolüütide varajast manustamist, eriti eakate patsientide ning raske või pikaajalise kõhulahtisuse korral. Kui ei saavutata patsiendi seisundi paranemist, tuleb kaaluda ravi katkestamist Phesgoga. Kui kõhulahtisus on taandunud, võib uuesti alustada ravi Phesgoga.

Pulmonaalsed reaktsioonid

Turuletulekujärgselt on trastuzumabi kasutamisel teatatud rasketest pulmonaalsetest reaktsioonidest. Need reaktsioonid on mõnikord lõppenud surmaga. Lisaks on teatatud ka interstitsiaalse kopsuhaiguse, sealhulgas kopsuinfiltraatide, ägeda respiratoorse distress-sündroomi, pneumoonia, pneumoniidi, pleuraefusiooni, respiratoorse distressi, ägeda kopsuturse ja hingamispuudulikkuse juhtudest. Interstitsiaalse kopsuhaigusega seotud riskifaktorite hulka kuulub muu eelnev või samaaegne selle haigusega teadaolevalt seotud kasvajavastane ravi, nagu taksaanid, gemtsitabiin, vinorelbiin ja kiiritusravi. Need reaktsioonid võivad esineda infusioonireaktsiooni osana või olla hilise tekkega. Risk pulmonaalsete reaktsioonide tekkeks võib olla suurenenud patsientidel, kellel esineb rahuoleku düspnoe kaugelearenenud pahaloomulisest kasvajast või kaasuvatest haigustest tingitud tüsistuste tõttu. Seetõttu ei tohi neid patsiente Phesgoga ravida. Ettevaatlik peab olema pneumoniidi tekke suhtes, eriti patsientidel, kes saavad samaaegset ravi taksaanidega.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole vormikohaselt uuritud.

Pertuzumab

Metastaatilise rinnanäärmevähi olulise randomiseeritud uuringu CLEOPATRA alamuuringus, kus osales 37 patsienti, ei täheldatud FK koostoimeid pertuzumabi ja trastuzumabi või pertuzumabi ja dotsetakseeli vahel. Lisaks ei ole ka populatsiooni FK analüüsi põhjal ilmnenud koostoimeid pertuzumabi ja trastuzumabi või pertuzumabi ja dotsetakseeli vahel. Koostoimete puudumist kinnitasid uuringutest NEOSPHERE ja APHINITY saadud FK andmed.

Viies uuringus on hinnatud pertuzumabi toimet samaaegselt manustatud tsütotoksiliste ravimite, dotsetakseeli, paklitakseeli, gemtsitabiini, kapetsitabiini, karboplatiini ja erlotiniibi

farmakokineetikale. Puuduvad andmed võimalike FK koostoimete kohta pertuzumabi ja nimetatud ravimite vahel. Nendes uuringutes oli pertuzumabi FK võrreldav monoteraapia uuringutes täheldatuga.

Trastuzumab

Koostoimeid ei ole vormikohaselt uuritud. Kliinilistes uuringutes ei ole trastuzumabi ja samaaegselt kasutatud ravimite vahel kliiniliselt olulisi koostoimeid täheldatud.

Trastuzumabi toime teiste antineoplastiliste ainete farmakokineetikale

HER2-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga naistel läbi viidud uuringutest BO15935 ja M77004 saadud FK andmed näitasid, et paklitakseeli ja doksorubitsiini (ning nende põhimetaboliitide 6-α-hüdroksüülpaklitakseeli [POH] ja doksorubitsinooli [DOL]) ekspositsioon ei muutunud trastuzumabi juuresolekul (8 mg/kg või 4 mg/kg intravenoosne küllastusannus, millele järgneb vastavalt 6 mg/kg intravenoosselt 3-nädalaste intervallide järel või 2 mg/kg intravenoosselt üks kord nädalas). Samas võib trastuzumabi toimel suureneda ühe doksorubitsiini metaboliidi (7-deoksü-13-dihüdro-doksorubitsinoon, D7D) üldine ekspositsioon. D7D bioaktiivsus ja selle metaboliidi sisalduse suurenemise kliiniline mõju olid ebaselged.

Andmed trastuzumabi (4 mg/kg intravenoosne küllastusannus ja 2 mg/kg intravenoosselt üks kord nädalas) ja dotsetakseeli (60 mg/m^2 intravenoosselt) ühe rühmaga uuringust JP16003, mis viidi läbi HER2-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga Jaapani naistel, näitasid, et trastuzumabi samaaegsel manustamisel puudus toime dotsetakseeli üksikannuse farmakokineetikale. Uuring JP19959 oli BO18255 (ToGA) alamuuring, kus osalesid kaugelearenenud maovähiga Jaapani mees- ja naissoost patsiendid ning hinnati kapetsitabiini ja tsisplatiini farmakokineetikat nende kasutamisel koos trastuzumabiga või ilma. Selle alamuuringu tulemused näitasid, et kapetsitabiini bioaktiivsete metaboliitide (nt 5-FU) ekspositsiooni ei mõjutanud tsisplatiini või tsisplatiini pluss trastuzumabi samaaegne kasutamine. Kuid koos trastuzumabiga manustamisel täheldati kapetsitabiini enda suuremaid plasmakontsentratsioone ja pikemat poolväärtusaega. Andmed näitasid ka seda, et tsisplatiini farmakokineetikat ei mõjutanud kapetsitabiini või kapetsitabiini pluss trastuzumabi samaaegne kasutamine.

Metastaatilise või lokaalselt kaugelearenenud mitteopereeritava HER2-positiivse vähiga patsientide uuringust H4613g/GO01305 saadud FK andmed näitasid, et trastuzumabil puudus mõju karboplatiini farmakokineetikale.

Antineoplastiliste ainete toime trastuzumabi farmakokineetikale

Kui võrreldi trastuzumabi simuleeritud kontsentratsioone seerumis pärast trastuzumabi monoteraapiat (4 mg/kg küllastusannus/2 mg/kg üks kord nädalas intravenoosselt) ja HER2-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga Jaapani naistel täheldatud kontsentratsioone seerumis (uuring JP16003), ei avaldanud dotsetakseeli samaaegne manustamine toimet trastuzumabi farmakokineetikale. Kahest II faasi uuringust (BO15935 ja M77004) ning ühest III faasi uuringust (H0648g), kus patsiendid said samaaegset ravi trastuzumabi ja paklitakseeliga, ning kahest II faasi uuringust, kus trastuzumabi manustati monoteraapiana (W016229 ja MO16982) HER2-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga naistele, saadud FK tulemuste võrdlus näitas, et trastuzumabi individuaalsed ja keskmised minimaalsed kontsentratsioonid seerumis varieerusid uuringute siseselt ja vaheliselt, kuid puudus paklitakseeli samaaegse manustamise selge toime trastuzumabi farmakokineetikale.

Uuringust M77004, kus HER2-positiivse metastaatilise rinnanäärmevähiga naised said samaaegset ravi trastuzumabi, paklitakseeli ja doksorubitsiiniga, saadud trastuzumabi FK andmete võrdlemisel trastuzumabi FK andmetega uuringutest, kus trastuzumabi manustati monoteraapiana (H0649g) või kombinatsioonis antratsükliini pluss tsüklofosfamiidi või paklitakseeliga (uuring H0648g), ei ilmnenud doksorubitsiini ja paklitakseeli toimet trastuzumabi farmakokineetikale.
Uuringust H4613g/GO01305 saadud farmakokineetilised andmed näitasid, et karboplatiinil puudus mõju trastuzumabi farmakokineetikale.

Anastrosooli samaaegne manustamine ei mõjutanud trastuzumabi farmakokineetikat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal Phesgoga ja 7 kuud pärast viimast annust.

Rasedus

Loomkatsed on näidanud pertuzumabi kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Pertuzumabi kasutamise kohta rasedatel on andmeid ainult piiratud hulgal.

Loomkatsete põhjal ei ole teada, kas trastuzumab võib mõjutada reproduktsioonivõimet (vt lõik 5.3). Siiski on trastuzumabi saavatel rasedatel turuletulekujärgselt teatatud oligohüdramnioniga seotud loote neerude kasvu- ja/või funktsioonihäirete juhtudest, millest mõnda on seostatud loote kopsude letaalse hüpoplaasiaga.

Ülalmainitud loomkatsete ja turuletulekujärgsete andmete põhjal tuleb Phesgo rasedusaegset kasutamist vältida, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu emale kaalub üles võimalikud ohud lootele. Rasedaks jäänud naisi tuleb teavitada lootekahjustuse ohust. Kui rase naine saab ravi Phesgoga või kui patsient rasestub Phesgo saamise ajal või 7 kuu jooksul pärast Phesgo viimast annust, on soovitatav hoolikas jälgimine multidistsiplinaarse meeskonna poolt.

Imetamine

Kuna inimese IgG eritub rinnapiima ning selle võimalik imendumine ja kahjulik toime lapsele ei ole teada, ei tohi naised imetada ravi ajal Phesgoga ja vähemalt 7 kuud pärast viimast annust.

Fertiilsus

Pertuzumab

Pertuzumabi toime hindamiseks ei ole loomadel spetsiaalseid fertiilsusuuringuid läbi viidud. Pertuzumabi kuni 6-kuulise kestusega korduvtoksilisuse uuringutes makaakidel ei täheldatud kahjulikku toimet isas- ja emasloomade suguorganitele (vt lõik 5.3).

Trastuzumab

Makaakidega läbi viidud trastuzumabi reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ei ilmnenud emastel makaakidel fertiilsuse vähenemist (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Phesgo mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet (vt lõik 4.8). Süstimisega seotud reaktsioonide või pearingluse korral (vt lõik 4.4) ei ole patsientidel soovitatav enne sümptomite taandumist juhtida autot ega käsitseda masinaid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Phesgo või intravenoosse pertuzumabi ning trastuzumabi ja kemoteraapia kombinatsiooniga ravitud patsientidel kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed (≥ 30%) olid alopeetsia, kõhulahtisus, iiveldus, aneemia, asteenia ja artralgia.

Phesgo või intravenoosse pertuzumabi ja trastuzumabi kombinatsiooniga ravitud patsientidel kõige sagedamini (≥ 1%) teatatud tõsised kõrvaltoimed olid febriilne neutropeenia, südamepuudulikkus, püreksia, neutropeenia, neutropeeniline sepsis, neutrofiilide arvu vähenemine ja pneumoonia.

Phesgo üldine ohutusprofiil oli kooskõlas intravenoosse pertuzumabi ja trastuzumabi kombinatsiooni teadaoleva ohutusprofiiliga, millele täiendava kõrvaltoimena lisandus süstekoha reaktsioon (15,3% *vs*. 0,4%).

Olulises uuringus FEDERICA olid tõsised kõrvaltoimed võrdselt jaotunud Phesgo ravirühma ning intravenoosse pertuzumabi ja trastuzumabi kombinatsiooni ravirühma vahel. Järgmistest kõrvaltoimetest teatati suurema sagedusega (≥ 5%) Phesgo puhul võrreldes intravenoosse pertuzumabi ja trastuzumabi kombinatsiooniga: alopeetsia 79% *vs.* 73%, lihasevalu 27,0% *vs.* 20,6% ja hingeldus 12,1% *vs.* 6%.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Pertuzumabi ja trastuzumabi kombinatsiooni ohutust on hinnatud 3834 HER2-positiivse rinnanäärmevähiga patsiendil olulistes uuringutes CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY ja FEDERICA. See oli üldiselt uuringute lõikes ühtlane, kuigi esinemissagedused ja kõige sagedamad kõrvaltoimed varieerusid sõltuvalt sellest, kas pertuzumabi ja trastuzumabi kombinatsiooni manustati samaaegselt antineoplastiliste ravimitega või ilma.

Tabeli 2 esimeses veerus on toodud kõrvaltoimed, millest on teatatud seoses pertuzumabi kasutamisega kombinatsioonis trastuzumabi ja kemoteraapiaga allpool nimetatud olulistes kliinilistes uuringutes (n=3834) ja turuletulekujärgselt. Kuna pertuzumabi kasutatakse koos trastuzumabi ja kemoteraapiaga, on raske kindlaks teha kõrvaltoime põhjuslikku seost kindla ravimpreparaadiga. Viimases kahes veerus on toodud uuringu FEDERICA (n=243) Phesgo rühmas esinenud kõrvaltoimed, millest teatati Phesgo manustamisel koos kemoteraapiaga või monoteraapiana.

- CLEOPATRA, kus pertuzumabi manustati kombinatsioonis trastuzumabi ja dotsetakseeliga metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidele (n=453);
- NEOSPHERE (n=309) ja TRYPHAENA (n=218), kus pertuzumabi manustati neoadjuvantravina kombinatsioonis trastuzumabi ja kemoteraapiaga lokaalselt kaugelearenenud, põletikulise või varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidele;
- APHINITY, kus pertuzumabi manustati adjuvantravina kombinatsioonis trastuzumabi ja antratsükliinil põhineva või antratsükliinil mittepõhineva taksaani sisaldava kemoteraapiaga varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidele (n=2364);
- FEDERICA, milles Phesgot (n=243) või intravenoosset pertuzumabi ja trastuzumabi (n=247) manustati esialgu kombinatsioonis kemoteraapiaga (neoadjuvantravi faas) ja seejärel monoteraapiana (adjuvantravi faas) varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidele.

Allpoololevad kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kategooriate järgi:

- väga sage (≥ 1/10);
- sage (≥ 1/100 kuni < 1/10);
- aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100);
- harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000);
- väga harv (< 1/10 000);
- teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis ja organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2 Olulistes kliinilistes uuringutes^, ^^ ja turuletulekujärgselt† pertuzumabi, trastuzumabi saanud patsientidel esinenud kõrvaltoimete kokkuvõte

	N = 3834^	N = 243^^	
	Pertuzumab + trastuzumab	Phesgo koos kemoteraapiaga	Phesgo monoteraapia
Kõrvaltoime (MedDRA eelistermin) **Organsüsteemi klass**	Esinemissageduse kategooria	Esinemissageduse kategooria	Esinemissageduse kategooria
Vere ja lümfisüsteemi häired			
Neutropeenia	Väga sage	Väga sage	Sage
Aneemia	Väga sage	Väga sage	Sage
Febriilne neutropeenia*	Väga sage	Sage	Teadmata
Leukopeenia	Väga sage	Sage	Sage
Südame häired			
Vasaku vatsakese düsfunktsioon**	Sage	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Südamepuudulikkus**	Sage	Aeg-ajalt	Sage
Silma kahjustused			
Suurenenud pisaraeritus	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired			
Kõhulahtisus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Iiveldus	Väga sage	Väga sage	Sage
Oksendamine	Väga sage	Väga sage	Sage
Stomatiit	Väga sage	Väga sage	Sage
Kõhukinnisus	Väga sage	Väga sage	Sage
Düspepsia	Väga sage	Väga sage	Sage
Kõhuvalu	Väga sage	Sage	Sage

	N = 3834^	N = 243^^	
	Pertuzumab + trastuzumab	Phesgo koos kemoteraapiaga	Phesgo monoteraapia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
Väsimus	Väga sage	Väga sage	Sage
Limaskestapõletik	Väga sage	Väga sage	Aeg-ajalt
Asteenia	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Püreksia	Väga sage	Sage	Sage
Perifeersed tursed	Väga sage	Sage	Sage
Süstekoha reaktsioon°°°	Väga sage	Sage	Väga sage
Immuunsüsteemi häired			
Ülitundlikkus*°	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Ravimülitundlikkus*°	Sage	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Anafülaktiline reaktsioon*°	Aeg-ajalt	Teadmata	Teadmata
Tsütokiinide vabanemise sündroom°	Harv	Teadmata	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid			
Nasofarüngiit	Väga sage	Sage	Sage
Ülemiste hingamisteede infektsioon	Sage	Sage	Sage
Küünevalli põletik	Sage	Sage	Sage
Ainevahetus- ja toitumishäired			
Söögiisu vähenemine	Väga sage	Väga sage	Sage
Tuumori lüüsi sündroom†	Harv	Teadmata	Teadmata

	N = 3834^	N = 243^^	
	Pertuzumab + trastuzumab	Phesgo koos kemoteraapiaga	Phesgo monoteraapia
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			
Liigesevalu	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Lihasevalu	Väga sage	Väga sage	Sage
Jäsemevalu	Väga sage	Sage	Sage
Närvisüsteemi häired			
Maitsehäire	Väga sage	Väga sage	Sage
Peavalu	Väga sage	Väga sage	Sage
Perifeerne sensoorne neuropaatia	Väga sage	Väga sage	Sage
Perifeerne neuropaatia	Väga sage	Väga sage	Sage
Pearinglus	Väga sage	Sage	Sage
Paresteesia	Väga sage	Sage	Sage
Psühhiaatrilised häired			
Unetus	Väga sage	Väga sage	Sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			
Ninaverejooks	Väga sage	Väga sage	Sage
Köha	Väga sage	Väga sage	Sage
Hingeldus	Väga sage	Sage	Sage
Interstitsiaalne kopsuhaigus°°	Aeg-ajalt	Teadmata	Teadmata

	N = 3834^	N = 243^^	
	Pertuzumab + trastuzumab	Phesgo koos kemoteraapiaga	Phesgo monoteraapia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
Alopeetsia	Väga sage	Väga sage	Aeg-ajalt
Lööve	Väga sage	Väga sage	Sage
Naha kuivus	Väga sage	Väga sage	Sage
Küünekahjustus	Väga sage	Sage	Sage
Sügelus	Väga sage	Sage	Sage
Vaskulaarsed häired			
Kuumahood	Väga sage	Sage	Väga sage

^ Esitatud on uuringu CLEOPATRA (andmete kuupäev 11. veebruar 2014; pertuzumabi tsüklite arvu mediaan oli 24) kogu raviperioodi jooksul saadud ning uuringute NEOSPHERE (pertuzumabi tsüklite arvu mediaan kõigi ravirühmade lõikes oli 4) ja TRYPHAENA (pertuzumabi tsüklite arvu mediaan ravirühmade lõikes oli 3…6) neoadjuvantravi perioodi jooksul saadud koondandmed; APHINITY (pertuzumabi tsüklite arvu mediaan oli 18) raviperioodi andmed ja FEDERICA (Phesgo tsüklite arvu mediaan oli 18) kogu raviperioodi andmed.
^^ Esitatud on uuringu FEDERICA (Phesgo tsüklite arvu mediaan oli 18) kogu raviperioodi andmed.
* Sealhulgas on teatatud surmaga lõppenud kõrvaltoimetest.
** 5 uuringut (CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY, FEDERICA) hõlmava kogu raviperioodi jooksul. Vasaku vatsakese düsfunktsiooni ja südame paispuudulikkuse esinemissagedus on esitatud vastavalt uuringutes kasutatud MedDRA eelisterminitele.
° Terminid, millest on kõige sagedamini teatatud meditsiinilises mõistes anafülaktilise reaktsiooni ja süstimise/infusiooniga seotud reaktsioonina ja mida on täiendavalt kirjeldatud lõigus „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.
°° Uuringus FEDERICA ei teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtudest, kuid neid juhte on täheldatud trastuzumabi puhul.
°°° Täheldatud ainult Phesgo puhul (seoses subkutaanse manustamisega). Adjuvantravi faasis täheldatud suurem esinemissagedus on seotud pikema raviperioodiga Phesgo manustamisel monoteraapiana.
† Intravenoosse pertuzumabi ja trastuzumabi turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Vasaku vatsakese düsfunktsioon

Phesgo

Olulises uuringus FEDERICA oli sümptomaatilise südamepuudulikkuse (NYHA III või IV klass), millega kaasnes LVEF vähenemine vähemalt 10 protsendipunkti võrreldes algväärtusega ja kuni < 50%, esinemissagedus neoadjuvantravi faasis (koosmanustamisel kemoteraapiaga) Phesgoga ravitud patsientidel 0,4% ning intravenoosse pertuzumabi ja trastuzumabiga ravitud patsientidel 0%. Sümptomaatilise südamepuudulikkusega patsientide seas ei olnud ühelgi Phesgoga ravitud patsiendil andmete esitamise ajaks väärtused taastunud ning ühel patsiendil lõpetati sümptomaatilise südamepuudulikkuse tõttu ravi Phesgoga. Adjuvantravi faasis (Phesgo manustamisel üksinda) ja järelkontrolli faasis täheldati sarnase esinemissagedusega sümptomaatilist südamepuudulikkust, millega kaasnes LVEF vähenemine vähemalt 10 protsendipunkti võrreldes algväärtusega ja kuni < 50%. Neoadjuvantravi faasis asümptomaatilisest või kergelt sümptomaatilisest (NYHA II klass)

LVEF vähenemisest vähemalt 10 protsendipunkti võrreldes algväärtusega ja kuni < 50% (kinnitatud teise LVEF mõõtmisega) Phesgoga ravitud patsientidel ei teatatud ja sellest teatati 0,4%-l intravenoosse pertuzumabi ja trastuzumabiga ravitud patsientidest (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Adjuvantravi faasis ei teatatud kummaski rühmas asümptomaatilisest või kergelt sümptomaatilisest (NYHA II klass) LVEF vähenemisest vähemalt 10 protsendipunkti võrreldes algväärtusega ja kuni < 50% (kinnitatud teise LVEF mõõtmisega). Järelkontrolli faasis tekkis sellist tüüpi südame häire 1,6%-l Phesgoga ravitud patsientidest ning 3,6%-l intravenoosse pertuzumabi ja trastuzumabiga ravitud patsientidest.

Intravenoosne pertuzumab kombinatsioonis trastuzumabi ja kemoteraapiaga

Olulises uuringus CLEOPATRA oli LVD esinemissagedus uuringuravi ajal suurem platseeborühmas kui pertuzumabi rühmas (vastavalt 8,6% ja 6,6%). Sümptomaatilise LVD esinemissagedus oli samuti väiksem pertuzumabi rühmas (1,8% platseeborühmas *vs.* 1,5% pertuzumabi rühmas) (*vt lõik 4.4*).

Neoadjuvantravi uuringus NEOSPHERE, kus patsiendid said neoadjuvantravina neli tsüklit pertuzumabi, oli LVD esinemissagedus (kogu raviperioodi jooksul) suurem pertuzumabi, trastuzumabi ja dotsetakseeli saanud rühmas (7,5%) kui trastuzumabi ja dotsetakseeliga ravitud rühmas (1,9%). Pertuzumabi ja trastuzumabi rühmas täheldati ühte sümptomaatilise LVD juhtu.

Neoadjuvantravi uuringus TRYPHAENA oli LVD esinemissagedus (kogu raviperioodi jooksul) 8,3% pertuzumabi pluss trastuzumabi ja FEC-ravi (5-fluorouratsiil, epirubitsiin, tsüklofosfamiid) puhul, millele järgnes pertuzumabi pluss trastuzumabi ja dotsetakseeli manustamine, 9,3% FEC-ravile järgnenud pertuzumabi pluss trastuzumabi ja dotsetakseeli rühmas ning 6,6% pertuzumabi ja TCH (dotsetakseel, karboplatiin ja trastuzumab) kombinatsiooni rühmas. Sümptomaatilise LVD (südame paispuudulikkus) esinemissagedus oli 1,3% FEC-ravi järgselt kasutatud pertuzumabi pluss trastuzumabi ja dotsetakseeli rühmas (välja arvatud patsient, kellel tekkis sümptomaatiline LVD FEC-ravi ajal enne pertuzumabi pluss trastuzumabi ja dotsetakseeli saamist) ning samuti 1,3% pertuzumabi ja TCH kombinatsiooni rühmas. Sümptomaatilist LVD-d ei täheldatud ühelgi patsiendil rühmas, kes said pertuzumabi pluss trastuzumabi ja FEC-ravi, millele järgnes pertuzumabi pluss trastuzumabi ja dotsetakseeli manustamine.

Uuringu BERENICE neoadjuvantravi perioodil oli NYHA III/IV klassi sümptomaatilise LVD (südame paispuudulikkus vastavalt NCI-CTCAE v.4-le) esinemissagedus 1,5% rühmas, kus lühemate manustamisintervallidega doksorubitsiinile ja tsüklofosfamiidile (AC) järgnes pertuzumabi pluss trastuzumabi ja paklitakseeli manustamine ning sümptomaatilist LVD-d ei esinenud ühelgi patsiendil (0%) rühmas, kus FEC-ravile järgnes pertuzumabi manustamine kombinatsioonis trastuzumabi ja dotsetakseeliga. Asümptomaatilise LVD (väljutusfraktsiooni vähenemine vastavalt NCI-CTCAE v.4-le) esinemissagedus oli 7% rühmas, kus lühemate manustamisintervallidega AC-le järgnes pertuzumabi pluss trastuzumabi ja paklitakseeli manustamine, ning 3,5% rühmas, kus FEC-ravile järgnes pertuzumabi pluss trastuzumabi ja dotsetakseeli manustamine.

Uuringus APHINITY oli sümptomaatilise südamepuudulikkuse (NYHA III või IV klass; LVEF vähenemisega vähemalt 10 protsendipunkti võrreldes algväärtusega ja kuni < 50%) esinemissagedus < 1% (0,6% pertuzumabiga ravitud patsientide *vs.* 0,3% platseebot saanud patsientide seas). Sümptomaatilise südamepuudulikkusega patsientide seas olid andmete esitamise ajaks väärtused taastunud (mida määratleti kui kahte järjestikust LVEF väärtust üle 50%) 46,7%-l pertuzumabiga ravitud patsientidest ja 57,1%-l platseebot saanud patsientidest. Enamikest juhtudest teatati antratsükliiniga ravitud patsientidel. Asümptomaatilist või kergelt sümptomaatilist (NYHA II klass) LVEF vähenemist vähemalt 10 protsendipunkti võrra algväärtusest või kuni < 50% täheldati 2,7%-l pertuzumabiga ravitud patsientidest ja 2,8%-l platseebot saanud patsientidest; andmete esitamise ajaks olid väärtused taastunud 79,7%-l pertuzumabiga ravitud patsientidest ja 80,6%-l platseebot saanud patsientidest.

Süstimise/infusiooniga seotud reaktsioonid

Phesgo

Olulises uuringus FEDERICA määratleti süstimise/infusiooniga seotud reaktsiooni kui igasugust süsteemset reaktsiooni, millest teatati 24 tunni jooksul pärast Phesgo või intravenoosse pertuzumabi ja trastuzumabi kombinatsiooni manustamist (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Neoadjuvantravi faasis teatati süstimisega seotud reaktsioonidest 0,4%-l Phesgoga ravitud patsientidest ning infusiooniga seotud reaktsioonidest 10,7%-l intravenoosse pertuzumabi ja trastuzumabiga ravitud patsientidest. Adjuvantravi faasis Phesgoga ravitud patsientidel süstimisega seotud reaktsioonidest ei teatatud ning infusiooniga seotud reaktsioonidest teatati 1,6%-l intravenoosse pertuzumabi ja trastuzumabiga ravitud patsientidest. Suurem osa Phesgo või intravenoosse pertuzumabi ja trastuzumabi puhul täheldatud süsteemsetest süstimise/infusiooniga seotud reaktsioonidest olid külmavärinad, iiveldus või oksendamine.

Süstekoha reaktsioonidest, mida määratleti kui mis tahes Phesgo manustamisele järgneva 24 tunni jooksul kirjeldatud paikset reaktsiooni, teatati 6,9%-l ja 12,9%-l Phesgoga ravitud patsientidest vastavalt neoadjuvantravi ja adjuvantravi faasis ning need kõik olid 1. või 2. astme juhud. Suurem osa Phesgo puhul täheldatud paiksetest süstekoha reaktsioonidest olid kas süstekoha valu või süstekoha punetus.

Intravenoosne pertuzumab kombinatsioonis trastuzumabi ja kemoteraapiaga

Olulistes uuringutes määratleti manustamisega seotud reaktsiooni kui mis tahes juhtu, mida kirjeldatakse kui ülitundlikkust, anafülaktilist reaktsiooni, ägedat infusioonireaktsiooni või tsütokiinide vabanemise sündroomi, mis tekib infusiooni ajal või infusiooniga samal päeval. Olulises uuringus CLEOPATRA manustati pertuzumabi esialgne annus päev enne trastuzumabi ja dotsetakseeli manustamist, võimaldamaks pertuzumabiga seotud reaktsioonide hindamist. Esimesel päeval, kui manustati ainult pertuzumabi, oli infusiooniga seotud reaktsioonide üldine esinemissagedus platseeborühmas 9,8% ja pertuzumabi rühmas 13,2%, kusjuures enamik reaktsioone olid kerged või mõõdukad. Kõige sagedasemad (≥ 1,0%) pertuzumabi rühmas täheldatud infusiooniga seotud reaktsioonid olid püreksia, külmavärinad, väsimus, peavalu, asteenia, ülitundlikkus ja oksendamine.

Teise ravitsükli ajal, kui kõiki ravimpreparaate manustati samal päeval, olid kõige sagedasemad (≥ 1,0%) pertuzumabi rühmas täheldatud infusiooniga seotud reaktsioonid väsimus, ravimülitundlikkus, maitsehäire, ülitundlikkus, lihasevalu ja oksendamine (vt lõik 4.4).

Neoadjuvant- ja adjuvantravi uuringutes manustati pertuzumabi samal päeval muu uuringuraviga. Infusiooniga seotud reaktsioone esines esimesel pertuzumabi manustamise (kombinatsioonis trastuzumabi ja kemoteraapiaga) päeval 18,6%...25,0%-l patsientidest. Kõrvaltoimete tüüp ja raskusaste olid kooskõlas uuringus CLEOPATRA täheldatuga, kusjuures enamik reaktsioone olid kerged või keskmise raskusega.

Ülitundlikkusreaktsioonid/anafülaksia

Phesgo

Olulises uuringus FEDERICA oli HER2-vastase raviga seotud ülitundlikkuse/anafülaksia juhtude üldine esinemissagedus Phesgoga ravitud patsientidel 1,2% *vs.* intravenoosset pertuzumabi ja trastuzumabi saanud patsientidel 0,8%; ühelgi patsiendil ei esinenud NCI-CTCAE (versioon 4.0) 3. kuni 4. astme juhtusid (vt lõik 4.4). Ühel patsiendil tekkis ülitundlikkuse/anafülaksia episood Phesgo manustamise ajal või vahetult pärast seda esimese tsükli ajal, mis viis ravi lõpetamiseni (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Neoadjuvantravi faasis tekkis ravimülitundlikkus 0,4%-l Phesgoga ravitud patsientidest ning 0,4%-l intravenoosse pertuzumabi ja trastuzumabiga ravitud patsientidest. Adjuvantravi faasis tekkis

ravimülitundlikkus 0,4%-l Phesgoga ravitud patsientidest ning ülitundlikkust või ravimülitundlikkust ei esinenud ühelgi intravenoosse pertuzumabi ja trastuzumabiga ravitud patsiendil.

Intravenoosne pertuzumab kombinatsioonis trastuzumabi ja kemoteraapiaga

Metastaatilise rinnanäärmevähi olulises uuringus CLEOPATRA oli uurija poolt teatatud ülitundlikkuse/anafülaksia juhtude üldine esinemissagedus kogu raviperioodi jooksul platseeborühmas 9,3% ja pertuzumabi rühmas 11,3%, millest vastavalt 2,5% ja 2,0% olid NCI-CTCAE 3. kuni 4. astme juhud. Kokku kahel patsiendil platseeborühmas ja neljal patsiendil pertuzumabi rühmas tekkisid kõrvaltoimed, mida kirjeldati uurija poolt kui anafülaksiat (vt lõik 4.4).

Üldiselt olid enamik ülitundlikkusreaktsioone kerged või keskmise raskusega ning taandusid pärast ravi. Uuringuravi muutmise põhjal hinnati, et enamik reaktsioone oli tekkinud dotsetakseeli infusioonide tagajärjel.

Neoadjuvant- ja adjuvantravi uuringutes oli ülitundlikkuse/anafülaksia juhtude esinemus kooskõlas uuringus CLEOPATRA täheldatuga. Uuringus NEOSPHERE tekkis anafülaksia kahel patsiendil pertuzumabi ja dotsetakseeliga ravitud patsientide rühmas. Nii uuringus TRYPHAENA kui ka uuringus APHINITY oli ülitundlikkuse/anafülaksia üldine esinemissagedus suurim pertuzumabi ja TCH-ravi rühmas (vastavalt 13,2% ja 7,6%), millest vastavalt 2,6% ja 1,3% olid NCI-CTCAE 3. kuni 4. astme juhud.

Febriilne neutropeenia

Phesgo

Olulises uuringus FEDERICA tekkis neoadjuvantravi faasis febriilne neutropeenia (3. või 4. aste) 6,6%-l Phesgoga ravitud patsientidest ning 5,6%-l intravenoosse pertuzumabi ja trastuzumabiga ravitud patsientidest. Adjuvantravi faasis febriilse neutropeenia juhte (3. või 4. aste) ei esinenud.

Nagu ka intravenoosse pertuzumabi ja trastuzumabi olulistes uuringutes, kus täheldati febriilse neutropeenia (3. või 4. aste) suuremat esinemissagedust intravenoosse pertuzumabi ja trastuzumabiga ravitud Aasia päritolu patsientide seas (13,0%), oli neoadjuvantravi faasis febriilse neutropeenia esinemissagedus sarnaselt suurem ka Phesgoga ravitud Aasia päritolu patsientidel (13,7%). Adjuvantravi faasis ei täheldatud kummaski rühmas febriilse neutropeenia juhte (3. või 4. aste).

Intravenoosne pertuzumab kombinatsioonis trastuzumabi ja kemoteraapiaga

Olulises uuringus CLEOPATRA tekkis suuremal osal mõlema ravirühma patsientidest vähemalt üks leukopeeniline kõrvaltoime (63,0%-l patsientidest pertuzumabi rühmas ja 58,3%-l platseeborühmas), millest enamus olid neutropeenilised kõrvaltoimed (vt lõik 4.4). Febriilne neutropeenia tekkis 13,7%-l pertuzumabiga ravitud patsientidest ja 7,6%-l platseebot saanud patsientidest. Mõlemas ravirühmas oli febriilse neutropeeniaga patsientide arv suurim esimese ravitsükli puhul, mis seejärel vähenes pidevalt. Febriilse neutropeenia suuremat esinemissagedust täheldati mõlemas ravirühmas Aasia päritolu patsientidel võrreldes teiste rasside esindajatega või teistest geograafilistest piirkondadest pärit patsientidega. Aasia päritolu patsientide seas oli febriilse neutropeenia esinemissagedus suurem pertuzumabi rühmas (25,8%) võrreldes platseeborühmaga (11,3%).

Uuringus NEOSPHERE tekkis febriilne neutropeenia 8,4%-l patsientidest, kes said neoadjuvantravina pertuzumabi, trastuzumabi ja dotsetakseeli, võrreldes 7,5%-ga trastuzumabi ja dotsetakseeli saanud patsientidel. Uuringus TRYPHAENA tekkis febriilne neutropeenia 17,1%-l patsientidest, kes said neoadjuvantravi pertuzumabi + TCH-ga, ning 9,3%-l patsientidest, kes said FEC-ravi järgselt neoadjuvantravina pertuzumabi, trastuzumabi ja dotsetakseeli. Uuringus TRYPHAENA oli febriilse neutropeenia esinemissagedus suurem patsientidel, kes said pertuzumabi kuue ravitsükli vältel, võrreldes kolm pertuzumabi ravitsüklit saanud patsientidega, sõltumata manustatud kemoteraapiast. Nagu uuringus CLEOPATRA, täheldati ka mõlemas neoadjuvantravi uuringus neutropeenia ja febriilse neutropeenia suuremat esinemissagedust Aasia päritolu patsientide seas võrreldes teiste

patsientidega. Uuringus NEOSPHERE tekkis febriilne neutropeenia 8,3%-l Aasia päritolu patsientidest, kes said neoadjuvantravina pertuzumabi, trastuzumabi ja dotsetakseeli, ning 4,0%-l Aasia päritolu patsientidest, kes said neoadjuvantravina trastuzumabi ja dotsetakseeli.

Uuringus APHINITY esines febriilset neutropeeniat 12,1%-l pertuzumabiga ravitud patsientidest ja 11,1%-l platseebot saanud patsientidest. Teiste rassidega võrreldes oli febriilse neutropeenia esinemissagedus suurem pertuzumabi saanud Aasia päritolu patsientide hulgas, seda nii uuringus APHINITY (15,9% pertuzumabiga ravitud patsientidest ja 9,9% platseebot saanud patsientidest) kui ka uuringutes CLEOPATRA, TRYPHAENA ja NEOSPHERE.

Kõhulahtisus

Phesgo

Olulises uuringus FEDERICA tekkis neoadjuvantravi faasis kõhulahtisus 60,5%-l Phesgoga ravitud ning 54,8%-l intravenoosse pertuzumabi ja trastuzumabiga ravitud patsientidest. ≥ 3. astme kõhulahtisusest teatati 6,6%-l Phesgo rühma patsientidest *vs.* 4,0%-l intravenoosse pertuzumabi ja trastuzumabi rühma patsientidest (vt lõik 4.4).

Adjuvantravi faasis tekkis kõhulahtisus 17,7%-l Phesgoga ravitud ning 20,6%-l intravenoosse pertuzumabi ja trastuzumabiga ravitud patsientidest. ≥ 3. astme kõhulahtisusest teatati 0%-l Phesgo rühma patsientidest *vs.* 1,2%-l intravenoosse pertuzumabi ja trastuzumabi rühma patsientidest.

Intravenoosne pertuzumab kombinatsioonis trastuzumabi ja kemoteraapiaga

Metastaatilise rinnanäärmevähi olulises uuringus CLEOPATRA tekkis kõhulahtisus 68,4%-l pertuzumabiga ravitud ja 48,7%-l platseebot saanud patsientidest (vt lõik 4.4). Enamik juhtusid olid kerge kuni mõõduka raskusega ning tekkisid esimeste ravitsüklite ajal. NCI-CTCAE 3. kuni 4. astme kõhulahtisuse esinemissagedus oli 9,3% pertuzumabiga ravitud *vs.* 5,1% platseebot saanud patsientidel. Pikima episoodi kestuse mediaan oli 18 päeva pertuzumabiga ravitud ja 8 päeva platseebot saanud patsientidel. Kõhulahtisus allus hästi proaktiivsele ravile kõhulahtisuse vastaste ravimitega.

Uuringus NEOSPHERE tekkis kõhulahtisus 45,8%-l patsientidest, kes said neoadjuvantravina pertuzumabi, trastuzumabi ja dotsetakseeli, võrreldes 33,6%-ga trastuzumabi ja dotsetakseeli saanud patsientidel. Uuringus TRYPHAENA tekkis kõhulahtisus 72,3%-l patsientidest, kes said neoadjuvantravi pertuzumabi + TCH-ga, ning 61,4%-l patsientidest, kes said FEC-ravi järgselt neoadjuvantravina pertuzumabi, trastuzumabi ja dotsetakseeli. Mõlemas uuringus oli enamik juhtusid kerge kuni mõõduka raskusega.

Uuringus APHINITY oli kõhulahtisuse esinemissagedus pertuzumabi ravirühmas suurem (71,2%) kui platseeborühmas (45,2%). Pertuzumabi rühmas teatati ≥ 3. astme kõhulahtisusest 9,8%-l ja platseeborühmas 3,7%-l patsientidest. Suurem osa teatatud juhtudest olid 1. või 2. astme juhud. Kõhulahtisuse (kõik astmed) suurimat esinemissagedust kirjeldati sihtmärkravi + taksaanil põhineva kemoteraapia perioodil (61,4% pertuzumabi ravirühma patsientidest *vs.* 33,8% platseeborühma patsientidest). Pärast kemoteraapia lõpetamist oli kõhulahtisuse esinemissagedus palju väiksem, seda esines kemoteraapia järgsel sihtmärkravi perioodil 18,1%-l pertuzumabi rühma patsientidest *vs.* 9,2%-l platseeborühma patsientidest.

Lööve

Phesgo

Olulises uuringus FEDERICA tekkis neoadjuvantravi faasis lööve 10,7%-l Phesgoga ravitud ning 15,5%-l intravenoosse pertuzumabi ja trastuzumabiga ravitud patsientidest. Adjuvantravi faasis tekkis lööve 8,2%-l Phesgoga ravitud ning 8,7%-l intravenoosse pertuzumabi ja trastuzumabiga ravitud patsientidest. Enamik lööbejuhtudest olid 1. või 2. astme juhud.

Intravenoosne pertuzumab kombinatsioonis trastuzumabi ja kemoteraapiaga

Metastaatilise rinnanäärmevähi olulises uuringus CLEOPATRA tekkis lööve 51,7%-l pertuzumabiga ravitud ja 38,9%-l platseebot saanud patsientidest. Enamik olid 1. või 2. raskusastme juhud, mis ilmnesid kahe esimese ravitsükli ajal ning allusid standardravile, näiteks akne paiksele või suukaudsele ravile.

Uuringus NEOSPHERE tekkis lööve 40,2%-l patsientidest, kes said neoadjuvantravina pertuzumabi, trastuzumabi ja dotsetakseeli, võrreldes 29,0%-ga trastuzumabi ja dotsetakseeli saanud patsientidel. Uuringus TRYPHAENA tekkis lööve 36,8%-l patsientidest, kes said neoadjuvantravi pertuzumabi+TCH-ga, ning 20,0%-l patsientidest, kes said FEC-ravi järgselt neoadjuvantravina pertuzumabi, trastuzumabi ja dotsetakseeli. Lööbe esinemissagedus oli suurem patsientidel, kes said pertuzumabi kuue ravitsükli vältel, võrreldes pertuzumabi kolm ravitsüklit saanud patsientidega, sõltumata manustatud kemoteraapiast.

Uuringus APHINITY esines kõrvaltoimena löövet 25,8%-l pertuzumabi rühma patsientidest *vs.* 20,3%-l platseeborühma patsientidest. Enamik lööbejuhtudest olid 1. või 2. astme juhud.

<u>*Laboratoorsed kõrvalekalded*</u>

Phesgo

Olulises uuringus FEDERICA oli neoadjuvantravi faasis NCI-CTCAE v.4 3. kuni 4. astme neutropeenia esinemissagedus kahe ravirühma vahel tasakaalus (13,6% Phesgo rühmas ning 13,9% intravenoosse pertuzumabi ja trastuzumabi rühmas) ning adjuvantravi faasis oluliselt väiksem (0,8% Phesgoga ravitud ning 0% intravenoosse pertuzumabi ja trastuzumabiga ravitud patsientidel).

Intravenoosne pertuzumab kombinatsioonis trastuzumabi ja kemoteraapiaga

Metastaatilise rinnanäärmevähi olulises uuringus CLEOPATRA oli NCI-CTCAE v.3 3. kuni 4. astme neutropeenia esinemissagedus kahe ravirühma vahel tasakaalus (86,3% pertuzumabi rühmas ja 86,6% platseeborühmas, sh 4. astme neutropeenia esinemissagedus vastavalt 60,7% ja 64,8%).

Uuringus NEOSPHERE oli NCI-CTCAE v.3 3. kuni 4. astme neutropeenia esinemissagedus 74,5% patsientidel, kes said neoadjuvantravina pertuzumabi, trastuzumabi ja dotsetakseeli, võrreldes 84,5%-ga trastuzumabi ja dotsetakseeli saanud patsientidel (sh 4. astme neutropeenia esinemissagedus vastavalt 50,9% ja 60,2%). Uuringus TRYPHAENA oli NCI-CTCAE v.3 3. kuni 4. astme neutropeenia esinemissagedus 85,3% patsientidel, kes said neoadjuvantravi pertuzumabi+TCH-ga, ning 77,0% patsientidel, kes said FEC-ravi järgselt neoadjuvantravina pertuzumabi, trastuzumabi ja dotsetakseeli (sh 4. astme neutropeenia esinemissagedus vastavalt 66,7% ja 59,5%).

Uuringus APHINITY oli NCI-CTCAE v.4 3. kuni 4. astme neutropeenia esinemissagedus 40,6% patsientidel, kes said pertuzumabi, trastuzumabi ja kemoteraapiat, võrreldes 39,1%-ga platseebot, trastuzumabi ja kemoteraapiat saanud patsientidel (sh 4. astme neutropeenia esinemissagedus vastavalt 28,3% ja 26,5%).

<u>*Immunogeensus*</u>

Nagu kõigi terapeutiliste valkude puhul, võib Phesgoga ravi saavatel patsientidel tekkida immuunvastus pertuzumabi ja trastuzumabi suhtes.

Uuringus FEDERICA oli intravenoosse pertuzumabi ja trastuzumabiga ravitud patsientidel ravist tingitud pertuzumabi ja trastuzumabi vastaste antikehade esinemissagedus vastavalt 10,6% (26/245) ja 0,4% (1/245). Pertuzumabi vastaste antikehade positiivse leiuga patsientide seas tuvastati neutraliseerivad pertuzumabi vastased antikehad kolmel patsiendil.

Phesgoga ravitud patsientidel oli ravist tingitud pertuzumabi, trastuzumabi ja alfa-vorhüaluronidaasi vastaste antikehade esinemissagedus vastavalt 12,9% (31/241), 2,1% (5/241) ja 6,3% (15/238). Nende patsientide seas tuvastati neutraliseerivad pertuzumabi vastased antikehad kahel patsiendil ja neutraliseerivad trastuzumabi vastased antikehad ühel patsiendil.

Phesgo kasutamise järgselt tekkinud pertuzumabi, trastuzumabi või alfa-vorhüaluronidaasi vastaste antikehade kliiniline tähtsus on teadmata.

Üleminek intravenoosselt pertuzumabilt ja trastuzumabilt Phesgole (või vastupidi)

Uuringus MO40628 hinnati ohutust intravenoosselt pertuzumabilt ja trastuzumabilt subkutaansele Phesgole üleminekul (rühm A) ja vastupidi (rühm B), kus esmane eesmärk oli hinnata patsientide eelistust Phesgo puhul (uuringu ülesehituse kohta vt täpsemalt lõik 5.1).

A-rühma patsientidel oli kõrvaltoimete esinemissagedus 1. kuni 3. tsükli jooksul (intravenoosne ravi) 77,5% (62/80 patsienti) ja 4. kuni 6. tsükli jooksul (subkutaanne ravi) 72,5% (58/80 patsienti).
B-rühma patsientidel oli kõrvaltoimete esinemissagedus 1. kuni 3. tsükli jooksul (subkutaanne ravi) 77,5% (62/80 patsienti) ja 4. kuni 6. tsükli jooksul (intravenoosne ravi) 63,8% (51/80 patsienti), peamiselt paiksete süstekoha reaktsioonide (kõik 1. või 2. astme kõrvaltoimed) suurema esinemissageduse tõttu Phesgo manustamise ajal. Tõsiste kõrvaltoimete, 3. astme kõrvaltoimete ja kõrvaltoime tõttu ravi lõpetamiste üleminekueelsed määrad (1. kuni 3. tsükkel) olid väikesed (< 6%) ja sarnased üleminekujärgsete määradega (4…6. tsükkel).

4. või 5. astme kõrvaltoimetest ei teatatud.

Eakad patsiendid

Uuringus FEDERICA ei täheldatud 65-aastaste ja vanemate patsientide ning alla 65-aastaste patsientide vahel üldisi erinevusi Phesgo ohutuses.

Kuid pertuzumabi olulistes kliinilistes uuringutes tekkisid intravenoosse pertuzumabi manustamisel kombinatsioonis trastuzumabiga söögiisu vähenemine, aneemia, kehakaalu vähenemine, asteenia, düsgeusia, perifeerne neuropaatia, hüpomagneseemia ja kõhulahtisus esinemissagedusega, mis oli 65-aastastel ja vanematel patsientidel (n=418) ≥ 5% suurem kui alla 65-aastastel patsientidel (n=2926).

Phesgo või intravenoosse pertuzumabi ja trastuzumabiga ravitud üle 75-aastaste patsientide kohta on saadud vähe kliiniliste uuringute andmeid. Turuletulekujärgsed andmed ei näita erinevusi pertuzumabi ja trastuzumabi kombinatsiooni ohutuses 65-aastaste ja vanemate ning alla 65-aastaste patsientide vahel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Phesgo suurim testitud annus on 1200 mg pertuzumabi / 600 mg trastuzumabi. Üleannustamise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ning vajadusel alustada sobivat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L01FY01

Toimemehhanism

Phesgo sisaldab pertuzumabi ja trastuzumabi, mis tagavad selle ravimi terapeutilise toime, ja ensüümi alfa-vorhüaluronidaasi, mida kasutatakse sama preparaadi koostisse kuuluvate ainete dispersiooni ja imendumise suurendamiseks subkutaanse manustamise korral.

Pertuzumab ja trastuzumab on rekombinantsed inimesele omaseks muudetud IgG1 monoklonaalsed antikehad, mille toime on suunatud inimese epidermaalse kasvufaktori 2. tüüpi retseptori (HER2) vastu. Mõlemad toimeained seonduvad erinevate HER2 alamdomeenidega teineteisega konkureerimata ning neil on teineteist täiendav HER2 signaaliülekannet katkestav toimemehhanism:

- Pertuzumabi toime on suunatud spetsiifiliselt HER2 ekstratsellulaarse dimerisatsiooni domeeni (alamdomeen II) vastu, blokeerides seeläbi HER2 ligandist sõltuva heterodimerisatsiooni teiste HER perekonna liikmetega (sh epidermaalse kasvufaktori retseptor (EGFR), HER3 ja HER4). Selle tulemusena pärsib pertuzumab ligandi poolt aktiveeritud intratsellulaarset signaali ülekannet kahe peamise signaaliülekande raja kaudu, milleks on mitogeeni aktiveeritud proteiini (*mitogen-activated protein*, MAP) kinaas ja fosfoinositiid-3-kinaas (PI3K). Nende signaaliülekande radade inhibeerimine võib viia vastavalt raku kasvu seiskumiseni ja apoptoosi tekkeni.

- Trastuzumab seondub HER2 valgu ekstratsellulaarse domeeni alamdomeeniga IV, et inhibeerida ligandist sõltumatuid HER2-vahendatud proliferatsiooni ja ellujäämise signaale inimese kasvajarakkudes, kus esineb HER2 üleekspressioon.

Lisaks vahendavad mõlemad toimeained antikehast sõltuvat rakulist tsütotoksilisust (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC). *In vitro* avaldub nii pertuzumabi kui trastuzumabi ADCC eeskätt HER2 üleekspressiooniga vähirakkudel, mitte vähirakkudel, kus HER2 üleekspressiooni ei esine.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Käesolevas lõigus on toodud Phesgo pertuzumabi ja trastuzumabi fikseeritud annuste kombinatsiooni ning intravenoosse pertuzumabi ja trastuzumabi kombinatsiooni kasutamise kliiniline kogemus HER2 üleekspressiooniga varajases staadiumis ja metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidel.

Phesgo kasutamise kliiniline kogemus HER2-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel

Phesgo kasutamise kliiniline kogemus põhineb HER2 üleekspressiooniga varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientide III faasi kliinilisest uuringust (FEDERICA WO40324) ja II faasi kliinilisest uuringust (PHRANCESCA MO40628) saadud andmetel. Allpool kirjeldatud uuringus tuvastati HER2 üleekspressioon kesklaboris ja seda defineeriti kui IHC skoori 3+ või amplifikatsiooni suhet ≥ 2,0 ISH meetodil.

FEDERICA (WO40324)

FEDERICA oli avatud mitmekeskuseline randomiseeritud uuring, kus osales 500 patsienti HER2-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähiga, mis oli opereeritav või lokaalselt kaugelearenenud (sh põletikuline) kasvaja suurusega > 2 cm või lümfisõlmede haaratusega, ning mis hõlmas neoadjuvant- ja adjuvantravi. Patsiendid randomiseeriti saama 8 tsüklit neoadjuvantset kemoteraapiat koos 4 tsükli Phesgo või intravenoosse pertuzumabi ja trastuzumabi samaaegse

manustamisega tsüklite 5…8 jooksul. Uurijad valisid patsientide jaoks välja ühe kahest järgnevast neoadjuvantsest kemoteraapiast:

- 4 tsüklit doksorubitsiini (60 mg/m^2) ja tsüklofosfamiidi (600 mg/m^2) iga 2 nädala järel, millele järgnes paklitakseeli (80 mg/m^2) iganädalane manustamine 12 nädala jooksul;
- 4 tsüklit doksorubitsiini (60 mg/m^2) ja tsüklofosfamiidi (600 mg/m^2) iga 3 nädala järel, millele järgnes 4 dotsetakseeli tsüklit (75 mg/m^2 esimese tsükli ja seejärel 100 mg/m^2 järgnevate tsüklite puhul uurija äranägemisel) iga 3 nädala järel.

Pärast operatsiooni jätkasid patsiendid ravi Phesgo või intravenoosse pertuzumabi ja trastuzumabiga nagu enne operatsiooni veel 14 tsükli vältel, saades kokku 18 tsüklit HER2 sihtmärkravi. Patsiendid said ka adjuvantset kiiritusravi ja endokriinravi vastavalt kohalikule ravipraktikale. Adjuvantravi perioodil oli uurija äranägemisel lubatud intravenoosse trastuzumabi asendamine subkutaanselt manustatava trastuzumabiga. HER2 sihtmärkravi manustati iga 3 nädala järel vastavalt tabelis 3 toodule.

Tabel 3 Phesgo, intravenoosse pertuzumabi, intravenoosse trastuzumabi ja subkutaanse trastuzumabi annustamine ja manustamine

Ravimid	Manustamisviis	Annus	
		Küllastusannus	Säilitusannus
Phesgo	Subkutaanne süste	1200 mg/600 mg	600 mg/600 mg
Pertuzumab	Intravenoosne infusioon	840 mg	420 mg
Trastuzumab	Intravenoosne infusioon	8 mg/kg	6 mg/kg
Trastuzumab	Subkutaanne süste	600 mg	

FEDERICA oli kavandatud näitama Phesgo koostisse kuuluva pertuzumabi 7. tsükli (st enne 8. tsükli annust) aegse minimaalse kontsentratsiooni (C_{min}) mittehalvemust seerumis võrreldes intravenoosse pertuzumabiga (esmane tulemusnäitaja). Põhilised teisesed tulemusnäitajad esmase analüüsi ajal hõlmasid Phesgo koostisse kuuluva trastuzumabi 7. tsükli aegse C_{min} mittehalvemust seerumis võrreldes intravenoosse trastuzumabiga, efektiivsus- (koha peal hinnatud üldine patoloogiline täielik ravivastus; *total pathological Complete Response*, tpCR) ja ohutustulemusi. Muud teisesed tulemusnäitajad hõlmasid pikaajalist ohutust ja kliinilisi lõpptulemusi (invasiivse haiguse vaba elulemus [*invasive disease free survival*, iDFS] ja üldine elulemus [*overall survival*, OS]). Demograafilised andmed olid kahe ravirühma vahel hästi tasakaalustatud ning uuringu käigus ravitud patsientide vanuse mediaan oli 51 aastat. Enamikel patsientidel oli hormoonretseptor-positiivne haigus (61,2%), lümfisõlmede haaratus (57,6%) ja enamik oli europiidsest rassist (65,8%).

Phesgos sisalduva pertuzumabi ja trastuzumabi ekspositsiooni mittehalvemuse kohta vt lõik 5.2. Ohutusprofiil vt lõik 4.8.

Tabelis 4 on toodud teisese efektiivsuse tulemusnäitaja (koha peal hinnatud) tpCR, mida määratleti kui invasiivse haiguse puudumist rinnanäärmes ja kaenla all [ypT0/is, ypN0]) analüüs. Tabelis 4 on toodud ka iDFS-i ja OS-i lõpliku analüüsi tulemused (kliiniliste andmete kogumise kuupäev 2. juuni 2023 ja järelkontrolli mediaan 51 kuud).

Tabel 4 Efektiivsuse kokkuvõte

	Phesgo (n=248)	Intravenoosne pertuzumab + trastuzumab (n=252)
Üldine patoloogiline täielik ravivastus (tpCR)		
n	248	252
tpCR (ypT0/is, ypN0)	148 (59,7%)	150 (59,5%)
95% CI[1]	(53,28; 65,84)	(53,18; 65,64)
Invasiivse haiguse vaba elulemus (iDFS)		
n	234	239
Juhuga patsiendid (%)	26 (11,1%)	23 (9,6%)
Stratifitseerimata riskitiheduste suhe (95% CI)	1,13 (0,64; 1,97)	
Üldine elulemus (OS)		
n	248	252
Juhuga patsiendid (%)	14 (5,6%)	12 (4,8%)
Riskitiheduste suhe[2] (95% CI)	1,26 (0,58; 2,72)	

[1] Ühe valimi binoomjaotuse usaldusvahemik Pearson-Clopperi meetodil.
[2] Tsentraalse hormoonretseptori staatuse, kliinilise staadiumi ja kemoteraapia tüübi järgi stratifitseeritud analüüs.

PHRANCESCA (MO40628)

Uuringus MO40628 hinnati ohutust intravenoosselt pertuzumabilt ja trastuzumabilt subkutaansele Phesgole üleminekul ja vastupidi (vt lõik 4.8), kus esmane eesmärk oli hinnata patsientide eelistust intravenoosse või subkutaanse manustamistee kasuks: 85% patsientidest eelistas subkutaanset teed, samas kui 13,8% eelistas i.v. manustamist ning 1,2%-l eelistus puudus. Sellesse kaheharulisse ristuva ülesehitusega uuringusse kaasati kokku 160 patsienti: 80 patsienti randomiseeriti rühma A (3 ravitsüklit intravenoosse pertuzumabi ja trastuzumabiga, millele järgnes 3 ravitsüklit Phesgoga) ja 80 patsienti randomiseeriti rühma B (3 ravitsüklit Phesgoga, millele järgnes 3 ravitsüklit intravenoosse pertuzumabi ja trastuzumabiga). Esmase analüüsi põhjal oli ekspositsiooni mediaan adjuvantsele pertuzumabile ja trastuzumabile (nii i.v. kui ka s.c. manustamise korral) 11 ravitsüklit (vahemikus 6…15).

Intravenoosse pertuzumabi ja trastuzumabi kasutamise kliiniline kogemus HER2-positiivse rinnanäärmevähi korral

Intravenoosse pertuzumabi kasutamise kliiniline kogemus kombinatsioonis trastuzumabiga põhineb andmetel, mis on saadud kahest varajases staadiumis rinnanäärmevähi randomiseeritud neoadjuvantravi II faasi uuringust (üks aktiivkontrolliga uuring), mitterandomiseeritud neoadjuvantravi II faasi uuringust, adjuvantravi randomiseeritud III faasi uuringust ning randomiseeritud III faasi uuringust ja ühe uuringurühmaga metastaatilise rinnanäärmevähi II faasi uuringust. Allpool kirjeldatud uuringutes tuvastati HER2 üleekspressioon kesklaboris ja seda defineeriti kui IHC skoori 3+ või amplifikatsiooni suhet ≥ 2,0 ISH meetodil.

Varajases staadiumis rinnanäärmevähk

Neoadjuvantravi

Neoadjuvantravi puhul loetakse lokaalselt kaugelearenenud ja põletikuline rinnanäärmevähk kõrge riskiga vähkideks hoolimata hormoonretseptori staatusest. Varajases staadiumis rinnanäärmevähi puhul tuleb riski hindamisel arvesse võtta kasvaja suurust, astet, hormoonretseptori staatust ja lümfisõlme metastaase.

Rinnanäärmevähi neoadjuvantravi näidustus põhineb tõestatud patoloogilise täieliku ravivastuse määra paranemisel ning haigusevaba elulemuse (*disease-free survival*, DFS) paranemise tendentsil, mis siiski

ei tõesta ega mõõda täpselt kasu, mis puutub pikaajalistesse tulemustesse, nagu üldine elulemus (*overall survival*, OS) või DFS.

NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE on pertuzumabi II faasi mitmekeskuseline rahvusvaheline randomiseeritud kontrolliga uuring, kus osales 417 esmakordselt diagnoositud, varajases staadiumis, põletikulise või lokaalselt kaugelearenenud HER2-positiivse rinnanäärmevähiga (T2-4d; primaarne kasvaja > 2 cm läbimõõduga) täiskasvanud naissoost patsienti, kes ei olnud saanud eelnevat ravi trastuzumabiga, kemoteraapiat ega kiiritusravi. Uuringusse ei kaasatud metastaasidega, kahepoolse rinnanäärmevähiga, kliiniliselt oluliste kardiaalsete riskifaktoritega (vt lõik 4.4) või LVEF < 55% patsiente. Enamik patsiente olid alla 65-aastased.

Patsiendid randomiseeriti saama ühte järgmistest neoadjuvantravi skeemidest 4 tsükli vältel enne operatsiooni:

- trastuzumab pluss dotsetakseel;
- pertuzumab pluss trastuzumab ja dotsetakseel;
- pertuzumab pluss trastuzumab;
- pertuzumab pluss dotsetakseel.

Randomiseerimine stratifitseeriti rinnanäärmevähi tüübi (opereeritav, lokaalselt kaugelearenenud või põletikuline) ja östrogeenretseptor (ER)- või progesteroonretseptor (PgR)-positiivsuse järgi.

Pertuzumabi manustati intravenoosselt algannuses 840 mg, millele järgnes 420 mg manustamine iga kolme nädala järel. Trastuzumabi manustati intravenoosselt algannuses 8 mg/kg, millele järgnes 6 mg/kg manustamine iga kolme nädala järel. Dotsetakseeli manustati intravenoosselt algannuses 75 mg/m^2, millele järgnes 75 mg/m^2 või 100 mg/m^2 (taluvuse korral) manustamine iga 3 nädala järel. Pärast operatsiooni said kõik patsiendid kolm tsüklit 5-fluorouratsiili (600 mg/m^2), epirubitsiini (90 mg/m^2), tsüklofosfamiidi (600 mg/m^2) (FEC) intravenoosselt iga kolme nädala järel ning trastuzumabi intravenoosselt iga kolme nädala järel kuni ühe raviaasta täitumiseni. Patsiendid, kes said enne operatsiooni ainult pertuzumabi pluss trastuzumabi, said pärast operatsiooni nii FEC-ravi kui ka dotsetakseeli.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli patoloogilise täieliku ravivastuse (*pathological complete response*, pCR) määr rinnanäärmes (ypT0/is). Teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad olid kliinilise ravivastuse määr, rinda säästva operatsiooni määr (ainult T2…3 kasvajad), DFS ja progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS). Täiendavad uurivad pCR määrad sisaldasid lümfisõlmede staatust (ypT0/isN0 ja ypT0N0).

Demograafilised andmed olid hästi tasakaalustatud (vanuse mediaan oli 49...50 aastat, enamik olid europiidsest rassist (71%)) ning kõik patsiendid olid naised. Kokku 7%-l patsientidest oli põletikuline rinnanäärmevähk, 32%-l lokaalselt kaugelearenenud rinnanäärmevähk ja 61%-l opereeritav rinnanäärmevähk. Ligikaudu pooltel iga ravirühma patsientidest oli hormoonretseptor-positiivne haigus (määratleti kui ER- ja/või PgR-positiivsus).

Efektiivsustulemused on toodud tabelis 5. Pertuzumabi pluss trastuzumabi ja dotsetakseeli saanud patsientidel täheldati pCR määra (ypT0/is) statistiliselt olulist paranemist võrreldes trastuzumabi ja dotsetakseeli saanud patsientidega (45,8% *vs.* 29,0%, p-väärtus = 0,0141). Hoolimata pCR definitsioonist täheldati tulemuste sarnast mustrit. pCR määra erinevus on tõenäoliselt tõlgendatav pikaajaliste tulemuste kliiniliselt oluliseks erinevuseks ning seda toetavad positiivsed suundumused PFS-is (riskitiheduste suhe [HR] = 0,69; 95% CI 0,34; 1,40) ja DFS-is (HR = 0,60; 95% CI 0,28; 1,27).

Hormoonretseptor-positiivsete kasvajatega patsientide alarühmas (6% pCR erinevus rinnas) olid pCR määrad ning samuti pertuzumabi toime ulatus (pertuzumab pluss trastuzumab ja dotsetakseel võrreldes

trastuzumabi ja dotsetakseeli saavate patsientidega) väiksemad kui hormoonretseptor-negatiivsete kasvajatega patsientidel (26,4% pCR erinevus rinnas).

pCR määrad olid sarnased opereeritava *vs.* lokaalselt kaugelearenenud haigusega patsientidel. Kindlate järelduste tegemiseks oli põletikulise rinnanäärmevähiga patsiente liiga vähe, kuid pCR määr oli suurem pertuzumabi pluss trastuzumabi ja dotsetakseeli saanud patsientidel.

TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA on mitmekeskuseline randomiseeritud II faasi kliiniline uuring, kus osales 225 HER2-positiivse lokaalselt kaugelearenenud, opereeritava või põletikulise rinnanäärmevähiga (T2…4d; primaarne kasvaja > 2 cm läbimõõduga) täiskasvanud naissoost patsienti, kes ei olnud saanud eelnevat ravi trastuzumabiga, kemoteraapiat ega kiiritusravi. Uuringusse ei kaasatud metastaasidega, kahepoolse rinnanäärmevähiga, kliiniliselt oluliste kardiaalsete riskifaktoritega (vt lõik 4.4) või LVEF < 55% patsiente. Enamik patsiente olid alla 65-aastased. Patsiendid randomiseeriti saama enne operatsiooni ühte kolmest neoadjuvantravi skeemist järgmiselt:

- 3 tsüklit FEC-ravi, millele järgnes 3 tsüklit dotsetakseeli; neid kõiki manustati koos pertuzumabi ja trastuzumabiga;
- 3 tsüklit ainult FEC-ravi, millele järgnes 3 tsüklit dotsetakseeli, millega samaaegselt manustati trastuzumabi ja pertuzumabi;
- 6 tsüklit TCH-ravi kombinatsioonis pertuzumabiga.

Randomiseerimine stratifitseeriti rinnanäärmevähi tüübi (opereeritav, lokaalselt kaugelearenenud või põletikuline) ning ER- ja/või PgR-positiivsuse järgi.

Pertuzumabi manustati intravenoosselt algannuses 840 mg, millele järgnes 420 mg manustamine iga kolme nädala järel. Trastuzumabi manustati intravenoosselt algannuses 8 mg/kg, millele järgnes 6 mg/kg manustamine iga kolme nädala järel. FEC-ravi (5-fluorouratsiil [500 mg/m^2], epirubitsiin [100 mg/m^2], tsüklofosfamiid [600 mg/m^2]) manustati intravenoosselt iga kolme nädala järel 3 tsüklit. Dotsetakseeli manustati algannuses 75 mg/m^2 intravenoosse infusioonina iga kolme nädala järel võimalusega suurendada annust uuringuarsti äranägemisel annuseni 100 mg/m^2, kui algannus oli hästi talutav. Kuid pertuzumabi ja TCH kombinatsiooni rühmas manustati dotsetakseeli intravenoosselt annuses 75 mg/m^2 (annuse suurendamine ei olnud lubatud) ja karboplatiini (AUC 6) intravenoosselt iga kolme nädala järel. Pärast operatsiooni said kõik patsiendid trastuzumabi kuni ühe raviaasta täitumiseni.

Selle uuringu esmane tulemusnäitaja oli kardiaalne ohutus uuringu neoadjuvantravi perioodil. Teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad olid pCR määr rinnanäärmes (ypT0/is), DFS, PFS ja OS.

Demograafilised andmed olid rühmade vahel hästi tasakaalustatud (vanuse mediaan oli 49...50 aastat, enamik olid europiidsest rassist [77%]) ning kõik patsiendid olid naised. Kokku 6%-l patsientidest oli põletikuline rinnanäärmevähk, 25%-l lokaalselt kaugelearenenud rinnanäärmevähk ja 69%-l opereeritav rinnanäärmevähk. Ligikaudu pooltel iga ravirühma patsientidest oli ER- ja/või pGR-positiivne haigus.

Võrreldes avaldatud andmetega ilma pertuzumabita sarnaste raviskeemide kohta, täheldati kõigis kolmes ravirühmas suurt pCR määra (vt tabel 5). Hoolimata kasutatud pCR definitsioonist täheldati tulemuste sarnast mustrit. Hormoonretseptor-positiivsete kasvajatega patsientide alarühmas (vahemik 46,2%...50,0%) olid pCR määrad väiksemad kui hormoonretseptor-negatiivsete kasvajatega patsientidel (vahemik 65,0%...83,8%).

pCR määrad olid sarnased opereeritava ja lokaalselt kaugelearenenud haigusega patsientidel. Kindlate järelduste tegemiseks oli põletikulise rinnanäärmevähiga patsiente liiga vähe.

Tabel 5 NEOSPHERE (WO20697) ja TRYPHAENA (BO22280): efektiivsuse ülevaade (ravikavatsuslik populatsioon)

	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
Näitaja	**Trastuzumab +dotsetakseel N=107**	**Pertuzumab + trastuzumab+ dotsetakseel N=107**	**Pertuzumab + trastuzumab N=107**	**Pertuzumab +dotsetakseel N=96**	**Pertuzumab+ trastuzumab+ FEC→ pertuzumab+ trastuzumab+ dotsetakseel N=73**	**FEC→ pertuzumab+ trastuzumab+ dotsetakseel N=75**	**Pertuzumab +TCH N=77**
pCR määr rinna-näärmes (ypT0/is) n (%) [95% CI][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]
pCR määrade erinevus[2] [95% CI][3]		+16,8% [3,5; 30,1]	-12,2% [-23,8; -0,5]	-21,8% [-35,1; -8,5]	NA	NA	NA
p-väärtus (Simesi korr, CMH test)[4]		0,0141 (*vs.* trastuzumab + dotsetakseel)	0,0198 (*vs.* trastuzumab + dotsetakseel)	0,0030 (*vs.* pertuzumab+ trastuzumab+ dotsetakseel)	NA	NA	NA
pCR määr rinna-näärmes ja lümfi-sõlmes (ypT0/is N0) n (%) [95% CI]	23 (21,5%) [14,1; 30,5]	42 (39,3%) [30,3; 49,2]	12 (11,2%) [5,9; 18,8]	17 (17,7%) [10,7; 26,8]	41 (56,2%) [44,1; 67,8]	41 (54,7%) [42,7; 66,2]	49 (63,6%) [51,9; 74,3]
ypT0 N0 n (%) [95% CI]	13 (12,1%) [6,6; 19,9]	35 (32,7%) [24,0; 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]
Kliiniline ravivastus[5]	79 (79,8%)	89 (88,1%)	69 (67,6%)	65 (71,4%)	67 (91,8%)	71 (94,7%)	69 (89,6%)

FEC: 5-fluorouratsiil, epirubitsiin, tsüklofosfamiid; TCH: dotsetakseel, karboplatiin ja trastuzumab, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel

1. Ühe valimi binoomjaotuse 95% CI Pearson-Clopperi meetodil.
2. Ravi pertuzumabi+trastuzumabi+dotsetakseeliga ja pertuzumabi+trastuzumabiga võrreldakse trastuzumabi+dotsetakseeliga, samal ajal kui ravi pertuzumabi+dotsetakseeliga võrreldakse pertuzumabi+trastuzumabi+dotsetakseeliga.
3. Kahe ravivastuse määra erinevuse ligikaudne 95% CI Hauck-Andersoni meetodil.
4. Cochran-Mantel-Haenszeli testi p-väärtus Simesi mitmesuse järgi kohandamisega.
5. Kliiniline ravivastus kirjeldab patsiente, kelle parim üldine ravivastus neoadjuvantravi perioodil on CR või PR (primaarses rinnanäärme koldes).

BERENICE (WO29217)

BERENICE on mitterandomiseeritud avatud mitmekeskuseline rahvusvaheline II faasi uuring, kus osales 401 HER2-positiivse lokaalselt kaugelearenenud, põletikulise või varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsienti (primaarne kasvaja > 2 cm läbimõõduga või lümfisõlmede haaratus).

Uuringus BERENICE oli kaks paralleelset patsientide rühma. Patsiendid, kes olid sobivad saama neoadjuvantravi trastuzumabi pluss antratsükliini/taksaani sisaldava kemoteraapiaga, määrati saama enne operatsiooni ühte kahest alltoodud skeemist järgmiselt:

- kohort A – 4 tsüklit iga kahe nädala järel manustatavat lühemate manustamisintervallidega doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidi, millele järgnes 4 tsüklit pertuzumabi kombinatsioonis trastuzumabi ja paklitakseeliga;
- kohort B – 4 tsüklit FEC-ravi, millele järgnes 4 tsüklit pertuzumabi kombinatsioonis trastuzumabi ja dotsetakseeliga.

Pärast operatsiooni said kõik patsiendid pertuzumabi ja trastuzumabi intravenoosselt iga 3 nädala järel kuni ühe raviaasta täitumiseni.

Uuringu BERENICE esmane tulemusnäitaja oli kardiaalne ohutus uuringu neoadjuvantravi perioodil. Kardiaalse ohutuse esmane tulemusnäitaja, st NYHA III/IV klassi LVD ning LVEF vähenemise esinemissagedus, oli kooskõlas varasemate neoadjuvantravi andmetega (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Adjuvantravi

Uuringust APHINITY saadud andmete põhjal määratletakse adjuvantravi puhul HER2-positiivse suure retsidiveerumise riskiga varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsiente kui lümfisõlm-positiivse või hormoonretseptor-negatiivse haigusega patsiente.

APHINITY (BO25126)

APHINITY on mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga III faasi uuring, kus osales 4804 HER2-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsienti, kellel eemaldati primaarne kasvaja enne randomiseerimist. Patsiendid randomiseeriti seejärel saama pertuzumabi või platseebot kombinatsioonis adjuvantse trastuzumabi ja kemoteraapiaga. Patsientidele määrati uurijate poolt üks järgnevatest antratsükliinil põhinevatest või mittepõhinevatest kemoteraapia skeemidest:

- 3 või 4 tsüklit FEC-ravi või 5-fluorouratsiili, doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidi (FAC), millele järgnes 3 või 4 tsüklit dotsetakseeli või 12 tsüklit üks kord nädalas manustatavat paklitakseeli;
- 4 tsüklit AC-ravi või epirubitsiini ja tsüklofosfamiidi (EC), millele järgnes 3 või 4 tsüklit dotsetakseeli või 12 tsüklit üks kord nädalas manustatavat paksitakseeli;
- 6 tsüklit dotsetakseeli kombinatsioonis karboplatiiniga.

Pertuzumabi ja trastuzumabi manustati intravenoosselt (vt lõik 4.2) iga 3 nädala järel alates esimese taksaani sisaldava tsükli 1. päevast, kokku 52 nädalat (kuni 18 tsüklit) või kuni retsidiveerumise, nõusoleku tagasivõtmise või kontrollimatu toksilisuse tekkimiseni. Patsientidele manustati 5-fluorouratsiiili, epirubitsiini, doksorubitsiini, tsüklofosfamiidi, dotsetakseeli, paklitakseeli ja karboplatiini standardannuseid. Kemoteraapia lõppedes said patsiendid kiiritusravi ja/või hormoonravi vastavalt kohalikule kliinilisele standardile.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli invasiivse haiguse vaba elulemus (*invasive disease free survival*, IDFS), mis oli määratletud kui ajavahemik randomiseerimisest kuni invasiivse rinnanäärmevähi ipsilateraalse lokaalse või regionaalse esmakordse retsidiveerumiseni, kaugmetastaasi tekkeni, kontralateraalse invasiivse rinnanäärmevähi tekkeni või mis tahes põhjusel surmani. Teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad olid IDFS, sh teise primaarse mitte-rinnanäärmevähi teke, OS, DFS, retsidiivivaba periood (*recurrence-free interval*, RFI) ja kaugmetastaasivaba periood (*distant recurrence-free interval*, DRFI).

Demograafilised andmed olid rühmade vahel hästi tasakaalustatud. Vanuse mediaan oli 51 aastat ja üle 99% patsientidest oli naissoost. Enamikel patsientidest oli haigus lümfisõlm-positiivne (63%) ja/või hormoonretseptor-positiivne (64%) ja nad olid europiidsest rassist (71%).

Pärast jälgimisperioodi, mille kestuse mediaan oli 45,4 kuud, vähenes uuringus APHINITY pertuzumabi ravirühma randomiseeritud patsientidel haiguse retsidiveerumise või surma risk 19% (HR = 0,81; 95% CI 0,66; 1,00, p-väärtus 0,0446) võrreldes platseebot saama randomiseeritud patsientidega.

Uuringu AFFINITY efektiivsustulemused on kokku võetud tabelis 6 ja joonisel 1.

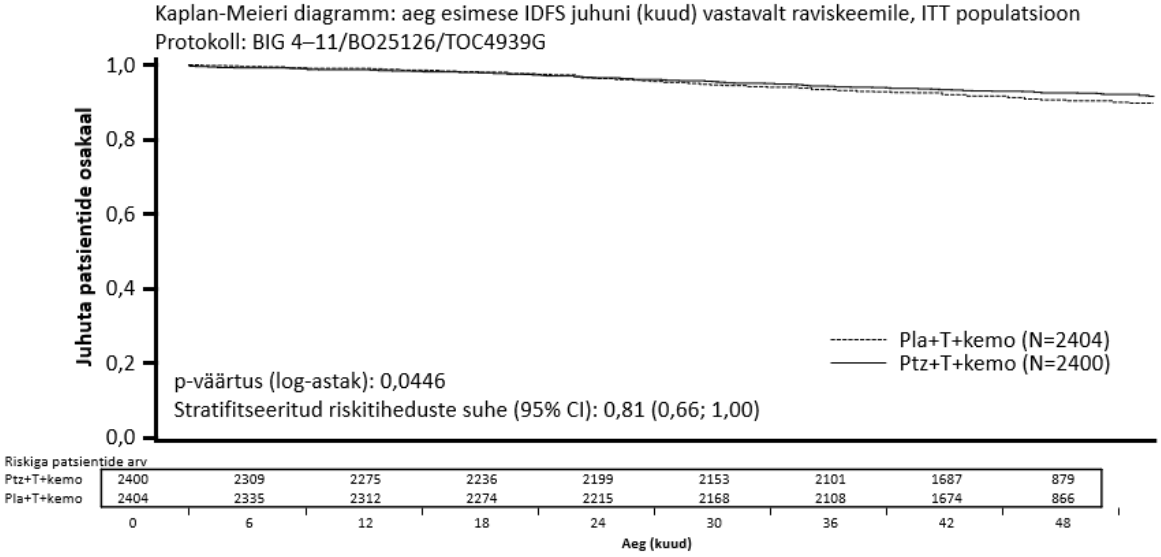
Tabel 6 Üldine efektiivsus: ravikavatsuslik populatsioon

	Pertuzumab + trastuzumab + kemoteraapia N=2400	**Platseebo + trastuzumab + kemoteraapia N=2404**
Esmane tulemusnäitaja		
Invasiivse haiguse vaba elulemus (IDFS)		
Juhuga patsientide arv (%)	171 (7,1%)	210 (8,7%)
HR [95% CI]	0,81 [0,66; 1,00]	
p-väärtus (logaritmiline astaktest, stratifitseeritud[1])	0,0446	
3 aasta juhuvaba määr[2] [95% CI]	94,1 [93,1; 95,0]	93,2 [92,2; 94,3]
Teisesed tulemusnäitajad[1]		
IDFS, sh teise primaarse mitte-rinnanäärmevähi teke		
Juhuga patsientide arv (%)	189 (7,9%)	230 (9,6%)
HR [95% CI]	0,82 [0,68; 0,99]	
p-väärtus (logaritmiline astaktest, stratifitseeritud[1])	0,0430	
3 aasta juhuvaba määr[2] [95% CI]	93,5 [92,5; 94,5]	92,5 [91,4; 93,6]
Haigusevaba elulemus (DFS)		
Juhuga patsientide arv (%)	192 (8,0%)	236 (9,8%)
HR [95% CI]	0,81 [0,67; 0,98]	
p-väärtus (logaritmiline astaktest, stratifitseeritud[1])	0,0327	
3 aasta juhuvaba määr[2] [95% CI]	93,4 [92,4; 94,4]	92,3 [91,2; 93,4]
Üldine elulemus (OS)[3]		
Juhuga patsientide arv (%)	80 (3,3%)	89 (3,7%)
HR [95% CI]	0,89 [0,66; 1,21]	
p-väärtus (logaritmiline astaktest, stratifitseeritud[1])	0,4673	
3 aasta juhuvaba määr[2] [95% CI]	97,7 [97,0; 98,3]	97,7 [97,1; 98,3]

Lühendite selgitus (tabel 6): HR: riskitiheduste suhe; CI: usaldusvahemik

1. Kõik analüüsid stratifitseeriti lümfisõlmede staatuse, uuringuplaani versiooni, tsentraalse hormoonretseptori staatuse ja adjuvantse kemoteraapia skeemi järgi.
2. 3 aasta juhuvaba määr tuletati Kaplan-Meieri hinnangufunktsiooni põhjal.
3. Esimese vaheanalüüsi andmed.

Joonis 1 Invasiivse haiguse vaba elulemuse Kaplan-Meieri kõver



IDFS= invasiivse haiguse vaba elulemus; CI= usaldusvahemik; Pla= platseebo; PTZ= pertuzumab; T=trastuzumab

Prognoositav IDFS 4 aasta pärast oli 92,3% pertuzumabiga ravi saanute rühmas ja 90,6% platseebot saanute rühmas. Prognoosi tegemise ajal oli jälgimisperioodi kestuse mediaan 45,4 kuud.

Alamrühmade analüüsi tulemused

Esmase analüüsi ajal oli pertuzumabist saadav kasu ilmsem kõrge retsidiveerumise riskiga alamrühmadesse kuuluvatel patsientidel: lümfisõlm-positiivse või hormoonretseptor-negatiivse haigusega patsientidel (vt tabel 7).

Tabel 7 Efektiivsustulemused lümfisõlmede staatusel ja hormoonretseptori staatusel põhinevates alamrühmades[1]

Populatsioon	IDFS juhtude arv/N kokku (%)		Stratifitseerimata HR (95% CI)
	Pertuzumab + trastuzumab + kemoteraapia	Platseebo + trastuzumab + kemoteraapia	
Lümfisõlmede staatus			
Positiivne	139/1503 (9,2%)	181/1502 (12,1%)	0,77 (0,62; 0,96)
Negatiivne	32/897 (3,6%)	29/902 (3,2%)	1,13 (0,68; 1,86)
Hormoonretseptori staatus			
Negatiivne	71/864 (8,2%)	91/858 (10,6%)	0,76 (0,56; 1,04)
Positiivne	100/1536 (6,5%)	119/1546 (7,7%)	0,86 (0,66; 1,13)

[1] Eelnevalt kindlaksmääratud alamrühmade analüüsid ilma mitmeste võrdluste suhtes kohandamiseta, seetõttu loetakse tulemused kirjeldavateks.

IDFS määrade prognoos lümfisõlm-positiivsete alamrühmas oli pertuzumabiga ravitud patsientide rühmas *vs.* platseebot saanute rühmas vastavalt 92,0% *vs.* 90,2% 3 aasta pärast ja 89,9% *vs.* 86,7% 4 aasta pärast. IDFS määrade prognoos lümfisõlm-negatiivsete alamrühmas oli pertuzumabiga ravitud patsientide rühmas *vs.* platseebot saanute rühmas vastavalt 97,5% *vs.* 98,4% 3 aasta pärast ja 96,2% *vs.*

96,7% 4 aasta pärast. IDFS määrade prognoos hormoonretseptor-negatiivsete alamrühmas oli pertuzumabiga ravitud patsientide rühmas *vs.* platseebot saanute rühmas vastavalt 92,8% *vs.* 91,2% 3 aasta pärast ja 91,0% *vs.* 88,7% 4 aasta pärast. IDFS määrade prognoos hormoonretseptor-positiivsete alamrühmas oli pertuzumabiga ravitud patsientide rühmas *vs.* platseebot saanute rühmas vastavalt 94,8% *vs.* 94,4% 3 aasta pärast ja 93,0% *vs.* 91,6% 4 aasta pärast.

Patsientide raporteeritud tulemused (*Patient Reported Outcomes*, PRO)

Teiseste tulemusnäitajate hulka kuulus patsientide raporteeritud üldise terviseseisundi, füüsilise toimetuleku ja kehaliste tegevuste ning ravi sümptomite hindamine EORTC QLQ-C30 ja EORTC QLQ-BR23 küsimustike alusel. Patsientide raporteeritud tulemuste analüüsimisel loeti kliiniliselt oluliseks 10-punktiline erinevus.

Patsientide füüsiline toimetulek, üldine terviseseisund ja kõhulahtisuse skoorid muutusid kemoteraapia käigus kliiniliselt olulisel määral mõlemas ravirühmas. Sel hetkel oli füüsilise toimetuleku keskmine vähenemine algväärtusest -10,7 (95% CI -11,4; -10,0) pertuzumabi ravirühmas ja -10,6 (95% CI -11,4; -9,9) platseeborühmas; üldine terviseseisund oli -11,2 (95% CI -12,2; -10,2) pertuzumabi ravirühmas ja -10,2 (95% CI -11,1; -9,2) platseeborühmas. Kõhulahtisuse sümptomite muutus oli suurenemine +22,3 (95% CI 21,0; 23,6) pertuzumabi ravirühmas *vs.* +9,2 (95% CI 8,2; 10,2) platseeborühmas.

Seejärel saavutasid sihtmärkravi käigus füüsilise toimetuleku ja üldise terviseseisundi skoorid mõlemas rühmas taas algväärtuse. Kõhulahtisuse sümptomid saavutasid pertuzumabi ravirühmas algväärtuse pärast HER2-vastast ravi. Pertuzumabi lisamine trastuzumabi ja kemoteraapia kombinatsioonile ei mõjutanud uuringu käigus patsientide üldist rollifunktsiooni.

Metastaatiline rinnanäärmevähk

Pertuzumab kombinatsioonis trastuzumabi ja dotsetakseeliga

CLEOPATRA (WO20698) on mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga III faasi kliiniline uuring, kus osales 808 HER2-positiivse metastaatilise või lokaalselt retsidiveerunud mitteresetseeritava rinnanäärmevähiga patsienti. Uuringusse ei kaasatud kliiniliselt oluliste kardiaalsete riskifaktoritega patsiente (vt lõik 4.4). Kuna ajumetastaasidega patsiente uuringusse ei kaasatud, puuduvad andmed pertuzumabi toime kohta ajumetastaasidele. Väga vähesel hulgal andmeid on saadud mitteresetseeritava lokaalselt retsidiveerunud haigusega patsientide kohta. Patsiendid randomiseeriti vahekorras 1:1 saama platseebot + trastuzumabi + dotsetakseeli või pertuzumabi + trastuzumabi + dotsetakseeli.

Pertuzumabi ja trastuzumabi manustati standardannustes 3-nädalaste intervallide järel. Patsiendid said pertuzumabi ja trastuzumabi kuni haiguse progresseerumise, nõusoleku tagasivõtmise või ravimatu toksilisuse tekkimiseni. Dotsetakseeli manustati algannusena 75 mg/m^2 intravenoosse infusiooni teel iga kolme nädala järel vähemalt 6 tsükli jooksul. Kui algannus oli hästi talutav, võidi dotsetakseeli annust uurija äranägemisel suurendada annuseni 100 mg/m^2.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli PFS, mida hindas sõltumatu hindamiskogu (*independent review facility*, IRF) ja mida määratleti kui ajavahemikku randomiseerimise kuupäevast kuni haiguse progresseerumise või (mis tahes põhjusel) surma kuupäevani, kui surmajuhtum leidis aset 18 nädala jooksul pärast viimast kasvaja hindamist. Teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad olid OS, PFS (uurija hinnatud), objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR), ravivastuse kestus ja aeg haigusnähtude süvenemiseni vastavalt FACT B elukvaliteedi küsimustikule.

Ligikaudu pooltel kummagi ravirühma patsientidest oli hormoonretseptor-positiivne kasvaja (määratletud kui ER-positiivne ja/või PgR-positiivne) ning ligikaudu pooled kummagi ravirühma patsientidest olid saanud eelnevat adjuvant- või neoadjuvantravi. Enamik nendest patsientidest oli eelnevalt saanud ravi antratsükliiniga ning 11% kõikidest patsientidest olid eelnevalt saanud

trastuzumabi. Kokku 43% mõlema ravirühma patsientidest olid eelnevalt saanud kiiritusravi. Patsientide uuringueelne LVEF mediaan oli mõlemas rühmas 65,0% (vahemik 50%...88%).

Tabelis 8 on kokku võetud uuringu CLEOPATRA efektiivsustulemused. Pertuzumabi rühmas demonstreeriti IRF-i poolt hinnatud PFS-i statistiliselt olulist paranemist võrreldes platseeborühmaga. Uurija hinnatud PFS-i tulemused olid sarnased IRF-i poolt hinnatud PFS-i tulemustega.

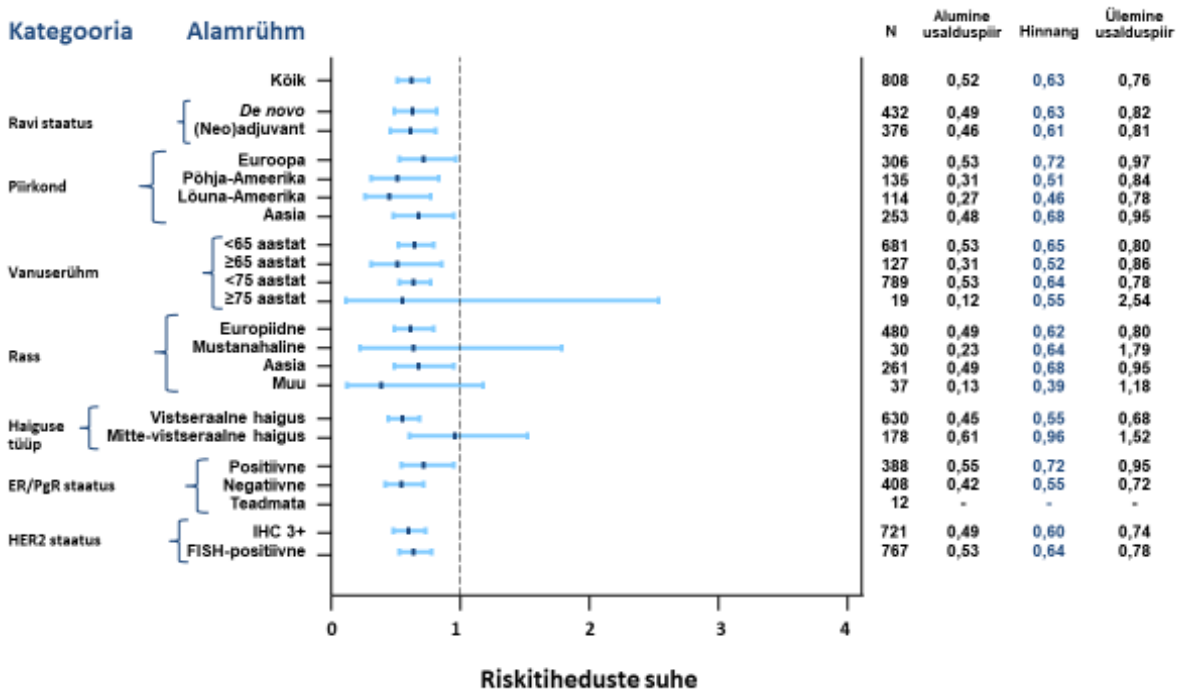
Tabel 8 Uuringu CLEOPATRA efektiivsustulemuste kokkuvõte

Näitaja	**Platseebo+ trastuzumab + dotsetakseel n=406**	**Pertuzumab + trastuzumab + dotsetakseel n=402**	**HR (95% CI)**	**p-väärtus**
Progressioonivaba elulemus (sõltumatu hinnang) – esmane tulemusnäitaja*				
Juhuga patsientide arv	242 (59%)	191 (47,5%)	0,62	< 0,0001
Kuud (mediaan)	12,4	18,5	[0,51; 0,75]	
Üldine elulemus – teisene tulemusnäitaja**				
Juhuga patsientide arv	221 (54,4%)	168 (41,8%)	0,68	0,0002
Kuud (mediaan)	40,8	56,5	[0,56; 0,84]	
Objektiivse ravivastuse määr (ORR)^ - teisene tulemusnäitaja				
Mõõdetava haigusega patsientide arv	336	343	ORR-i erinevus: 10,8% [4,2; 17,5]	0,0011
Ravile reageerinuid***	233 (69,3%)	275 (80,2%)		
ORR-i 95% CI	[64,1; 74,2]	[75,6; 84,3]		
Täielik ravivastus (CR)	14 (4,2%)	19 (5,5%)		
Osaline ravivastus (PR)	219 (65,2%)	256 (74,6%)		
Stabiilne haigus (SD)	70 (20,8%)	50 (14,6%)		
Progresseeruv haigus (PD)	28 (8,3%)	13 (3,8%)		
Ravivastuse kestus †^				
n=	233	275		
Nädalad (mediaan)	54,1	87,6		
Mediaani 95% CI	[46; 64]	[71; 106]		

* Esmane progressioonivaba elulemuse analüüs, andmete kuupäev 13. mai 2011.
** Juhupõhine lõplik üldine elulemus, andmete kuupäev 11. veebruar 2014.
*** Patsiendid, kelle parim üldine ravivastus oli RECIST alusel kinnitatud CR või PR.
† Hinnatud patsientidel, kelle parim üldine ravivastus oli CR või PR.
^ Objektiivse ravivastuse määr ja ravivastuse kestus põhinevad IRF-i poolt antud kasvaja hinnangul.

Ühesuguseid tulemusi täheldati eelnevalt kindlaksmääratud patsientide alamrühmades, sh geograafilise piirkonna ja eelneva adjuvant-/neoadjuvantravi või *de novo* metastaatilise rinnanäärmevähi põhjal stratifitseeritud alamrühmades (vt joonis 2). *Post hoc* uuriv analüüs näitas, et eelnevalt trastuzumabi saanud patsientidel (n=88) oli IRF-i poolt hinnatud PFS-i riskitiheduste suhe 0,62 (95% CI 0,35; 1,07) võrreldes väärtusega 0,60 (95% CI 0,43; 0,83) patsientidel, kes olid saanud eelnevat ravi, mis ei sisaldanud trastuzumabi (n=288).

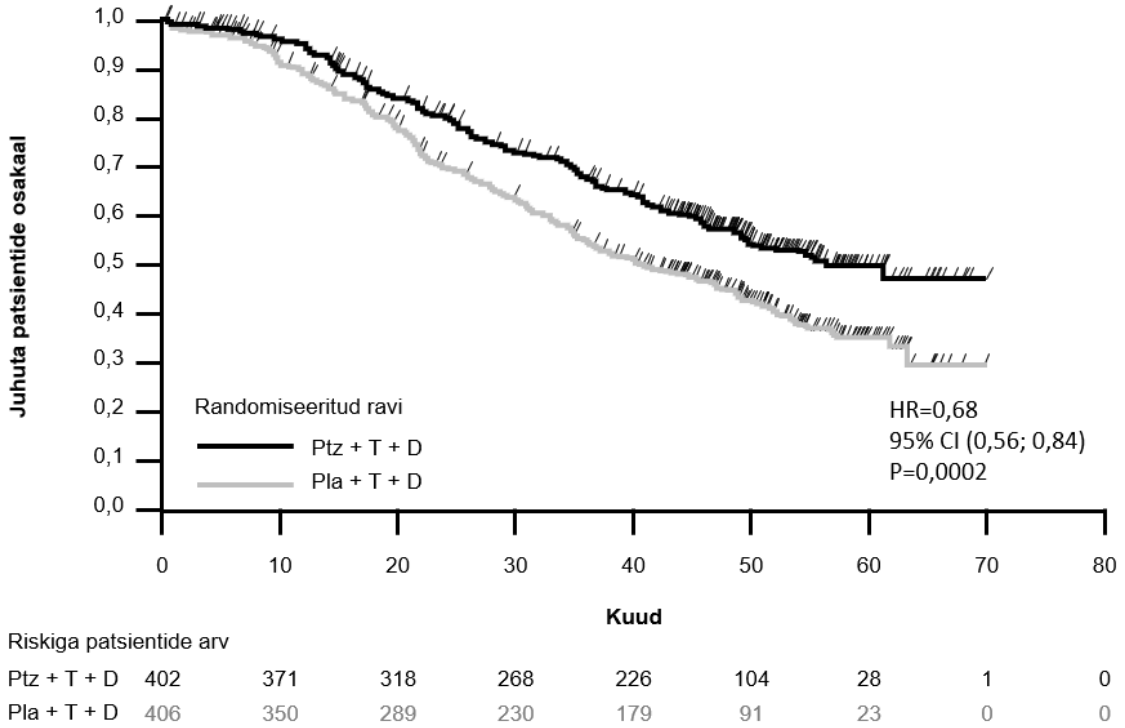
Joonis 2 IRF-i poolt hinnatud PFS patsientide alamrühmade järgi



OS-i juhupõhine lõplik analüüs viidi läbi siis, kui 389 patsienti olid surnud (221 platseeborühmas ja 168 pertuzumabi rühmas). Püsisid statistiliselt oluliselt paremad OS-i tulemused pertuzumabi rühmas, mida täheldati ka eelnevalt OS-i vaheanalüüsis (mis viidi läbi üks aasta pärast esmast analüüsi) (HR = 0,68; p = 0,0002 logaritmiline astaktest). Surmani kulunud aja mediaan oli 40,8 kuud platseeborühmas ja 56,5 kuud pertuzumabi rühmas (vt tabel 8, joonis 3).

OS-i kirjeldav analüüs, mis viidi läbi uuringu lõpus, kui 515 patsienti olid surnud (280 platseeborühmas ja 235 pertuzumabi rühmas), näitas pertuzumabi rühmas täheldatud statistiliselt oluliselt paremate OS-i tulemuste püsimist aja jooksul pärast järelkontrolli 99-kuulist mediaani (HR = 0,69; p < 0,0001 logaritmiline astaktest; surmani kulunud aja mediaan 40,8 kuud [platseeborühm] ja 57,1 kuud [pertuzumabi rühm]). Olulise tähtsusega elulemusnäitajad 8. aastal olid 37% pertuzumabi rühmas ja 23% platseeborühmas.

Joonis 3 Juhupõhise üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõver



HR= riskitiheduste suhe; CI= usaldusvahemik; Pla= platseebo; Ptz= pertuzumab; T= trastuzumab; D= dotsetakseel.

FACT-B TOI-PFB skooride järgi hinnatud tervisega seotud elukvaliteedi osas ei leitud kahe ravirühma vahel statistiliselt olulisi erinevusi.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Phesgoga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta rinnanäärmevähi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Esmase tulemusnäitaja (pertuzumabi 7. tsükli C_{min} [st enne 8. tsükli annust]) FK tulemused näitasid Phesgo koostisse kuuluva pertuzumabi (geomeetriline keskmine 88,7 µg/ml) mittehalvemust võrreldes intravenoosse pertuzumabiga (geomeetriline keskmine 72,4 µg/ml) geomeetrilise keskmise suhtega 1,22 (90% CI: 1,14…1,31). Phesgo koostisse kuuluva pertuzumabi ja intravenoosse pertuzumabi geomeetrilise keskmise suhte kahepoolse 90% usaldusvahemiku alampiir oli 1,14, st suurem eelnevalt kindlaksmääratud piirist 0,8.

Teisese tulemusnäitaja (trastuzumabi 7. tsükli C_{min} [st enne 8. tsükli annust]) FK tulemused näitasid Phesgo koostisse kuuluva trastuzumabi (geomeetriline keskmine 57,5 µg/ml) mittehalvemust võrreldes intravenoosse trastuzumabiga (geomeetriline keskmine 43,2 µg/ml) geomeetrilise keskmise suhtega 1,33 (90% CI: 1,24…1,43).

Imendumine

Phesgo koostisse kuuluva pertuzumabi maksimaalse seerumikontsentratsiooni (C_{max}) mediaan ja aeg maksimaalse kontsentratsiooni saabumiseni (T_{max}) olid vastavalt 157 µg/ml ja 3,82 päeva. Populatsiooni FK analüüsi põhjal oli absoluutne biosaadavus 0,712 ja esmase imendumise määr (Ka) 0,348 (l/ööpäevas).

Phesgo koostisse kuuluva trastuzumabi C_{max} ja T_{max} mediaanid olid vastavalt 114 µg/ml ja 3,84 päeva. Populatsiooni FK analüüsi põhjal oli absoluutne biosaadavus 0,771 ja Ka 0,404 (l/ööpäevas).

Jaotumine

Populatsiooni FK analüüsi põhjal oli Phesgo koostisse kuuluva pertuzumabi tsentraalne jaotusruumala (Vc) tüüpilisel patsiendil 2,77 liitrit.

Populatsiooni FK analüüsi põhjal oli subkutaanse trastuzumabi V_c tüüpilisel patsiendil 2,91 liitrit.

Biotransformatsioon

Phesgo metabolismi ei ole otseselt uuritud. Antikehad lagundatakse peamiselt katabolismi teel.

Eritumine

Populatsiooni FK analüüsi põhjal oli Phesgo koostisse kuuluva pertuzumabi kliirens 0,163 l/ööpäevas ja eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) ligikaudu 24,3 päeva.

Populatsiooni FK analüüsi põhjal oli Phesgo koostisse kuuluva trastuzumabi kliirens 0,111 l/ööpäevas. Vähemalt 95% patsientidest saavutavad trastuzumabi kontsentratsioonid <1 µg/ml (ligikaudu 3% populatsiooni prognoositud $C_{min,ss}$ väärtusest või ligikaudu 97% väljaviimisel organismist) 7 kuud pärast viimast annust.

Eakad patsiendid

Phesgo farmakokineetika uurimiseks eakatel ei ole uuringuid läbi viidud.

Phesgo koostisse kuuluva pertuzumabi ja intravenoosse pertuzumabi populatsiooni FK analüüside põhjal ei avaldanud vanus olulist mõju pertuzumabi farmakokineetikale.

Subkutaanse või intravenoosse trastuzumabi populatsiooni FK analüüside põhjal ei ole avaldanud vanus olulist mõju trastuzumabi dispositsioonile.

Neerukahjustus

Phesgo farmakokineetika uurimiseks neerukahjustusega patsientidel ei ole uuringuid läbi viidud.

Phesgo koostisse kuuluva pertuzumabi ja intravenoosse pertuzumabi populatsiooni FK analüüside põhjal ei avalda neerukahjustus mõju pertuzumabi ekspositsioonile; samas oli populatsiooni farmakokineetilistesse analüüsidesse kaasatud vaid piiratud hulgal raske neerukahjustusega patsientide kohta saadud andmeid.

Subkutaanse ja intravenoosse trastuzumabi populatsiooni FK analüüsi põhjal ei avalda neerukahjustus mõju trastuzumabi dispositsioonile.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole vormikohast FK uuringut läbi viidud. Phesgo koostisse kuuluva pertuzumabi populatsiooni FK analüüside põhjal ei avalda kerge maksakahjustus mõju pertuzumabi ekspositsioonile. Samas oli populatsiooni FK analüüsidesse kaasatud vaid piiratud hulgal kerge maksakahjustusega patsientide kohta saadud andmeid. IgG1 molekulid, nagu pertuzumab ja trastuzumab lagundatakse katabolismi teel laialdaselt jaotunud proteolüütiliste ensüümide poolt, mis ei piirdu maksakoega. Seetõttu ei ole maksafunktsiooni muutustel tõenäoliselt mõju pertuzumabi ja trastuzumabi eritumisele.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Subkutaanse pertuzumabi, trastuzumabi ja alfa-vorhüaluronidaasi kombinatsiooniga ei ole spetsiaalseid uuringuid läbi viidud.

Pertuzumab

Pertuzumabi toime hindamiseks ei ole loomadega spetsiaalseid fertiilsusuuringuid teostatud. Makaakidega läbi viidud korduvtoksilisuse uuringu põhjal ei saa teha lõplikku järeldust kahjulike toimete kohta isasloomade reproduktiivorganitele.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringud on läbi viidud tiinete makaakidega (19. kuni 50. tiinuspäevani), kellele manustati algannusena 30...150 mg/kg, millele järgnes 10...100 mg/kg annuste manustamine iga kahe nädala järel. Nende annuste manustamise tulemusena saavutati kliiniliselt olulised ekspositsiooni väärtused, mis C_{max} põhjal ületasid 2,5...20-kordselt inimestele soovitatava subkutaanse annuse kasutamisel saavutatavaid väärtusi. Pertuzumabi intravenoosne manustamine 19. kuni 50. tiinuspäevani (organogeneesi perioodil) oli embrüotoksiline, kusjuures embrüo/loote surma annusest sõltuvat suurenemist täheldati 25. kuni 70. tiinuspäevani. Embrüo/loote surma esinemissagedus moodustas 33%, 50% ja 85% tiinete emaste makaakide puhul, kes said iga kahe nädala järel pertuzumabi annuses vastavalt 10, 30 ja 100 mg/kg (mis C_{max} põhjal ületasid 4...35-kordselt inimestele soovitatavat annust). Keiserlõike ajal 100. tiinuspäeval tuvastati pertuzumabi kõikides annuserühmades oligohüdramnioni, vähenenud kopsude ja neerude suhtelist kaalu ning neerude hüpoplaasia mikroskoopilisi tunnuseid, mis on kooskõlas neerude arengupeetusega. Lisaks täheldati kooskõlas loote kasvupeetusega ka oligohüdramnioni tagajärjel tekkinud kopsude hüpoplaasiat (1/6 30 mg/kg ja 1/2 100 mg/kg rühmas), vatsakeste vaheseina defekte (1/6 30 mg/kg rühmas), õhukest vatsakeste seina (1/2 100 mg/kg rühmas) ja väiksemaid skeleti väärarenguid (välised – 3/6 30 mg/kg rühmas). Kõikides ravirühmades moodustas pertuzumabi plasmatase järglastel 100. tiinuspäeval 29...40% ravimi tasemest ema seerumis.

Pertuzumabi subkutaanne (250 mg/kg/nädalas 4 nädala jooksul) ja intravenoosne manustamine (kuni 150 mg/kg nädalas kuni 26 nädala jooksul) oli makaakidel (seotud liigid) hästi talutav, välja arvatud kõhulahtisuse teke. Intravenoosse pertuzumabi 15 mg/kg ja suuremate annuste puhul täheldati vahelduvat kergekujulist raviga seotud kõhulahtisust. Makaakide alamrühmas põhjustas ravimi pikaajaline manustamine (26 iganädalast annust) raskekujulise sekretoorse kõhulahtisuse episoode. Kõhulahtisuse korral kasutati toetavat ravi (välja arvatud eutanaasia ühel loomal 50 mg/kg annuse rühmas), kaasa arvatud veenisisest vedelikravi.

Trastuzumab

Reproduktsiooniuuringud on läbi viidud makaakidega, kellele intravenoossel teel manustatud annused ületasid kuni 16-kordselt Phesgo 600 mg ravimvormis sisalduvat inimestele ettenähtud trastuzumabi säilitusannust ning selle tulemusena ei täheldatud fertiilsuse vähenemise ega lootekahjustuse ilminguid. Täheldati trastuzumabi platsentaarbarjääri läbimist varajasel (20. kuni 50. tiinuspäev) ja hilisel (120. kuni 150. tiinuspäev) loote arengu perioodil.

Kuni 6 kuud kestnud uuringutes ei ilmnenud ägedat ega korduvatest annustest sõltuvat kroonilist toksilisust. Teratogeensusuuringutes, emaslooma fertiilsuse või hilisgestatsioonitoksilisuse / platsentaarbarjääri läbivuse uuringutes ei ilmnenud kahjulikku toimet reproduktsioonivõimele. Trastuzumab ei ole genotoksiline. Uuringus trehaloosiga ei avaldanud see peamine abiaine mingit toksilist toimet.

Trastuzumabi kartsinogeenset potentsiaali ega mõju isaste loomade fertiilsusele ei ole pikaajalistes loomkatsetes uuritud.

Lakteerivate makaakidega läbi viidud uuringus, kus loomadele manustatud intravenoossed trastuzumabi annused ületasid kuni 16-kordselt Phesgos sisalduvat inimestele ettenähtud trastuzumabi säilitusannust 600 mg, eritus trastuzumab poegimisjärgselt emasloomade piima. Trastuzumabi

ekspositsioon *in utero* ning ravimi olemasolu makaagipoegade seerumis ei olnud seotud ebasoodsa toimega nende kasvule ja arengule alates sünnist kuni 1 elukuu vanuseni.

Hüaluronidaas

Hüaluronidaasi leidub enamikes inimese organismi kudedes. Korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud rekombinantse inimese hüaluronidaasiga (sh farmakoloogilise ohutuse tulemusnäitajad) ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Alfa-vorhüaluronidaasiga läbi viidud reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ilmnes embrüo/loote toksilisus hiirtel süsteemse ekspositsiooni suurte väärtuste puhul, kuid teratogeenset toimet ei täheldatud.

Trastuzumabi subkutaanse ravimvormiga viidi läbi üksikannuse uuring küülikutel ja 13-nädalane korduvtoksilisuse uuring makaakidel. Küülikute uuringu eesmärk oli spetsiifiliselt uurida lokaalset taluvust. 13-nädalase uuringu eesmärk oli kinnitada, et üleminek subkutaansele manustamisteele ja abiaine alfa-vorhüaluronidaasi kasutamine ei mõjuta trastuzumabi ohutusnäitajaid. Trastuzumabi subkutaanne ravimvorm oli lokaalselt ja süsteemselt hästi talutav.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Alfavorhüaluronidaas
Histidiin
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Trehaloosdihüdraat
Sahharoos
Metioniin
Polüsorbaat 20 (E432)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Phesgo on lahus, mida ei tohi segada ega lahjendada teiste ravimpreparaatidega.

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud.

Pärast ravimi süstlasse tõmbamist on selle keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 28 päeva jooksul temperatuuril 2°C...8°C valguse eest kaitstult ja 24 tundi (viaalis ja süstlas kokku) toatemperatuuril (maksimaalselt 30°C) hajusas päevavalguses.

Kuna Phesgo ei sisalda konservante, tuleb mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui süstla ettevalmistus on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).
Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal väliskarbis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi avamist vt lõigud 6.3 ja 6.6.

6.5. Pakendi iseloomustus ja sisu

Phesgo 600 mg/600 mg süstelahus

Pakendis on üks 15 ml I tüüpi borosilikaatklaasist viaal, millel on fluoropolümeeriga lamineeritud kummist punnkork ning see sisaldab 600 mg pertuzumabi ja 600 mg trastuzumabi 10 ml lahuses. Korgil on alumiiniumümbris ja oranži värvi eemaldatav plastkate.

Phesgo 1200 mg/600 mg süstelahus

Pakendis on üks 20 ml I tüüpi borosilikaatklaasist viaal, millel on fluoropolümeeriga lamineeritud kummist punnkork ning see sisaldab 1200 mg pertuzumabi ja 600 mg trastuzumabi 15 ml lahuses. Korgil on alumiiniumümbris ja sinakasrohelist värvi eemaldatav plastkate.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Phesgot tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida nähtavate osakeste puudumise ja värvuse muutuste suhtes. Kui täheldatakse nähtavaid osakesi või värvuse muutust, tuleb viaal hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Viaali ei tohi loksutada.

Phesgo lahuse viaalist kättesaamiseks ja subkutaanseks süstimiseks on vajalikud süstal, ülekandenõel ja süstenõel. Phesgo süstimiseks võib kasutada subkutaanseks manustamiseks mõeldud süstlanõelu mõõduga 25G kuni 27G ja pikkusega vahemikus 3/8’’ (10 mm) kuni 5/8’’ (16 mm). Phesgo sobib roostevaba terase, polüpropüleeni, polükarbonaadi, polüetüleeni, polüuretaani, polüvinüülkloriidi ja fluoritud etüleenpropüleeniga.

Kuna Phesgo ei sisalda konservante, tuleb mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, peab süstimiseks ettevalmistamine toimuma kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Pärast lahuse süstlasse tõmbamist on soovitatav eemaldada ülekandenõel ja sulgeda süstal korgiga, et vältida lahuse kuivamist süstlas ning tagada ravimpreparaadi kvaliteet. Märgistage süstal eemaldatava kleebisega. Vahetult enne ravimi manustamist tuleb süstla külge kinnitada subkutaanseks manustamiseks mõeldud süstlanõel ning seejärel viia süstlas olev ravimi kogus 15 ml-ni (kui kasutatakse Phesgo 1200 mg/600 mg) või 10 ml-ni (kui kasutatakse Phesgo 600 mg/600 mg).

Phesgo on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. detsember 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
http://www.ema.europa.eu

II LISA

A. BIOLOOGILISTE TOIMEAINETE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. BIOLOOGILISTE TOIMEAINETE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogiliste toimeainete tootjate nimi ja aadress

Pertuzumab

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

Trastuzumab

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Saksamaa

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Phesgo 600 mg/600 mg süstelahus

pertuzumab/trastuzumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 600 mg pertuzumabi ja 600 mg trastuzumabi 10 ml lahuses.

3. ABIAINED

Alfavorhüaluronidaas
histidiin
histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
trehaloosdihüdraat
sahharoos
polüsorbaat 20
metioniin
süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
600 mg/600 mg/10 ml
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult subkutaanne

Mitte loksutada

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis
Mitte lasta külmuda
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1497/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Phesgo 600 mg/600 mg süstelahus

pertuzumab/trastuzumab

Ainult subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

Ainult subkutaanne

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

600 mg/600 mg/10 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Phesgo 1200 mg/600 mg süstelahus

pertuzumab/trastuzumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 1200 mg pertuzumabi ja 600 mg trastuzumabi 15 ml lahuses.

3. ABIAINED

Alfavorhüaluronidaas
histidiin
histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
trehaloosdihüdraat
sahharoos
polüsorbaat 20
metioniin
süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
1200 mg/600 mg/15 ml
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult subkutaanne
Mitte loksutada
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis
Mitte lasta külmuda
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1497/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Phesgo 1200 mg/600 mg süstelahus
pertuzumab/trastuzumab
Ainult subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

Ainult subkutaanne

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1200 mg/600 mg/15 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Phesgo 600 mg/600 mg süstelahus

Phesgo 1200 mg/600 mg süstelahus

pertuzumab/trastuzumab

▼Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi teile manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Phesgo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Phesgo manustamist
3. Kuidas Phesgot manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Phesgot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Phesgo ja milleks seda kasutatakse

Phesgo on vähiravim, mis sisaldab kahte toimeainet: pertuzumabi ja trastuzumabi.

- Pertuzumab ja trastuzumab on „monoklonaalsed antikehad“, mis on loodud kinnituma rakkudel oleva spetsiifilise sihtmärgi külge, mida nimetatakse „inimese epidermaalse kasvufaktori 2. tüüpi retseptoriks“ (*human epidermal growth factor receptor* 2, HER2).
- HER2 leidub suurel hulgal teatud vähirakkude pinnal ja stimuleerib nende kasvu.
- Kinnitudes HER2 külge, aeglustavad pertuzumab ja trastuzumab vähirakkude kasvu või kutsuvad esile nende surma.

Phesgo on saadaval kahe erineva tugevusena. Täpsemalt vt lõik 6.

Phesgot kasutatakse täiskasvanud patsientidel rinnavähi raviks, mis on „HER2-positiivset“ tüüpi – arst testib teid selle suhtes. Seda võib kasutada juhul:

- kui vähk on levinud teistesse kehaosadesse, nt kopsudesse või maksa (metastaasid), või vähk on rinnas või ümbritsevas piirkonnas taastekkinud, kuid seda ei saa opereerida, ning patsienti ei ole vähiravimitega (keemiaravi) või teiste HER2-ga seonduvate ravimitega ravitud;
- kui vähk ei ole levinud teistesse kehaosadesse ja ravimit kavatsetakse kasutada kas enne operatsiooni (neoadjuvantravi) või pärast operatsiooni (adjuvantravi).

Lisaks ravile Phesgoga saate te ka teisi ravimeid, mida nimetatakse keemiaraviks. Teave nende ravimite kohta on toodud eraldi pakendi infolehtedes. Küsige oma arstilt, apteekrilt või meditsiiniõelt teavet nimetatud ravimite kohta.

2. Mida on vaja teada enne Phesgo manustamist

Teile ei tohi Phesgot manustada

- kui olete pertuzumabi, trastuzumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Phesgo manustamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Südameprobleemid

Ravi Phesgoga võib mõjuda teie südamele. Enne Phesgo manustamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on kunagi olnud probleeme südamega (näiteks südamepuudulikkus, ravi vajavad tõsised südame rütmihäired, ravimata kõrgvererõhutõbi, hiljuti põetud südameinfarkt). Arst teeb uuringuid teie südame töö kontrollimiseks enne ravi ja ravi ajal Phesgoga;
- kui teil on kunagi olnud probleeme südamega varasema ravi ajal trastuzumabi sisaldava ravimiga;
- kui te olete kunagi saanud keemiaravimit, mis kuulub antratsükliinideks nimetatavate vähiravimite rühma, nt doksorubitsiini või epirubitsiini – need ravimid võivad kahjustada südamelihast ja suurendada südameprobleemide tekkeriski Phesgo kasutamise ajal;
- kui te olete kunagi saanud rindkere piirkonna kiiritusravi, sest selle tagajärjel võib suureneda südameprobleemide tekkerisk.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Phesgo manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega. Lisateabe saamiseks südameprobleemide nähtude kohta, millele tuleb tähelepanu pöörata, vt lõik 4 „Tõsised kõrvaltoimed“.

Süstimisega seotud reaktsioonid

Süstimisel võib tekkida reaktsioon. Need on allergilised reaktsioonid, mis võivad olla tõsised.

Kui teil tekib ükskõik milline tõsine reaktsioon, võib arst ravi Phesgoga peatada. Lisateabe saamiseks süstega seotud reaktsioonide kohta, millele tuleb tähelepanu pöörata süstimise ajal ja pärast seda, vt lõik 4 „Tõsised kõrvaltoimed“.

Arst või meditsiiniõde jälgib teid kõrvaltoimete tekkimise suhtes süstimise ajal ja:

- 30 minuti jooksul pärast Phesgo esimest süstet;
- 15 minuti jooksul pärast Phesgo järgnevaid süsteid.

Kui teil tekib ükskõik milline tõsine reaktsioon, võib arst ravi Phesgoga peatada.

Väike vere valgeliblede arv koos palavikuga (febriilne neutropeenia)

Kui Phesgot manustatakse koos keemiaravimitega, võib valgeliblede arv veres väheneda ja tekkida palavik. See kõrvaltoime tekib suurema tõenäosusega juhul, kui teil on seedetrakti põletik (nt suupõletik või kõhulahtisus). Kui palavik püsib mitmeid päevi, võib see näidata teie seisundi halvenemist ja te peate ühendust võtma oma arstiga.

Kõhulahtisus

Ravi Phesgoga võib põhjustada rasket kõhulahtisust. Üle 65-aastastel patsientidel on suurem risk kõhulahtisuse tekkeks võrreldes alla 65-aastaste patsientidega. Kui teil tekib vähiravi saamise ajal raske kõhulahtisus, võib arst määrata teile kõhulahtisuse vastased ravimid. Samuti võib arst lõpetada ravi Phesgoga, kuni kõhulahtisus on taandunud.

Lapsed ja noorukid

Phesgot ei tohi manustada alla 18-aastastele patsientidele, sest puuduvad andmed ravimi toime kohta selles vanuserühmas.

Üle 65-aastased eakad patsiendid

Üle 65-aastastel patsientidel tekivad alla 65-aastaste patsientidega võrreldes suurema tõenäosusega kõrvaltoimed, näiteks söögiisu vähenemine, vere punaliblede arvu vähenemine, kaalulangus, väsimus, maitsetundlikkuse kadumine või muutumine, nõrkus, tuimus, surisemis- või torkimistunne peamiselt labajalgades ja säärtes ning kõhulahtisus.

Muud ravimid ja Phesgo

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus, imetamine ja rasestumisvastane kaitse

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, teatage sellest enne ravi alustamist oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele. Nad arutavad teiega Phesgo raseduse ajal kasutamisega seotud kasu ja riske teile ja teie lapsele.

- Teatage oma arstile otsekohe, kui te rasestute ravi ajal Phesgoga või 7 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Phesgo võib kahjustada veel sündimata last. Te peate ravi ajal Phesgoga ja 7 kuu jooksul pärast ravi lõppu kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Küsige oma arstilt, kas te võite ravi ajal Phesgoga või pärast ravi last rinnaga toita.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Phesgo võib mõjutada autojuhtimise või masinatega töötamise võimet. Kui teil tekivad ravi ajal sellised sümptomid, nagu pearinglus, külmavärinad, palavik või mis tahes süstimisega seotud või allergilised reaktsioonid, mida on kirjeldatud lõigus 4, ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid, kuni sümptomid on taandunud.

Phesgo sisaldab naatriumi

Phesgo sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Phesgot manustatakse

Phesgot manustab teile arst või meditsiiniõde haiglas või kliinikus nahaaluse (subkutaanse) süstena.
- Ravimit süstitakse iga kolme nädala järel.
- Ravimit süstitakse kõigepealt ühte reide ja seejärel teise. Süsted tehakse alati vahelduvalt ühte ja teise reide.
- Arst või meditsiiniõde veendub, et iga süste saaks tehtud uude kohta (vähemalt 2,5 cm kaugusele ükskõik millisest varem kasutatud süstekohast), kus nahk ei ole punetav, verevalumiga, hell või kõva.
- Teisi ravimeid tuleb alati manustada erinevatesse süstekohtadesse.

Ravi algus (küllastusannus)

- Teile manustatakse naha alla Phesgo 1200 mg/600 mg 8 minuti jooksul. Arst või meditsiiniõde jälgib teid kõrvaltoimete suhtes süstimise ajal ja 30 minuti jooksul pärast seda.
- Teile manustatakse ka keemiaravi.

Järgnevad süsted (säilitusannused), mis manustatakse juhul, kui esimene süste ei põhjustanud tõsiseid kõrvaltoimeid:

- Teile manustatakse naha alla Phesgo 600 mg/600 mg 5 minuti jooksul. Arst või meditsiiniõde jälgib teid kõrvaltoimete suhtes süstimise ajal ja 15 minuti jooksul pärast seda.
- Teile manustatakse ka keemiaravi, mis sõltub arsti valikust.
- Teile manustatavate süstete arv sõltub sellest:
  - kuidas te ravile allute;
  - kas te saate ravi enne operatsiooni või pärast operatsiooni või edasilevinud haiguse raviks.

Täpsemalt küllastus- ja säilitusannuse kohta vt lõik 6.
Lisateabe saamiseks keemiaravi annustamise kohta (mis võib samuti põhjustada kõrvaltoimeid) palun lugege nende ravimite pakendi infolehti. Kui teil on nende kohta küsimusi, palun pöörduge oma arsti, apteekri või meditsiiniõe poole.

Kui te unustate Phesgo manustamise

Kui te jätate Phesgo manustamise visiidile minemata, leppige niipea kui võimalik kokku uue visiidi aeg. Sõltuvalt sellest, kui pikk on kahe visiidi vaheline aeg, otsustab arst, milline Phesgo annus teile manustatakse.

Kui te lõpetate ravi Phesgoga

Ärge lõpetage ravi selle ravimiga ilma kõigepealt arstiga nõu pidamata. Tähtis on saada kõik ettenähtud süsted õigel ajal iga kolme nädala järel. See aitab ravimil toimida võimalikult tõhusalt.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Kui te märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest, rääkige sellest kohe arstile või meditsiiniõele:

- **Südameprobleemid:** tavalisest aeglasem või kiirem südame löögisagedus või südamepekslemine ning sümptomid, milleks võivad olla köha, hingeldus ning käte või jalgade turse (vedelikupeetus).
- **Süstega seotud reaktsioonid:** need võivad olla kerged või raskemad ning nendeks võivad olla iiveldus, palavik, külmavärinad, väsimus, peavalu, isu kaotus, liigese- ja lihasevalud ning kuumahood.
- **Kõhulahtisus:** see võib olla kerge või mõõdukas, kuid võib olla ka väga raske või kauakestev (7 või enam vedelat väljaheidet päevas).
- **Väike vere valgeliblede arv**, mida näitab vereanalüüs. Sellega võib, aga ei pruugi kaasneda palavik.
- **Allergilised reaktsioonid:** näo ja kõri turse koos hingamisraskusega – see võib olla tõsise allergilise reaktsiooni näht.

Kui te märkate mõnda ülal loetletud kõrvaltoimetest, rääkige sellest otsekohe arstile või meditsiiniõele.

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st):

- juuste väljalangemine;
- lööve;
- seedetrakti põletik (nt suupõletik);
- vere puna- ja valgeliblede arvu vähenemine, mida näitab vereanalüüs;
- lihasnõrkus;
- kõhukinnisus;
- maitsetundlikkuse kadumine või muutumine;
- unetus;
- nõrkus, tuimus, surisemis- või torkimistunne peamiselt labajalgades, säärtes ja kätes;
- ninaverejooksud;
- kõrvetised;
- kuiv, sügelev ja aknetaoline nahk;
- süstekoha valu, naha punetus (erüteem) ja verevalumi teke süstekohas;
- küünekahjustused, näiteks värvimuutused, nagu valged või tumedad triibud või küüne värvi muutus;
- kurguvalu, punetav, valulik nina või nohu, gripitaolised sümptomid ja palavik, mis võivad viia kõrva-, nina- või kurguinfektsiooni tekkeni;
- suurenenud pisaraeritus;
- valu kehas, kätes, jalgades ja kõhupiirkonnas;
- teravalt torkav, tuikav, halvav või põletav valu;
- suurenenud valutundlikkus, nt valu põhjustab ka kerge puudutus;
- tasakaalu või koordinatsiooni kadumine.

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st):

- hingamisraskus;
- vähenenud võime tunda temperatuuri muutusi;
- küünevalli (küüne ja naha kokkupuutekoha) põletik;
- seisund, mille puhul südame vasaku poole töö on halvenenud, koos sümptomitega või ilma;
- seisund, mille puhul südamelihas muutub nõrgaks, mis võib avalduda hingamisraskusena;
- allergiline reaktsioon, mis põhjustab erinevaid sümptomeid kergetest kuni rasketeni, näiteks palavik, külmavärinad, peavalu ja hingamisraskused.

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st):

- rindkere sümptomid, näiteks kuiv köha või hingeldus („interstitsiaalse kopsuhaiguse“ võimalikud nähud; see on haigus, millega kaasneb kopsualveoole ümbritseva koe kahjustus);
- vedeliku kogunemine ümber kopsude, mis põhjustab hingamisraskust.

Harvaesinevaid kõrvaltoimeid, nagu tuumori lüüsi sündroom (kui vähirakud surevad kiiresti), on täheldatud veenisiseselt manustatava pertuzumabi, kuid mitte Phesgo puhul. Tuumori lüüsi sündroomi sümptomiteks võivad olla:
neeruprobleemid (nähtudeks on nõrkus, hingeldus, väsimus ja segasus);
südameprobleemid (nähtudeks on südamepekslemine või kiirem või aeglasem südame löögisagedus, krambihood, oksendamine või kõhulahtisus ning kihelus suus, kätes või jalgades).

Kui teil tekib mõni ülal loetletud kõrvaltoimetest, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Kui teil tekib midagi ülalloetletust pärast ravi lõppu Phesgoga, võtke otsekohe ühendust oma arstiga ja öelge talle, et olete eelnevalt saanud ravi Phesgoga.

Mõned teil tekkivad kõrvaltoimed võivad olla tingitud rinnavähist. Kui teile manustatakse Phesgot koos samaaegse keemiaraviga, võivad mõned kõrvaltoimed olla tingitud ka teistest ravimitest.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Phesgot säilitada

Phesgot säilitavad tervishoiutöötajad haiglas või kliinikus. Säilitamistingimused on järgmised:

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2°C...8°C).
- Mitte lasta külmuda.
- Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.
- Pärast viaali avamist tuleb lahus kohe ära kasutada. Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate vedelikus nähtavaid osakesi või selle värvus on muutunud (vt lõik 6).
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Phesgo sisaldab

Toimeained on pertuzumab ja trastuzumab.

- **Säilitusannus.** Üks viaal 10 ml lahusega sisaldab 600 mg pertuzumabi ja 600 mg trastuzumabi. Üks ml sisaldab 60 mg pertuzumabi ja 60 mg trastuzumabi.
- **Küllastusannus.** Üks viaal 15 ml lahusega sisaldab 1200 mg pertuzumabi ja 600 mg trastuzumabi. Üks ml sisaldab 80 mg pertuzumabi ja 40 mg trastuzumabi.

Teised koostisosad on alfavorhüaluronidaas, histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, trehaloosdihüdraat, sahharoos, metioniin, polüsorbaat 20 ja süstevesi (vt lõik 2 „Phesgo sisaldab naatriumi“).

Kuidas Phesgo välja näeb ja pakendi sisu

Phesgo on süstelahus. See on läbipaistev kuni veiklev, värvitu kuni kergelt pruunikas lahus klaasviaalis. Igas pakendis on üks viaal, mis sisaldab kas 10 ml või 15 ml lahust.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 – 2 20382111

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

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud <kuu AAAA>.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.