

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Phesgo 600 mg/600 mg otopina za injekciju
Phesgo 1200 mg/600 mg otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Phesgo 600 mg/600 mg otopina za injekciju

Jedna bočica s 10 ml otopine sadrži 600 mg pertuzumaba i 600 mg trastuzumaba.
Jedan ml otopine sadrži 60 mg pertuzumaba i 60 mg trastuzumaba.

Phesgo 1200 mg/600 mg otopina za injekciju

Jedna bočica s 15 ml otopine sadrži 1200 mg pertuzumaba i 600 mg trastuzumaba.
Jedan ml otopine sadrži 80 mg pertuzumaba i 40 mg trastuzumaba.

Pertuzumab i trastuzumab su humanizirana imunoglobulinska (Ig)G1 monoklonska protutijela, koja se proizvode u stanicama sisavaca (stanice jajnika kineskog hrčka) tehnologijom rekombinantne deoksiribonukleinske kiseline (DNA).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra do opalescentna, bezbojna do svjetlosmeđa otopina, čija pH vrijednost iznosi 5,2 - 5,8, a osmolarnost 270 - 370 mOsmol/kg za otopinu od 1200 mg/600 mg odnosno 275 - 375 mOsmol/kg za otopinu od 600 mg/600 mg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rani rak dojke

Phesgo je indiciran za primjenu u kombinaciji s kemoterapijom za:

- neoadjuvantno liječenje odraslih bolesnika s HER2 pozitivnim, lokalno uznapredovalim, upalnim ili rakom dojke u ranom stadiju s velikim rizikom od recidiva (vidjeti dio 5.1)
- adjuvantno liječenje odraslih bolesnika s HER2 pozitivnim ranim rakom dojke s velikim rizikom od recidiva (vidjeti dio 5.1)

Metastatski rak dojke

Phesgo je indiciran za primjenu u kombinaciji s docetakselom u odraslih bolesnika s HER2 pozitivnim metastatskim ili lokalno recidivirajućim neresektabilnim rakom dojke koji prethodno nisu primali anti-HER2 terapiju ni kemoterapiju za liječenje metastatske bolesti.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Phesgo smije se započeti samo pod nadzorom liječnika s iskustvom u primjeni antineoplastičnih lijekova. Phesgo mora primijeniti zdravstveni radnik obučan za zbrinjavanje anafilaksije, i to u uvjetima u kojima je neposredno dostupno sve potrebno, osoblje i oprema za oživljavanje (vidjeti dio 4.4).

Radi sprječavanja medicinskih pogrešaka, važno je provjeriti naljepnicu na bočici kako bi se osiguralo da je lijek koji se priprema i primjenjuje Phesgo.

Bolesnici koji trenutno primaju intravensku formulaciju pertuzumaba i trastuzumaba mogu prijeći na liječenje lijekom Phesgo. Prelazak s liječenja intravenskom formulacijom pertuzumaba i trastuzumaba na Phesgo (ili obratno) ispitivao se u ispitivanju MO40628 (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Doziranje

Bolesnici liječeni lijekom Phesgo moraju imati HER2 pozitivan tumor, koji se definira kao imunohistokemijski nalaz (IHC) 3+ i/ili omjer od $\geq 2,0$ dobiven *in situ* hibridizacijom (ISH) uz pomoć validiranog testa.

Kako bi se osigurali točni i ponovljivi rezultati, testiranje se mora provesti u specijaliziranom laboratoriju, u kojemu se može osigurati validacija testnih postupaka. Za cjelovite upute o izvođenju testova i interpretaciji nalaza vidjeti upute priložene u pakiranju validiranih testova na HER2.

Za preporučeno doziranje lijeka Phesgo kod ranog i metastatskog raka dojke vidjeti Tablicu 1.

Tablica 1: Preporučeno doziranje i primjena lijeka Phesgo

	Doza (neovisno o tjelesnoj težini)	Približno trajanje supkutane injekcije	Razdoblje promatranja ^{ab}
Udarne doze	1200 mg pertuzumaba/ 600 mg trastuzumaba	8 minuta	30 minuta
Doza održavanja (svaka 3 tjedna)	600 mg pertuzumaba/ 600 mg trastuzumaba	5 minuta	15 minuta

^aBolesnike treba promatrati zbog mogućih reakcija na injekciju i reakcija preosjetljivosti

^bRazdoblje promatranja treba započeti nakon primjene lijeka Phesgo, a završiti prije primjene bilo koje kemoterapije koja slijedi

U bolesnika koji primaju taksan, Phesgo treba primijeniti prije taksana.

Kad se primjenjuje s lijekom Phesgo, preporučena početna doza docetaksela iznosi 75 mg/m², a zatim se povećava na 100 mg/m², ovisno o odabranom protokolu liječenja i podnošljivosti početne doze. Druga je mogućnost od početka primjenjivati docetaksel u dozi od 100 mg/m² svaka 3 tjedna, opet ovisno o odabranom protokolu. Ako se primjenjuje protokol utemeljen na karboplatinu, preporučena doza docetaksela je 75 mg/m² cijelo vrijeme liječenja (bez povećavanja doze). Kada se primjenjuje s lijekom Phesgo kod adjuvantnog liječenja, preporučena doza paklitaksela iznosi 80 mg/m² jedanput tjedno tijekom 12 tjednih ciklusa.

U bolesnika koji primaju protokol utemeljen na antraciklinu, Phesgo treba primijeniti nakon završetka cijelog ciklusa antraciklina (vidjeti dio 4.4).

Metastatski rak dojke

Phesgo treba primjenjivati u kombinaciji s docetakselom. Liječenje lijekom Phesgo može se nastaviti do progresije bolesti ili do pojave toksičnosti koja se ne može zbrinuti, čak i ako se prekine liječenje docetakselom (vidjeti dio 4.4).

Rani rak dojke

Kod neoadjuvantnog liječenja Phesgo treba primjenjivati tijekom 3 - 6 ciklusa u kombinaciji s kemoterapijom, kao dio cjelovitog protokola za liječenje ranog raka dojke (vidjeti dio 5.1).

Kod adjuvantnog liječenja Phesgo treba primjenjivati tijekom ukupno godinu dana (do 18 ciklusa, do recidiva bolesti ili do pojave toksičnosti koja se ne može zbrinuti, što god nastupi prvo) kao dio cjelovitog protokola za liječenje ranog raka dojke, neovisno o vremenu kirurškog zahvata. Liječenje treba uključivati standardnu kemoterapiju utemeljenu na antraciklinu i/ili taksanu. Liječenje lijekom Phesgo treba započeti 1. dana prvog ciklusa kemoterapije koja sadrži taksan, a treba ga nastaviti čak i ako se kemoterapija prekine.

Odgodene ili propuštene doze

Ako vrijeme između dviju uzastopnih injekcija iznosi:

- manje od 6 tjedana, dozu održavanja lijeka Phesgo od 600 mg/600 mg treba primijeniti što je prije moguće. Nakon toga liječenje treba nastaviti prema rasporedu primjene svaka 3 tjedna.
- 6 tjedana ili dulje, treba ponovno primijeniti udarnu dozu lijeka Phesgo od 1200 mg/600 mg, a nakon toga liječenje nastaviti dozom održavanja lijeka Phesgo od 600 mg/600 mg svaka 3 tjedna.

Prilagodbe doze

Ne preporučuje se smanjivati dozu lijeka Phesgo. Liječenje lijekom Phesgo možda će biti potrebno prekinuti ako tako odluči liječnik.

Bolesnici mogu nastaviti liječenje tijekom razdoblja reverzibilne mijelosupresije izazvane kemoterapijom, ali ih tijekom tog vremena treba pomno nadzirati zbog mogućih komplikacija povezanih s neutropenijom.

Za prilagodbe doze docetaksela i drugih kemoterapija vidjeti odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka.

Prelazak s intravenske formulacije pertuzumaba i trastuzumaba na Phesgo

- U bolesnika koji su posljednju intravensku dozu pertuzumaba i trastuzumaba primili prije manje od 6 tjedana, Phesgo treba primijeniti u dozi održavanja od 600 mg pertuzumaba/600 mg trastuzumaba i zatim nastaviti primjenjivati svaka 3 tjedna.
- U bolesnika koji su posljednju intravensku dozu pertuzumaba i trastuzumaba primili prije 6 ili više tjedana, Phesgo treba primijeniti u udarnoj dozi od 1200 mg pertuzumaba/600 mg trastuzumaba, a zatim nastaviti liječenje dozom održavanja od 600 mg pertuzumaba/600 mg trastuzumaba svaka 3 tjedna.

Disfunkcija lijeve klijetke

Liječenje lijekom Phesgo mora se odgoditi za najmanje 3 tjedna ako se pojave bilo kakvi znakovi i simptomi koji ukazuju na kongestivno zatajenje srca. Primjena lijeka Phesgo mora se trajno obustaviti ako se potvrdi simptomatsko zatajenje srca (za više informacija vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s metastatskim rakom dojke

Ejekcijska frakcija lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) prije početka liječenja mora iznositi $\geq 50\%$. Liječenje lijekom Phesgo mora se odgoditi za najmanje 3 tjedna:

- ako LVEF padne ispod 40%
- ako LVEF iznosi 40 - 45%, uz smanjenje za ≥ 10 postotnih bodova u odnosu na vrijednost prije početka liječenja

Liječenje lijekom Phesgo može se nastaviti ako se LVEF oporavi do $> 45\%$ ili na 40 - 45% uz razliku < 10 postotnih bodova u odnosu na vrijednost prije početka liječenja.

Bolesnici s ranim rakom dojke

Ejekcijska frakcija lijeve klijetke (LVEF) prije početka liječenja mora iznositi $\geq 55\%$ ($\geq 50\%$ nakon završetka liječenja antraciklinskom sastavnicom kemoterapije, ako se ona primjenjuje).

Liječenje lijekom Phesgo mora se odgoditi za najmanje 3 tjedna ako LVEF padne ispod 50%, uz smanjenje za ≥ 10 postotnih bodova u odnosu na vrijednost prije početka liječenja.

Liječenje lijekom Phesgo može se nastaviti ako se LVEF oporavi do $\geq 50\%$ ili ako se razlika u odnosu na vrijednost prije početka liječenja smanji na < 10 postotnih bodova.

Posebne populacije

Starije osobe

Sveukupno nisu primijećene razlike u djelotvornosti lijeka Phesgo između bolesnika u dobi od ≥ 65 godina i onih mlađih od 65 godina. Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Phesgo u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina. Dostupni su ograničeni podaci o primjeni u bolesnika starijih od 75 godina.

Za ocjenu sigurnosti lijeka u starijih bolesnika vidjeti dio 4.8.

Oštećenje bubrežne funkcije

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Phesgo. Zbog ograničenih dostupnih farmakokinetičkih podataka ne mogu se dati preporuke za doziranje u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Sigurnost i djelotvornost lijeka Phesgo nisu se ispitivale u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Nije vjerojatno da će tim bolesnicima biti potrebno prilagođavati doza lijeka Phesgo. Nema posebnih preporuka za prilagodbu doze (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Phesgo u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema relevantne primjene lijeka Phesgo u pedijatrijskoj populaciji za indicaciju raka dojke.

Način primjene

Phesgo se primjenjuje isključivo supkutanom injekcijom. Phesgo nije namijenjen za intravensku primjenu.

Injekcija se smije primijenjivati samo u bedro, i to naizmjenice u lijevo pa desno. Sljedeću injekciju treba primijeniti najmanje 2,5 cm od mjesta primjene prethodne injekcije, i to u zdravu kožu, a nikada u područja na kojima je koža crvena, prekrivena modricama, osjetljiva na dodir ili tvrda. Doza se ne

smije podijeliti u dvije štrcaljke niti na dva mjesta injiciranja. Tijekom liječenja lijekom Phesgo poželjno je druge lijekove za supkutanu primjenu injicirati na drugim mjestima.

Udarana doza primjenjuje se tijekom 8 minuta, a doza održavanja tijekom 5 minuta.

Zbog mogućih reakcija na injekciju preporučuje se bolesnika promatrati tijekom 30 minuta nakon završetka primjene udarne doze lijeka Phesgo, odnosno tijekom 15 minuta nakon završetka primjene doze održavanja (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Reakcije na injekciju

Ako se u bolesnika jave simptomi povezani s injekcijom, može se smanjiti brzina injekcije ili privremeno prekinuti njezina primjena (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Ublažavanju sistemskih simptoma može pridonijeti i liječenje kisikom, beta agonistima, antihistaminicima, brzom intravenskom nadoknadom tekućine te antipireticima.

Reakcije preosjetljivosti/anafilaksija

Injekcija se mora odmah i trajno prekinuti ako se u bolesnika pojavi reakcija 4. stupnja prema NCI-CTCAE klasifikaciji (anafilaksija), bronhospazam ili sindrom akutnog respiratornog distresa (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Za upute za uporabu i rukovanje lijekom prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Disfunkcija lijeve klijetke (uključujući kongestivno zatajenje srca)

Kod primjene lijekova koji blokiraju aktivnost HER2 receptora, uključujući pertuzumab i trastuzumab, prijavljeno je smanjenje ejekcijske frakcije lijeve klijetke (LVEF). Incidencija simptomatske sistoličke disfunkcije lijeve klijetke (kongestivno zatajenje srca) bila je viša u bolesnika liječenih pertuzumabom u kombinaciji s trastuzumabom i kemoterapijom nego u onih koji su primali trastuzumab i kemoterapiju. Većina slučajeva simptomatskog zatajenja srca prijavljenih kod adjuvantnog liječenja javila se u bolesnika koji su primali kemoterapiju utemeljenu na antraciklinima (vidjeti dio 4.8). Prema podacima iz ispitivanja intravenske formulacije pertuzumaba u kombinaciji s trastuzumabom i kemoterapijom, u bolesnika koji su prethodno bili liječeni antraciklinima ili radioterapijom prsišta rizik od smanjenja LVEF-a može biti povećan.

Bolesnici koji su u anamnezi imali ozbiljnu srčanu ili neku drugu bolest, ventrikularne aritmije ili faktore rizika za ventrikularne aritmije nisu mogli sudjelovati u pivotalnom ispitivanju lijeka Phesgo u (neo)adjuvantnom liječenju ranog raka dojke pod nazivom FEDERICA.

Phesgo se nije ispitivao u bolesnika koji su prije početka liječenja imali LVEF < 55% (rani rak dojke) odnosno < 50% (metastatski rak dojke), kongestivno zatajenje srca u anamnezi, stanja koja bi mogla narušiti funkciju lijeve klijetke, poput nekontrolirane hipertenzije, nedavnog infarkta miokarda, teške srčane aritmije koja zahtijeva liječenje ili prethodne kumulativne izloženosti antraciklinima > 360 mg/m² kod primjene doksurubicina ili njegova ekvivalenta. Nadalje, pertuzumab u kombinaciji

s trastuzumabom i kemoterapijom nije se ispitivao u bolesnika kod kojih je tijekom prethodnog adjuvantnog liječenja trastuzumabom došlo do smanjenja LVEF-a na vrijednost < 50%.

Prije početka liječenja lijekom Phesgo i u redovitim intervalima tijekom liječenja (npr. jednom tijekom neoadjuvantnog liječenja te svakih 12 tjedana tijekom adjuvantnog liječenja ili liječenja metastatske bolesti) treba ocijeniti LVEF kako bi se potvrdilo da je unutar normalnih vrijednosti. Ako se LVEF smanji kako je opisano u dijelu 4.2 te se ne poboljša ili se dodatno pogorša pri sljedećoj ocjeni, potrebno je ozbiljno razmotriti obustavu liječenja lijekom Phesgo, osim ako se smatra da koristi liječenja za pojedinog bolesnika nadmašuju rizike.

Prije primjene lijeka Phesgo s antraciklinom potrebno je pažljivo razmotriti srčani rizik i ocijeniti ga u odnosu na medicinske potrebe pojedinog bolesnika. S obzirom na farmakološko djelovanje lijekova koji ciljano djeluju na HER2 i antraciklina, mogao bi se očekivati povećan rizik od kardiotoksičnosti kod istodobne primjene lijeka Phesgo i antraciklina u odnosu na njihovu sekvencijsku primjenu.

Sekvencijska primjena lijeka Phesgo (u kombinaciji s taksanom) nakon primjene doksorubicina kao sastavnice dvaju protokola utemeljenih na antraciklinu ocjenjivala se u ispitivanju FEDERICA, dok se sekvencijska primjena intravenske formulacije pertuzumaba (u kombinaciji s trastuzumabom i taksanom) nakon primjene epirubicina ili doksorubicina kao sastavnica mnogih protokola utemeljenih na antraciklinu ocjenjivala se u ispitivanjima APHINITY i BERENICE. Međutim, dostupni su samo ograničeni podaci o sigurnosti istodobne primjene intravenske formulacije pertuzumaba u kombinaciji s trastuzumabom i antraciklinom. U ispitivanju TRYPHAENA intravenska formulacija pertuzumaba u kombinaciji s trastuzumabom primjenjivala se istodobno s epirubicinom kao dijelom protokola FEC (5-fluorouracil, epirubicin, ciklofosfamid) (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Liječile su se samo bolesnice koje prethodno nisu primale kemoterapiju i primile su male kumulativne doze epirubicina (do 300 mg/m²). U tom je ispitivanju sigurnost za srce bila slična onoj opaženoj u bolesnika koji su primali isti protokol, ali uz sekvencijsku primjenu pertuzumaba (nakon kemoterapijskog protokola FEC).

Reakcije na injekciju/reakcije na infuziju

Phesgo se povezuje s reakcijama na injekciju (vidjeti dio 4.8). Reakcije na injekciju definirale su se kao bilo koja sistemska reakcija praćena simptomima kao što su vrućica, zimica i glavobolja, najvjerojatnije zbog otpuštanja citokina unutar 24 sata nakon primjene lijeka Phesgo. Preporučuje se pomno nadzirati bolesnika tijekom primjene i još 30 minuta nakon primjene udarne doze lijeka Phesgo, odnosno tijekom primjene i još 15 minuta nakon primjene doze održavanja. Ako dođe do značajne reakcije na injekciju, injekciju treba usporiti ili privremeno prekinuti te uvesti odgovarajuće liječenje. Bolesnike treba procijeniti i pažljivo motriti do potpunog povlačenja znakova i simptoma. U bolesnika s teškim reakcijama na injekciju potrebno je razmotriti trajnu obustavu liječenja. Ova se klinička procjena mora temeljiti na težini prethodne reakcije i odgovoru na primijenjenu terapiju za liječenje nuspojava (vidjeti dio 4.2). Iako kod primjene lijeka Phesgo nisu zabilježene reakcije na injekciju sa smrtnim ishodom, potrebno je postupati uz oprez jer je primjena intravenske formulacije pertuzumaba u kombinaciji s intravenskom formulacijom trastuzumaba i kemoterapijom povezana sa smrtonosnim reakcijama na infuziju.

Reakcije preosjetljivosti/anafilaksija

Bolesnike se mora pomno nadzirati zbog moguće pojave reakcija preosjetljivosti. Kod primjene pertuzumaba u kombinaciji s trastuzumabom i kemoterapijom primijećene su teške reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju i događaje sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Većina anafilaktičkih reakcija javila se tijekom prvih 6 - 8 ciklusa liječenja kod primjene pertuzumaba i trastuzumaba u kombinaciji s kemoterapijom. Lijekovi za liječenje takvih reakcija kao i oprema za hitne slučajeve moraju biti odmah dostupni. Liječenje lijekom Phesgo mora se trajno obustaviti u slučaju reakcija preosjetljivosti 4. stupnja prema NCI-CTCAE klasifikaciji (anafilaksija), bronhospazma ili sindroma akutnog respiratornog distresa (vidjeti dio 4.2). Phesgo je kontraindiciran u

bolesnika s poznatom preosjetljivošću na pertuzumab, trastuzumab ili bilo koju od pomoćnih tvari (vidjeti dio 4.3).

Febrilna neutropenija

Bolesnici liječeni lijekom Phesgo u kombinaciji s taksanom izloženi su povećanom riziku od febrilne neutropenije.

Bolesnici liječeni intravenskom formulacijom pertuzumaba u kombinaciji s trastuzumabom i docetakselom imaju povećan rizik od febrilne neutropenije u usporedbi s bolesnicima koji primaju placebo, trastuzumab i docetaksel, naročito tijekom prva 3 ciklusa liječenja (vidjeti dio 4.8). U ispitivanju kod metastatskog raka dojke pod nazivom CLEOPATRA, najniža vrijednost neutrofila bila je slična u bolesnika liječenih pertuzumabom i onih koji su primali placebo. Viša incidencija febrilne neutropenije u bolesnika liječenih pertuzumabom bila je povezana s višom incidencijom mukozitisa i proljeva u tih bolesnika. Treba razmotriti simptomatsko liječenje mukozitisa i proljeva. Nisu prijavljeni slučajevi febrilne neutropenije nakon prestanka liječenja docetakselom.

Proljev

Phesgo može izazvati težak proljev. Proljev se najčešće javlja tijekom istodobne primjene s taksanom. Rizik od proljeva veći je u starijih (> 65 godina) nego u mlađih bolesnika (< 65 godina). Proljev treba liječiti u skladu sa standardnom praksom i smjernicama. Treba razmotriti ranu intervenciju primjenom loperamida i nadomještanjem tekućine i elektrolita, osobito u starijih bolesnika i u slučaju teškog ili dugotrajnog proljeva. Ako se bolesnikovo stanje ne poboljša, treba razmotriti privremeni prekid liječenja lijekom Phesgo. Kad se proljev stavi pod kontrolu, liječenje lijekom Phesgo može se ponovno započeti.

Plućne nuspojave

Kod primjene trastuzumaba nakon njegova stavljanja u promet zabilježene su teške plućne nuspojave, koje su u nekim slučajevima imale smrtni ishod. Osim toga, prijavljeni su i slučajevi intersticijske bolesti pluća uključujući plućne infiltrate, sindroma akutnog respiratornog distresa, pneumonije, pneumonitisa, pleuralnog izljeva, respiratornog distresa, akutnog plućnog edema i respiratorne insuficijencije. Faktori rizika povezani s intersticijskom bolešću pluća uključuju prethodnu ili istodobnu terapiju drugim antineoplastičnim lijekovima koje se povezuje s tom bolešću, kao što su taksani, gemcitabin, vinorelbin i radioterapija. Te se nuspojave mogu javiti kao reakcije na infuziju, ali mogu se razviti i kasnije. Rizik od plućnih nuspojava može biti povećan u bolesnika s dispnejom u mirovanju uslijed komplikacija uznapredovale zloćudne bolesti i popratnih bolesti. Stoga se ti bolesnici ne smiju liječiti lijekom Phesgo. Potreban je oprez zbog mogućeg razvoja pneumonitisa, osobito u bolesnika koji istodobno primaju taksane.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija s drugim lijekovima.

Pertuzumab

U podispitivanju provedenom u 37 bolesnika u sklopu randomiziranog pivotalnog ispitivanja CLEOPATRA kod metastatskog raka dojke nisu primijećene farmakokinetičke interakcije između pertuzumaba i trastuzumaba kao ni između pertuzumaba i docetaksela. Osim toga, u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi nije bilo znakova interakcije između pertuzumaba i trastuzumaba kao ni između pertuzumaba i docetaksela. Taj izostanak interakcija između lijekova potvrdili su i farmakokinetički podaci iz ispitivanja NEOPSHERE i APHINITY.

U pet su se ispitivanja ispitivali učinci pertuzumaba na farmakokinetiku istodobno primijenjenih citotoksičnih lijekova: docetaksela, paklitaksela, gemcitabina, kapecitabina, karboplatina i erlotiniba. Nisu pronađeni dokazi farmakokinetičkih interakcija između pertuzumaba i bilo kojeg od tih lijekova. U navedenim je ispitivanjima farmakokinetika pertuzumaba bila usporediva s onom opaženom u ispitivanjima u kojima se on primjenjivao samostalno.

Trastuzumab

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija s drugim lijekovima. Nisu primijećene klinički značajne interakcije između trastuzumaba i istodobno primijenjenih lijekova koji su se koristili u kliničkim ispitivanjima.

Učinak trastuzumaba na farmakokinetiku drugih antineoplastika

Farmakokinetički podaci iz ispitivanja BO15935 i M77004 u žena s HER2 pozitivnim metastatskim rakom dojke pokazali su da prisutnost trastuzumaba (udarna intravenska doza od 8 mg/kg odnosno 4 mg/kg, nakon koje slijedi intravenska doza od 6 mg/kg svaka 3 tjedna odnosno 2 mg/kg jedanput tjedno) nije promijenila izloženost paklitakselu i doksorubicinu (i njihovim glavnim metabolitima 6- α hidroksil-paklitakselu [POH] i doksorubicinolu [DOL]). Međutim, trastuzumab može povećati ukupnu izloženost jednom od metabolita doksorubicina (7-deoksi-13-dihidro-doksorubicinon, D7D). Bioaktivnost metabolita D7D i klinički značaj povećanih koncentracija tog metabolita nisu jasno utvrđeni.

Podaci iz ispitivanja JP16003, neusporednog ispitivanja trastuzumaba (udarna intravenska doza od 4 mg/kg, nakon koje slijedi intravenska doza od 2 mg/kg jedanput tjedno) i docetaksela (intravenska doza od 60 mg/m²) provedenog u žena japanskog podrijetla s HER2 pozitivnim metastatskim rakom dojke pokazali su da istodobna primjena trastuzumaba ne utječe na farmakokinetiku jednokratne doze docetaksela. Ispitivanje JP19959 bilo je podispitivanje provedeno u sklopu ispitivanja BO18255 (ToGA) u muškaraca i žena japanskog podrijetla s uznapredovalim rakom želuca, u kojem se ispitivala farmakokinetika kapecitabina i cisplatina primijenjenih u kombinaciji s trastuzumabom ili bez njega. Rezultati tog podispitivanja pokazali su da istodobna primjena cisplatina odnosno cisplatina i trastuzumaba nije utjecala na izloženost bioaktivnim metabolitima kapecitabina (npr. 5-FU). Međutim, kod primjene u kombinaciji s trastuzumabom koncentracije samog kapecitabina bile su povećane, a njegov poluvijek produljen. Podaci su pokazali i da istodobna primjena kapecitabina odnosno kapecitabina i trastuzumaba nije utjecala na farmakokinetiku cisplatina.

Farmakokinetički podaci iz ispitivanja H4613g/GO01305 u bolesnika s metastatskim ili lokalno uznapredovalim inoperabilnim HER2 pozitivnim rakom pokazali su da trastuzumab nije utjecao na farmakokinetiku karboplatina.

Učinak antineoplastika na farmakokinetiku trastuzumaba

Usporedbom simuliranih serumskih koncentracija trastuzumaba nakon primjene tog lijeka u monoterapiji (udarna intravenska doza od 4 mg/kg / doza od 2 mg/kg jedanput tjedno) i opaženih serumskih koncentracija u žena japanskog podrijetla s HER2 pozitivnim metastatskim rakom dojke (ispitivanje JP16003), nisu pronađeni dokazi farmakokinetičkog učinka istodobne primjene docetaksela na farmakokinetiku trastuzumaba. Usporedbom farmakokinetičkih rezultata iz dvaju ispitivanja faze II (BO15935 i M77004), jednog ispitivanja faze III (H0648g) u kojem su bolesnice istodobno primale trastuzumab i paklitaksel te dvaju ispitivanja faze II u kojima se trastuzumab primjenjivao u monoterapiji (W016229 i MO16982) u žena s HER2 pozitivnim metastatskim rakom dojke, utvrđeno je da pojedinačne i srednje vrijednosti najniže koncentracije trastuzumaba u serumu variraju unutar pojedinog ispitivanja i između svih ispitivanja, ali nije utvrđen jasan učinak istodobne primjene paklitaksela na farmakokinetiku trastuzumaba.

Usporedba podataka o farmakokinetici trastuzumaba iz ispitivanja M77004, u kojem su žene s HER2 pozitivnim metastatskim rakom dojke bile istodobno liječene trastuzumabom, paklitakselom i

doksorubicinom, s podacima o farmakokinetici trastuzumaba iz ispitivanja u kojima se on primjenjivao u monoterapiji (H0649g) ili u kombinaciji s antraciklinom plus ciklofosfamidom ili paklitakselom (ispitivanje H0648g), pokazala je da doksorubicin i paklitaksel nisu utjecali na farmakokinetiku trastuzumaba. Farmakokinetički podaci iz ispitivanja H4613g/GO01305 pokazali su da karboplatin nije utjecao na farmakokinetiku trastuzumaba.

Istodobna primjena anastrozola naizgled nije utjecala na farmakokinetiku trastuzumaba.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Phesgo i još 7 mjeseci nakon posljednje doze tog lijeka.

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost. Podaci o primjeni pertuzumaba u trudnica su ograničeni.

Prema podacima iz ispitivanja na životinjama, nije poznato može li trastuzumab utjecati na sposobnost reprodukcije (vidjeti dio 5.3). Međutim, u trudnica koje su primale trastuzumab nakon stavljanja tog lijeka u promet prijavljeni su slučajevi narušavanja rasta i/ili funkcije bubrega kod ploda povezani s oligohidramnionom, od kojih su neki bili povezani sa smrtonosnom plućnom hipoplazijom kod ploda.

S obzirom na podatke iz prethodno navedenih ispitivanja na životinjama i podatke prikupljene nakon stavljanja lijeka u promet, treba izbjegavati primjenu lijeka Phesgo tijekom trudnoće, osim ako moguća korist za majku nadmašuje mogući rizik za plod. Žene koje zatrudne treba upozoriti na moguće štetne učinke na plod. Ako se trudnica liječi lijekom Phesgo ili ako bolesnica zatrudni tijekom liječenja lijekom Phesgo ili unutar 7 mjeseci nakon posljednje doze tog lijeka, poželjno je da bude pod pažljivim nadzorom multidisciplinarnog tima.

Dojenje

Budući da se humani IgG izlučuje u majčino mlijeko, a da mogućnost apsorpcije i štetnih učinaka na dojenče nisu poznati, žene ne smiju dojiti tijekom liječenja lijekom Phesgo i još 7 mjeseci nakon posljednje doze tog lijeka.

Plodnost

Pertuzumab

Nisu provedena posebna ispitivanja na životinjama kojima bi se ocijenio učinak pertuzumaba. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza pertuzumaba u trajanju do šest mjeseci koja su provedena na makaki majmunima nisu opaženi štetni učinci na reproduktivne organe mužjaka i ženki.

Trastuzumab

Ispitivanja utjecaja trastuzumaba na reprodukciju makaki majmuna nisu ukazala na smanjenu plodnost ženki makaki majmuna (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Phesgo malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8). Bolesnicima u kojih se jave reakcije na injekciju treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima dok se simptomi ne povuku (vidjeti dio 4.4).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave ($\geq 30\%$) prijavljene u bolesnika liječenih lijekom Phesgo ili intravenskom formulacijom pertuzumaba u kombinaciji s trastuzumabom i kemoterapijom bile su alopecija, proljev, mučnina, anemija, astenija i artralgiya.

Najčešće ozbiljne nuspojave ($\geq 1\%$) prijavljene u bolesnika liječenih lijekom Phesgo ili intravenskom formulacijom pertuzumaba u kombinaciji s trastuzumabom bile su febrilna neutropenija, zatajenje srca, pireksija, neutropenija, neutropenijska sepsa, smanjen broj neutrofila i pneumonija.

Sigurnosni profil lijeka Phesgo sveukupno je odgovarao poznatom sigurnosnom profilu intravenske formulacije pertuzumaba u kombinaciji s trastuzumabom, uz reakciju na mjestu injiciranja kao dodatnu nuspojavu (15,3% naspram 0,4%).

U pivotalnom ispitivanju FEDERICA ozbiljne nuspojave bile su ravnomjerno raspodijeljene između skupine liječene lijekom Phesgo i skupine liječene intravenskom formulacijom pertuzumaba u kombinaciji s trastuzumabom. Sljedeće nuspojave prijavljene su s većom učestalošću ($\geq 5\%$) uz Phesgo nego uz intravensku formulaciju pertuzumaba u kombinaciji s trastuzumabom: alopecija (79% naspram 73%), mialgija (27% naspram 20,6%) i dispneja (12,1% naspram 6%).

Tablični prikaz nuspojava

Sigurnost pertuzumaba u kombinaciji s trastuzumabom ocjenjivala se u 3834 bolesnika s HER2 pozitivnim rakom dojke u pivotalnim ispitivanjima CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY i FEDERICA. Sigurnost ove kombinacije u načelu je bila dosljedna u svim ispitivanjima, premda su se incidencija i najčešće nuspojave razlikovale ovisno o tome jesu li se pertuzumab i trastuzumab primjenjivali zajedno s drugim antineoplastičnim lijekovima ili bez njih.

U Tablici 2, u prvom su stupcu prikazane nuspojave prijavljene kod primjene pertuzumaba u kombinaciji s trastuzumabom i kemoterapijom u pivotalnim kliničkim ispitivanjima navedenima u nastavku (n=3834) i nakon stavljanja lijeka u promet. Budući da se pertuzumab primjenjuje u kombinaciji s trastuzumabom i kemoterapijom, teško je odrediti uzročnu povezanost pojedine nuspojave s određenim lijekom. U posljednja dva stupca navedene su nuspojave prijavljene u skupini koja je primala Phesgo u ispitivanju FEDERICA (n=243) kad se Phesgo primjenjivao u kombinaciji s kemoterapijskim lijekom i u monoterapiji.

- CLEOPATRA, ispitivanje u kojem se pertuzumab primjenjivao u kombinaciji s trastuzumabom i docetakselom u bolesnika s metastatskim rakom dojke (n= 453)
- NEOSPHERE (n= 309) i TRYPHAENA (n= 218), ispitivanja u kojima se pertuzumab primjenjivao u kombinaciji s trastuzumabom i kemoterapijom za neoadjuvantno liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim, upalnim ili ranim rakom dojke
- APHINITY, ispitivanje u kojem se pertuzumab primjenjivao u kombinaciji s trastuzumabom i kemoterapijom (utemeljenom na antraciklinu ili nekom drugom lijeku) koja je sadržavala taksan za adjuvantno liječenje bolesnika s ranim rakom dojke (n= 2364)
- FEDERICA, ispitivanje u kojem su se Phesgo (n= 243) ili intravenske formulacije pertuzumaba i trastuzumaba (n= 247) najprije primjenjivali u kombinaciji s kemoterapijom (faza neoadjuvantnog liječenja), a zatim u monoterapiji (faza adjuvantnog liječenja) u bolesnika s ranim rakom dojke.

Te su nuspojave navedene u nastavku prema MedDRA organskim sustavima i kategorijama učestalosti:

- vrlo često ($\geq 1/10$)
- često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

- manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
- vrlo rijetko ($\geq 1/10\ 000$)
- nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Unutar svake kategorije učestalosti i organskog sustava nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2 Sažetak nuspojava lijeka u bolesnika liječenih pertuzumabom i trastuzumabom u pivotalnim kliničkim ispitivanjima[^], ^{^^} i onih prijavljenih nakon stavljanja lijeka u promet[†]

	N = 3834 [^]	N = 243 ^{^^}	
	Pertuzumab + trastuzumab	Phesgo uz kemoterapiju	Phesgo u monoterapiji
Nuspojava (MedDRA preporučeni pojam) Klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti	Kategorija učestalosti	Kategorija učestalosti
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
neutropenija	vrlo često	vrlo često	često
anemija	vrlo često	vrlo često	često
febrilna neutropenija*	vrlo često	često	nepoznato
leukopenija	vrlo često	često	često
Srčani poremećaji			
disfunkcija lijeve klijetke**	često	manje često	manje često
zatajenje srca**	često	manje često	često
Poremećaji oka			
pojačano suzenje	vrlo često	često	manje često
Poremećaji probavnog sustava			
proljevi	vrlo često	vrlo često	vrlo često
mučnina	vrlo često	vrlo često	često
povraćanje	vrlo često	vrlo često	često
stomatitis	vrlo često	vrlo često	često
konstipacija	vrlo često	vrlo često	često

	N = 3834 [^]	N = 243 ^{^^}	
	Pertuzumab + trastuzumab	Phesgo uz kemoterapiju	Phesgo u monoterapiji
dispepsija	vrlo često	vrlo često	često
bol u abdomenu	vrlo često	često	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
umor	vrlo često	vrlo često	često
upala sluznice	vrlo često	vrlo često	manje često
astenija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
pireksija	vrlo često	često	često
periferni edem	vrlo često	često	često
reakcija na mjestu injiciranja ^{ooo}	vrlo često	često	vrlo često
Poremećaji imunološkog sustava			
preosjetljivost ^{*o}	često	manje često	nepoznato
preosjetljivost na lijek ^{*o}	često	manje često	manje često
anafilaktička reakcija ^{*o}	manje često	nepoznato	nepoznato
sindrom otpuštanja citokina ^o	rijetko	nepoznato	nepoznato
Infekcije i infestacije			
nazofaringitis	vrlo često	često	često
infekcija gornjih dišnih putova	često	često	često
paronihija	često	često	često
Poremećaji metabolizma i prehrane			
smanjen tek	vrlo često	vrlo često	često
sindrom tumorske lize†	rijetko	nepoznato	nepoznato

	N = 3834 [^]	N = 243 ^{^^}	
	Pertuzumab + trastuzumab	Phesgo uz kemoterapiju	Phesgo u monoterapiji
Poremećaji mišićno koštanog sustava i vezivnog tkiva			
artralgija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
mialgija	vrlo često	vrlo često	često
bol u ekstremitetu	vrlo često	često	često
Poremećaji živčanog sustava			
disgeuzija	vrlo često	vrlo često	često
glavobolja	vrlo često	vrlo često	često
periferna senzorna neuropatija	vrlo često	vrlo često	često
periferna neuropatija	vrlo često	vrlo često	često
omaglica	vrlo često	često	često
parestezija	vrlo često	često	često
Psihijatrijski poremećaji			
nesanica	vrlo često	vrlo često	često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			
epistaksa	vrlo često	vrlo često	često
kašalj	vrlo često	vrlo često	često
dispneja	vrlo često	često	često
intersticijska bolest pluća ^{oo}	manje često	nepoznato	nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
alopecija	vrlo često	vrlo često	manje često
osip	vrlo često	vrlo često	često
suha koža	vrlo često	vrlo često	često
poremećaj noktiju	vrlo često	često	često

	N = 3834 [^]	N = 243 ^{^^}	
	Pertuzumab + trastuzumab	Phesgo uz kemoterapiju	Phesgo u monoterapiji
pruritus	vrlo često	često	često
Krvožilni poremećaji			
navale vrućine	vrlo često	često	vrlo često

[^] Prikazuje objedinjene podatke prikupljene tijekom cjelokupnog razdoblja liječenja u ispitivanju CLEOPATRA (završni datum prikupljanja podataka: 11. veljače 2014.; medijan broja ciklusa liječenja pertuzumabom bio je 24), tijekom razdoblja neoadjuvantnog liječenja u ispitivanjima NEOSPHERE (medijan broja ciklusa liječenja pertuzumabom bio je 4 u svim liječenim skupinama) i TRYPHAENA (medijan broja ciklusa liječenja pertuzumabom bio je 3 - 6 u svim liječenim skupinama), tijekom razdoblja liječenja u ispitivanju APHINITY (medijan broja ciklusa liječenja pertuzumabom bio je 18) i tijekom cjelokupnog razdoblja liječenja u ispitivanju FEDERICA (medijan broja ciklusa liječenja lijekom Phesgo bio je 18).

^{^^} Prikazuje podatke za Phesgo tijekom cjelokupnog razdoblja liječenja u ispitivanju FEDERICA (medijan broja ciklusa liječenja lijekom Phesgo bio je 18).

* Prijavljene su nuspojave sa smrtnim ishodom.

** Za cjelokupno razdoblje liječenja u svih 5 ispitivanja (CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY, FEDERICA). Incidencija disfunkcije lijeve klijetke i kongestivnog zatajenja srca odražava MedDRA preporučene pojmove prijavljene u pojedinačnim ispitivanjima.

° Pojmovi koji su najčešće prijavljeni u okviru medicinskih koncepata „anafilaktička reakcija“ i „reakcija na injekciju/infuziju“, a koji su dodatno opisani u dijelu Opis odabranih nuspojava u nastavku.

°° U ispitivanju FEDERICA nije prijavljen nijedan događaj intersticijske bolesti pluća, no ti su događaji opaženi kod primjene trastuzumaba.

°°° Opaženo samo kod primjene lijeka Phesgo (povezano sa supkutanom primjenom). Veća učestalost opažena u fazi adjuvantnog liječenja povezana je s duljim razdobljem liječenja u kojemu se Phesgo primjenjuje u monoterapiji.

† Nuspojave prijavljene nakon stavljanja u promet intravenskih formulacija pertuzumaba i trastuzumaba.

Opis odabranih nuspojava

Disfunkcija lijeve klijetke

Phesgo

U pivotalnom ispitivanju FEDERICA incidencija simptomatskog zatajenja srca (NYHA stupnja III ili IV), uz smanjenje LVEF-a za najmanje 10 postotnih bodova u odnosu na početnu vrijednost i na vrijednost < 50% iznosila je 0,4% u bolesnika liječenih lijekom Phesgo te 0% u onih koji su primali intravenske formulacije pertuzumaba i trastuzumaba u fazi neoadjuvantnog liječenja (kad su se primjenjivali istodobno s kemoterapijom). Među bolesnicima sa simptomatskim zatajenjem srca, nijedan se bolesnik liječen lijekom Phesgo nije oporavio do završnog datuma prikupljanja podataka, a jedan je bolesnik prekinuo liječenje lijekom Phesgo zbog simptomatskog zatajenja srca. Incidencija simptomatskog zatajenja srca uz smanjenje LVEF-a za najmanje 10 postotnih bodova u odnosu na početnu vrijednost i na vrijednost < 50% bila je slična u fazi adjuvantnog liječenja (kad se Phesgo primjenjivao samostalno) i u fazi praćenja. Tijekom neoadjuvantnog liječenja asimptomatsko ili blago simptomatsko (NYHA stupnja II) smanjenje LVEF-a za najmanje 10 postotnih bodova u odnosu na početnu vrijednost i na vrijednost < 50% (potvrđeno dodatnim mjerenjem) nije prijavljeno u bolesnika liječenih lijekom Phesgo, a prijavljeno je u 0,4% onih koji su primali intravenske formulacije pertuzumaba i trastuzumaba (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). U fazi adjuvantnog liječenja ni u jednoj skupini nije prijavljeno asimptomatsko ili blago simptomatsko (NYHA stupnja II) smanjenje LVEF-a za najmanje 10 postotnih bodova u odnosu na početnu vrijednost i na vrijednost < 50% (potvrđeno dodatnim mjerenjem). U fazi praćenja ova vrsta srčanih događaja zabilježena je u 1,6% bolesnika liječenih lijekom Phesgo te u 3,6% onih koji su primali intravenske formulacije pertuzumaba i trastuzumaba.

Intravenska formulacija pertuzumaba u kombinaciji s trastuzumabom i kemoterapijom

U pivotalnom ispitivanju CLEOPATRA incidencija disfunkcije lijeve klijetke tijekom liječenja ispitivanom terapijom bila je viša u skupini koja je primala placebo nego u onoj liječenoj pertuzumabom (8,6% odnosno 6,6%). Incidencija simptomatske disfunkcije lijeve klijetke također je bila niža u skupini liječenoj pertuzumabom (1,8% u skupini koja je primala placebo naspram 1,5% u skupini liječenoj pertuzumabom) (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanju neoadjuvantnog liječenja NEOSPHERE, u kojem su bolesnici primili 4 ciklusa pertuzumaba za neoadjuvantno liječenje, incidencija disfunkcije lijeve klijetke (tijekom cjelokupnog razdoblja liječenja) bila je viša u skupini liječenoj pertuzumabom, trastuzumabom i docetakselom (7,5%) nego u onoj liječenoj trastuzumabom i docetakselom (1,9%). Zabilježen je jedan slučaj simptomatske disfunkcije lijeve klijetke u skupini liječenoj pertuzumabom i trastuzumabom.

U ispitivanju neoadjuvantnog liječenja TRYPHAENA, incidencija disfunkcije lijeve klijetke (tijekom cjelokupnog razdoblja liječenja) iznosila je 8,3% u skupini liječenoj pertuzumabom plus trastuzumabom i FEC-om (5-fluorouracil, epirubicin, ciklofosamid), a zatim pertuzumabom plus trastuzumabom i docetakselom, 9,3% u skupini liječenoj pertuzumabom plus trastuzumabom i docetakselom nakon FEC-a te 6,6% u skupini liječenoj pertuzumabom u kombinaciji s TCH-om (docetaksel, karboplatin i trastuzumab). Incidencija simptomatske disfunkcije lijeve klijetke (kongestivnog zatajenja srca) iznosila je 1,3% u skupini liječenoj pertuzumabom plus trastuzumabom i docetakselom nakon FEC-a (ne uključuje bolesnika u kojega je simptomatska disfunkcija lijeve klijetke nastupila tijekom liječenja FEC-om prije nego što je primio pertuzumab plus trastuzumab i docetaksel) te također 1,3% u skupini liječenoj pertuzumabom u kombinaciji s TCH-om. Simptomatska disfunkcija lijeve klijetke nije nastupila ni u jednog bolesnika liječenog pertuzumabom plus trastuzumabom i FEC-om, a zatim pertuzumabom plus trastuzumabom i docetakselom.

U razdoblju neoadjuvantnog liječenja u sklopu ispitivanja BERENICE incidencija simptomatske disfunkcije lijeve klijetke NYHA stupnja III/IV (kongestivno zatajenje srca prema verziji 4 NCI-CTCAE kriterija) iznosila je 1,5% u skupini liječenoj zgusnutim dozama (engl. *dose dense*) doksorubicina i ciklofosamida (protokol AC), a zatim pertuzumabom plus trastuzumabom i paklitakselom te 0% (nije se javila ni u jednog bolesnika) u skupini liječenoj FEC-om, a zatim pertuzumabom u kombinaciji s trastuzumabom i docetakselom. Incidencija asimptomatske disfunkcije lijeve klijetke (smanjenje ejekcijske frakcije prema verziji 4 NCI-CTCAE kriterija) iznosila je 7% u skupini liječenoj zgusnutim dozama protokola AC, a zatim pertuzumabom plus trastuzumabom i paklitakselom te 3,5% u skupini liječenoj FEC-om, a zatim pertuzumabom u kombinaciji s trastuzumabom i docetakselom.

U ispitivanju APHINITY incidencija simptomatskog zatajenja srca (NYHA stupnja III ili IV), uz smanjenje LVEF-a za najmanje 10 postotnih bodova u odnosu na početnu vrijednost i na vrijednost < 50% iznosila je < 1% (0,6% u bolesnika liječenih pertuzumabom te 0,3% u onih koji su primali placebo). Među bolesnicima sa simptomatskim zatajenjem srca, na završni datum prikupljanja podataka u 46,7% bolesnika liječenih pertuzumabom i 57,1% onih koji su primali placebo zabilježen je oporavak (koji se definirao kao LVEF > 50% pri 2 uzastopna mjerenja). Većina događaja prijavljena je u bolesnika liječenih antraciklinom. Asimptomatsko ili blago simptomatsko (NYHA stupnja II) smanjenje LVEF-a za najmanje 10 postotnih bodova u odnosu na početnu vrijednost i na vrijednost < 50% prijavljeno je u 2,7% bolesnika liječenih pertuzumabom te 2,8% onih koji su primali placebo, pri čemu je na završni datum prikupljanja podataka oporavak zabilježen u 79,7% bolesnika liječenih pertuzumabom te 80,6% onih koji su primali placebo.

Reakcije na injekciju/infuziju

Phesgo

U pivotalnom ispitivanju FEDERICA reakcija na injekciju/infuziju definirala se kao bilo koja sistemska reakcija prijavljena unutar 24 sata nakon primjene lijeka Phesgo ili intravenske formulacije pertuzumaba u kombinaciji s trastuzumabom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

U fazi neoadjuvantnog liječenja reakcije na injekciju prijavljene su u 0,4% bolesnika liječenih lijekom Phesgo, dok su reakcije na infuziju prijavljene u 10,7% bolesnika liječenih intravenskim formulacijama pertuzumaba i trastuzumaba. U fazi adjuvantnog liječenja reakcije na injekciju nisu prijavljene u bolesnika liječenih lijekom Phesgo, dok su reakcije na infuziju prijavljene u 1,6% bolesnika liječenih intravenskim formulacijama pertuzumaba i trastuzumaba. Većina sistemskih reakcija na injekciju/infuziju opaženih kod primjene lijeka Phesgo ili intravenskih formulacija pertuzumaba i trastuzumaba bile su zimica, mučnina ili povraćanje.

Reakcije na mjestu injiciranja, koje su se definirale kao bilo kakve lokalne reakcije prijavljene unutar 24 sata nakon primjene lijeka Phesgo, prijavljene su u 6,9% i 12,9% bolesnika liječenih lijekom Phesgo u neoadjuvantnoj odnosno adjuvantnoj fazi i sve su bile 1. ili 2. stupnja težine. Većinu lokalnih reakcija na mjestu injiciranja opaženih kod primjene lijeka Phesgo činile su ili bol na mjestu injiciranja ili eritem na mjestu injiciranja.

Intravenska formulacija pertuzumaba u kombinaciji s trastuzumabom i kemoterapijom

U pivotalnim se ispitivanjima reakcija na infuziju definirala kao bilo koji događaj prijavljen kao preosjetljivost, anafilaktička reakcija, akutna reakcija na infuziju ili sindrom otpuštanja citokina, koji se javio tijekom infuzije ili na dan primjene infuzije. U pivotalnom ispitivanju CLEOPATRA početna doza pertuzumaba primijenjena je dan prije trastuzumaba i docetaksela kako bi se mogle istražiti reakcije povezane s pertuzumabom. Prvog dana, kada je primijenjen samo pertuzumab, ukupna učestalost reakcija na infuziju iznosila je 9,8% u skupini koja je primala placebo te 13,2% u skupini liječenoj pertuzumabom, pri čemu je većina reakcija bila blage ili umjerene težine. Najčešće reakcije na infuziju ($\geq 1,0\%$) u skupini liječenoj pertuzumabom bile su pireksija, zimica, umor, glavobolja, astenija, preosjetljivost i povraćanje.

Tijekom drugog ciklusa liječenja, u kojem su svi lijekovi primijenjeni istoga dana, najčešće reakcije na infuziju ($\geq 1,0\%$) u skupini liječenoj pertuzumabom bile su umor, preosjetljivost na lijek, disgeuzija, preosjetljivost, mialgija i povraćanje (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanjima neoadjuvantnog i adjuvantnog liječenja pertuzumab se primjenjivao istoga dana kad i drugi ispitivani lijekovi. Reakcije na infuziju zabilježene su u 18,6% - 25,0% bolesnika prvog dana primjene pertuzumaba (u kombinaciji s trastuzumabom i kemoterapijom). Vrsta i težina događaja bile su u skladu s onima opaženima u ispitivanju CLEOPATRA, a većina tih reakcija bila je blage do umjerene težine.

Reakcije preosjetljivosti/anafilaksija

Phesgo

U pivotalnom ispitivanju FEDERICA ukupna učestalost prijavljenih događaja preosjetljivosti/anafilaksije povezanih s terapijom koja cilja na HER2 iznosila je 1,2% u bolesnika koji su primali Phesgo te 0,8% u onih liječenih intravenskom formulacijom pertuzumaba i trastuzumaba, pri čemu nijedna reakcija nije bila 3. - 4. stupnja prema NCI-CTCAE klasifikaciji (verzija 4.0). U jednog je bolesnika zabilježena preosjetljivost/anafilaksija tijekom ili neposredno nakon primjene lijeka Phesgo u prvom ciklusu koja je dovela do prekida liječenja (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

U fazi neoadjuvantnog liječenja preosjetljivost na lijek zabilježena je u 0,4% bolesnika liječenih lijekom Phesgo i 0,4% bolesnika liječenih intravenskim formulacijama pertuzumaba i trastuzumaba. Tijekom faze adjuvantnog liječenja preosjetljivost na lijek javila se u 0,4% bolesnika liječenih lijekom Phesgo, dok ni u jednog bolesnika liječenog intravenskim formulacijama pertuzumaba i trastuzumaba nisu zabilježene preosjetljivost ni preosjetljivost na lijek.

Intravenska formulacija pertuzumaba u kombinaciji s trastuzumabom i kemoterapijom

U pivotalnom ispitivanju CLEOPATRA kod metastatskog raka dojke ukupna učestalost događaja preosjetljivosti/anafilaksije koje su prijavili ispitivači tijekom cijelog razdoblja liječenja iznosila je 9,3% u skupini koja je primala placebo i 11,3% u skupini liječenoj pertuzumabom, pri čemu je 2,5% odnosno 2,0% slučajeva bilo 3. - 4. stupnja prema NCI-CTCAE klasifikaciji. Ukupno su u 2 bolesnika koja su primala placebo i 4 bolesnika liječena pertuzumabom nastupili događaji koje je ispitivač opisao kao anafilaksiju (vidjeti dio 4.4).

Ukupno gledajući, reakcije preosjetljivosti većinom su bile blage do umjerene težine i povukle su se nakon liječenja. Na temelju prilagodbi ispitivanog liječenja za većinu je reakcija ocijenjeno da su posljedica infuzija docetaksela.

Događaji preosjetljivosti/anafilaksije zabilježeni u ispitivanjima neoadjuvantnog i adjuvantnog liječenja bili su u skladu s onima opaženima u ispitivanju CLEOPATRA. U ispitivanju NEOSPHERE anafilaksija se javila u dva bolesnika u skupini liječenoj pertuzumabom i docetakselom. I u ispitivanju TRYPHAENA i u ispitivanju APHINITY ukupna učestalost preosjetljivosti/anafilaksije bila je najveća u skupini koja je primala pertuzumab i TCH (13,2% odnosno 7,6%), pri čemu je 2,6% odnosno 1,3% događaja bilo 3. - 4. stupnja prema NCI-CTCAE klasifikaciji.

Febrilna neutropenija

Phesgo

U pivotalnom ispitivanju FEDERICA febrilna neutropenija (3. ili 4. stupnja) se tijekom faze neoadjuvantnog liječenja javila u 6,6% bolesnika liječenih lijekom Phesgo te 5,6% onih koji su primali intravenske formulacije pertuzumaba i trastuzumaba. Tijekom faze adjuvantnog liječenja nije zabilježen nijedan događaj febrilne neutropenije (3. ili 4. stupnja).

Kao i u pivotalnim ispitivanjima intravenskih formulacija pertuzumaba i trastuzumaba, u kojima je incidencija febrilne neutropenije (3. ili 4. stupnja) bila viša u bolesnika azijskog podrijetla koji su primali tu terapiju (13,0%), incidencija febrilne neutropenije također je bila viša u bolesnika azijskog podrijetla koji su primali Phesgo (13,7%) tijekom faze neoadjuvantnog liječenja. Tijekom faze adjuvantnog liječenja nije opažen nijedan događaj febrilne neutropenije (3. ili 4. stupnja) ni u jednoj skupini.

Intravenska formulacija pertuzumaba u kombinaciji s trastuzumabom i kemoterapijom

U pivotalnom ispitivanju CLEOPATRA većina je bolesnika iz obje liječene skupine imala najmanje jednu epizodu leukopenije (63,0% bolesnika liječenih pertuzumabom i 58,3% bolesnika koji su primali placebo), od kojih je većina bila neutropenija (vidjeti dio 4.4). Febrilna neutropenija javila se u 13,7% bolesnika liječenih pertuzumabom te 7,6% onih koji su primali placebo. U obje je liječene skupine udio bolesnika u kojih se javila febrilna neutropenija bio najveći tijekom prvog ciklusa liječenja, nakon čega se stalno smanjivao. U obje je liječene skupine primijećena povećana incidencija febrilne neutropenije u bolesnika azijskog podrijetla u usporedbi s bolesnicima drugih rasa ili iz drugih geografskih područja. Među bolesnicima azijskog podrijetla incidencija febrilne neutropenije bila je viša u skupini liječenoj pertuzumabom (25,8%) nego u onoj koja je primala placebo (11,3%).

U ispitivanju NEOSPHERE febrilna neutropenija javila se u 8,4% bolesnika neoadjuvantno liječenih pertuzumabom, trastuzumabom i docetakselom, u usporedbi sa 7,5% onih liječenih trastuzumabom i docetakselom. U ispitivanju TRYPHAENA febrilna neutropenija nastupila je u 17,1% bolesnika neoadjuvantno liječenih pertuzumabom + TCH-om te u 9,3% onih neoadjuvantno liječenih

pertuzumabom, trastuzumabom i docetakselom nakon FEC-a. U ispitivanju TRYPHAENA incidencija febrilne neutropenije bila je viša u bolesnika koji su primili šest ciklusa pertuzumaba nego u onih koji su primili tri ciklusa tog lijeka, neovisno o primijenjenoj kemoterapiji. Kao i u ispitivanju CLEOPATRA, u oba je ispitivanja neoadjuvantnog liječenja opažena viša incidencija neutropenije i febrilne neutropenije među bolesnicima azijskog podrijetla u usporedbi s ostalim bolesnicima. U ispitivanju NEOSPHERE febrilna neutropenija javila se u 8,3% bolesnika azijskog podrijetla neoadjuvantno liječenih pertuzumabom, trastuzumabom i docetakselom, u usporedbi s 4,0% bolesnika azijskog podrijetla neoadjuvantno liječenih trastuzumabom i docetakselom.

U ispitivanju APHINITY febrilna neutropenija javila se u 12,1% bolesnika liječenih pertuzumabom te 11,1% onih koji su primali placebo. Kao i u ispitivanjima CLEOPATRA, TRYPHAENA i NEOSPHERE, viša incidencija febrilne neutropenije u bolesnika azijskog podrijetla liječenih pertuzumabom nego u bolesnika drugih rasa zabilježena je i u ispitivanju APHINITY (15,9% bolesnika liječenih pertuzumabom i 9,9% bolesnika koji su primali placebo).

Proljev

Phesgo

U pivotalnom ispitivanju FEDERICA proljev se tijekom faze neoadjuvantnog liječenja javio u 60,5% bolesnika liječenih lijekom Phesgo te 54,8% onih koji su primali intravenske formulacije pertuzumaba i trastuzumaba. Proljev ≥ 3 . stupnja prijavljen je u 6,6% bolesnika koji su primali Phesgo te 4,0% onih liječenih intravenskim formulacijama pertuzumaba i trastuzumaba (vidjeti dio 4.4).

Tijekom faze adjuvantnog liječenja proljev se javio u 17,7% bolesnika liječenih lijekom Phesgo te 20,6% onih koji su primali intravenske formulacije pertuzumaba i trastuzumaba. Proljev ≥ 3 . stupnja prijavljen je u 0% bolesnika koji su primali Phesgo te 1,2% onih liječenih intravenskim formulacijama pertuzumaba i trastuzumaba.

Intravenska formulacija pertuzumaba u kombinaciji s trastuzumabom i kemoterapijom

U pivotalnom ispitivanju CLEOPATRA kod metastatskog raka dojke proljev se javio u 68,4% bolesnika liječenih pertuzumabom te 48,7% onih koji su primali placebo (vidjeti dio 4.4). Većina događaja bila je blage do umjerene težine, a javila se tijekom prvih nekoliko ciklusa liječenja. Incidencija proljeva 3. - 4. stupnja prema NCI-CTCAE klasifikaciji iznosila je 9,3% u bolesnika liječenih pertuzumabom i 5,1% u onih koji su primali placebo. Medijan trajanja najdulje epizode iznosio je 18 dana u bolesnika liječenih pertuzumabom te 8 dana u onih koji su primali placebo. Kod slučajeva proljeva zabilježen je dobar odgovor na proaktivno liječenje antidijaroicima.

U ispitivanju NEOSPHERE proljev se javio u 45,8% bolesnika neoadjuvantno liječenih pertuzumabom, trastuzumabom i docetakselom, u usporedbi s 33,6% bolesnika liječenih trastuzumabom i docetakselom. U ispitivanju TRYPHAENA proljev se javio u 72,3% bolesnika neoadjuvantno liječenih pertuzumabom + TCH-om te u 61,4% onih koji su neoadjuvantno primali pertuzumab, trastuzumab i docetaksel nakon FEC-a. U oba je ispitivanja većina događaja bila blage do umjerene težine.

U ispitivanju APHINITY prijavljena incidencija proljeva bila je viša u skupini liječenoj pertuzumabom (71,2%) nego u skupini koja je primala placebo (45,2%). Proljev ≥ 3 . stupnja prijavljen je u 9,8% bolesnika liječenih pertuzumabom te 3,7% onih koji su primali placebo. Većina prijavljenih događaja bila je 1. ili 2. stupnja težine. Najviša incidencija proljeva (bilo kojeg stupnja) prijavljena je tijekom razdoblja primjene ciljane terapije + kemoterapije taksanom (61,4% bolesnika u skupini liječenoj pertuzumabom naspram 33,8% bolesnika u skupini koja je primala placebo). Incidencija proljeva bila je znatno niža nakon prestanka primjene kemoterapije te se on u razdoblju primjene ciljane terapije nakon kemoterapije javio u 18,1% bolesnika liječenih pertuzumabom te 9,2% onih koji su primali placebo.

Osip

Phesgo

U pivotalnom ispitivanju FEDERICA osip se tijekom faze neoadjuvantnog liječenja javio u 10,7% bolesnika liječenih lijekom Phesgo te 15,5% onih koji su primali intravenske formulacije pertuzumaba i trastuzumaba. Tijekom faze adjuvantnog liječenja osip se javio u 8,2% bolesnika liječenih lijekom Phesgo te 8,7% onih koji su primali intravenske formulacije pertuzumaba i trastuzumaba. Većina slučajeva osipa bila je 1. ili 2. stupnja težine.

Intravenska formulacija pertuzumaba u kombinaciji s trastuzumabom i kemoterapijom

U pivotalnom ispitivanju CLEOPATRA kod metastatskog raka dojke osip se javio u 51,7% bolesnika liječenih pertuzumabom te 38,9% onih koji su primali placebo. Ti su događaji većinom bili 1. ili 2. stupnja težine, javljali su se tijekom prva 2 ciklusa i odgovarali su na standardno liječenje poput topikalne ili peroralne terapije za liječenje akni.

U ispitivanju NEOSPHERE osip se javio u 40,2% bolesnika neoadjuvantno liječenih pertuzumabom, trastuzumabom i docetakselom, u usporedbi s 29,0% bolesnika liječenih trastuzumabom i docetakselom. U ispitivanju TRYPHAENA osip se javio u 36,8% bolesnika neoadjuvantno liječenih pertuzumabom + TCH-om te u 20,0% onih koji su neoadjuvantno primali pertuzumab, trastuzumab i docetaksel nakon FEC-a. Incidencija osipa bila je viša u bolesnika koji su primili šest ciklusa pertuzumaba nego u onih koji su primili tri ciklusa pertuzumaba, neovisno o primijenjenoj kemoterapiji.

U ispitivanju APHINITY osip se kao nuspojava javio u 25,8% bolesnika u skupini liječenoj pertuzumabom te 20,3% bolesnika u skupini koja je primala placebo. Većina slučajeva osipa bila je 1. ili 2. stupnja težine.

Odstupanja u laboratorijskim nalazima

Phesgo

U pivotalnom ispitivanju FEDERICA incidencija neutropenije 3. - 4. stupnja prema verziji 4 NCI-CTCAE klasifikacije bila je podjednaka u obje liječene skupine (13,6% bolesnika koji su primali Phesgo i 13,9% onih liječenih intravenskim formulacijama pertuzumaba i trastuzumaba) tijekom neoadjuvantnog liječenja, a značajno niža u fazi adjuvantnog liječenja (0,8% bolesnika koji su primali Phesgo i 0% onih liječenih intravenskim formulacijama pertuzumaba i trastuzumaba).

Intravenska formulacija pertuzumaba u kombinaciji s trastuzumabom i kemoterapijom

U pivotalnom ispitivanju CLEOPATRA kod metastatskog raka dojke incidencija neutropenije 3. - 4. stupnja prema verziji 3 NCI-CTCAE klasifikacije bila je podjednaka u obje liječene skupine (86,3% bolesnika liječenih pertuzumabom i 86,6% bolesnika koji su primali placebo, uključujući neutropeniju 4. stupnja u 60,7% odnosno 64,8% slučajeva).

U ispitivanju NEOSPHERE incidencija neutropenije 3. - 4. stupnja prema verziji 3 NCI-CTCAE klasifikacije iznosila je 74,5% u bolesnika neoadjuvantno liječenih pertuzumabom, trastuzumabom i docetakselom, u usporedbi s 84,5% u bolesnika liječenih trastuzumabom i docetakselom, uključujući neutropeniju 4. stupnja u 50,9% odnosno 60,2% slučajeva. U ispitivanju TRYPHAENA incidencija neutropenije 3. - 4. stupnja prema verziji 3 NCI-CTCAE klasifikacije iznosila je 85,3% u bolesnika neoadjuvantno liječenih pertuzumabom + TCH-om te 77,0% u onih koji su neoadjuvantno primali pertuzumab, trastuzumab i docetaksel nakon FEC-a, uključujući neutropeniju 4. stupnja u 66,7% odnosno 59,5% slučajeva.

U ispitivanju APHINITY incidencija neutropenije 3. - 4. stupnja prema verziji 3 NCI-CTCAE klasifikacije iznosila je 40,6% u bolesnika pertuzumabom, trastuzumabom i kemoterapijom te 39,1% u

bolesnika koji su primali placebo, trastuzumab i kemoterapiju, uključujući neutropeniju 4. stupnja u 28,3% odnosno 26,5% slučajeva.

Imunogenost

Kao i kod svih terapijskih proteina, u bolesnika liječenih lijekom Phesgo može doći do imunosnog odgovora na pertuzumab i trastuzumab.

U ispitivanju FEDERICA incidencija razvoja protutijela na pertuzumab i trastuzumab tijekom liječenja iznosila je 10,6% (26/245) odnosno 0,4% (1/245) u bolesnika liječenih intravenskim formulacijama pertuzumaba i trastuzumaba. Među bolesnicima pozitivnima na protutijela na pertuzumab, neutralizirajuća protutijela na pertuzumab utvrđena su u tri bolesnika.

Incidencija razvoja protutijela na pertuzumab, trastuzumab i vorhijaluronidazu alfa tijekom liječenja iznosila je 12,9 % (31/241), 2,1 % (5/241) odnosno 6,3 % (15/238) u bolesnika koji su primali Phesgo. Među tim bolesnicima neutralizirajuća protutijela na pertuzumab utvrđena su u dva bolesnika, dok su neutralizirajuća protutijela na trastuzumab utvrđena u jednog bolesnika.

Klinički značaj razvoja protutijela na pertuzumab, trastuzumab i vorhijaluronidazu alfa nakon liječenja lijekom Phesgo nije poznat.

Prelazak s liječenja intravenskom formulacijom pertuzumaba i trastuzumaba na Phesgo (ili obratno)

U ispitivanju MO40628 ispitivala se sigurnost prelaska s intravenske formulacije pertuzumaba i trastuzumaba na supkutano primjenu lijeka Phesgo (skupina A) i obratno (skupina B), a primarni je cilj bio ocijeniti preferenciju bolesnika za Phesgo (vidjeti dio 5.1 za pojedinosti o dizajnu ispitivanja).

Incidencija štetnih događaja u bolesnika iz skupine A tijekom 1. - 3. ciklusa (intravensko liječenje) iznosila je 77,5% (62/80 bolesnika), dok je tijekom 4. - 6. ciklusa (supkutano liječenje) iznosila 72,5% (58/80 bolesnika). Incidencija štetnih događaja u bolesnika iz skupine B tijekom 1. - 3. ciklusa (supkutano liječenje) iznosila je 77,5% (62/80 bolesnika), dok je tijekom 4. - 6. ciklusa (intravensko liječenje) iznosila 63,8% (51/80 bolesnika), što je uglavnom bila posljedica više incidencije lokalnih reakcija na mjestu injiciranja (sve 1. ili 2. stupnja težine) kod primjene lijeka Phesgo. Stope ozbiljnih štetnih događaja, štetnih događaja 3. stupnja i prekida liječenja zbog štetnih događaja prije prelaska (1. - 3. ciklus) bile su niske (< 6%) i slične stopama nakon prelaska (4. - 6. ciklus).

Nisu prijavljeni štetni događaji 4. ili 5. stupnja težine.

Stariji bolesnici

U ispitivanju FEDERICA sveukupno nisu primijećene razlike u sigurnosti lijeka Phesgo između bolesnika u dobi od ≥ 65 godina i onih mlađih od 65 godina.

Međutim, u pivotalnim kliničkim ispitivanjima intravenske formulacije pertuzumaba u kombinaciji s trastuzumabom, incidencija smanjenog teka, anemije, smanjenja tjelesne težine, astenije, disgeuzije, periferne neuropatije, hipomagnezijemije i proljeva bila je $\geq 5\%$ viša u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina (n=418) nego u bolesnika mlađih od 65 godina (n=2926).

Dostupni su ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja o primjeni lijeka Phesgo ili intravenskih formulacija pertuzumaba i trastuzumaba u bolesnika starijih od 75 godina. Podaci prikupljeni nakon stavljanja lijeka u promet ne ukazuju ni na kakve razlike u sigurnosti pertuzumaba u kombinaciji s trastuzumabom u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina u odnosu na one mlađe od 65 godina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Najviša ispitana doza lijeka Phesgo je 1200 mg pertuzumaba/600 mg trastuzumaba. U slučaju predoziranja bolesnike se mora pomno nadzirati zbog mogućih znakova ili simptoma nuspojava te treba uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, monoklonska protutijela, ATK oznaka: L01FY01

Mehanizam djelovanja

Phesgo sadrži pertuzumab i trastuzumab, koji su odgovorni za terapijski učinak ovog lijeka, te vorhijaluronidazu alfa, enzim koji pospješuje disperziju i apsorpciju djelatnih tvari u formulaciji nakon supkutane primjene.

Pertuzumab i trastuzumab su rekombinantna humanizirana IgG1 monoklonska protutijela koja ciljano djeluju na receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2). Obje se djelatne tvari nekompetitivno vezuju za različite poddomene receptora HER2 te komplementarnim mehanizmima ometaju signalizaciju putem tih receptora:

- Pertuzumab specifično i ciljano djeluje na izvanstaničnu dimerizacijsku domenu (poddomenu II) receptora HER2 i tako blokira heterodimerizaciju receptora HER2 ovisnu o ligandu s drugim članovima obitelji HER receptora, uključujući receptor epidermalnog faktora rasta (engl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR), HER3 i HER4. Time pertuzumab inhibira ligandom aktiviranu unutarstaničnu signalizaciju dvama glavnim signalnim putovima: putom mitogenom aktivirane proteinske (MAP) kinaze i putom fosfoinozimid-3-kinaze (PI3K). Inhibicija puta MAP kinaze može dovesti do zaustavljanja rasta stanice, a inhibicija puta PI3K do apoptoze.
- Trastuzumab se vezuje za poddomenu IV izvanstanične domene proteina HER2 i tako inhibira signalizaciju putem HER2 neovisnu o ligandu, koja je odgovorna za proliferaciju i preživljenje ljudskih tumorskih stanica s prekomjernom ekspresijom HER2.

Osim toga, obje djelatne tvari posreduju u staničnoj citotoksičnosti ovisnoj o protutijelima (engl. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC). Ispitivanja *in vitro* pokazala su da se i pertuzumabom i trastuzumabom posredovan ADCC preferencijalno odvija na tumorskim stanicama s prekomjernom ekspresijom HER2 u usporedbi s tumorskim stanicama koje nemaju povećanu ekspresiju HER2.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U ovom se dijelu opisuje kliničko iskustvo s primjenom lijeka Phesgo (kombinacije fiksni doza pertuzumaba i trastuzumaba) te intravenske formulacije pertuzumaba u kombinaciji s trastuzumabom u bolesnika s ranim ili metastatskim rakom dojke i prekomjernom ekspresijom HER2.

Kliničko iskustvo s primjenom lijeka Phesgo u bolesnika s HER2 pozitivnim ranim rakom dojke

Kliničko iskustvo s primjenom lijeka Phesgo temelji se na podacima iz kliničkog ispitivanja faze III (FEDERICA WO40324) i kliničkog ispitivanja faze II (PHRANCESCA MO40628) provedenih u bolesnika s ranim rakom dojke i prekomjernom ekspresijom HER2. Prekomjerna ekspresija HER2

utvrđivala se u središnjem laboratoriju, a definirala se kao imunohistokemijski nalaz (IHC) 3+ ili omjer od $\geq 2,0$ dobiven *in situ* hibridizacijom (ISH) u ispitivanju opisanom u nastavku.

FEDERICA (WO40324)

FEDERICA je bilo otvoreno, multicentrično, randomizirano ispitivanje neoadjuvantnog ili adjuvantnog liječenja provedeno u 500 bolesnika s operabilnim ili lokalno uznapredovalim (uključujući upalni) HER2 pozitivnim ranim rakom dojke, uz veličinu tumora > 2 cm ili zahvaćenost limfnih čvorova. Bolesnici su bili randomizirani za primanje 8 ciklusa neoadjuvantne kemoterapije uz istodobnu primjenu 4 ciklusa lijeka Phesgo ili intravenskih formulacija pertuzumaba i trastuzumaba tijekom 5. - 8. ciklusa. Ispitivači su za svakog bolesnika pojedinačno odabrali jednu od sljedeće dvije neoadjuvantne kemoterapije:

- 4 ciklusa doksorubicina (60 mg/m^2) i ciklofosfamida (600 mg/m^2) svaka 2 tjedna, nakon čega slijedi primjena paklitaksela (80 mg/m^2) jednom tjedno tijekom 12 tjedana
- 4 ciklusa doksorubicina (60 mg/m^2) i ciklofosfamida (600 mg/m^2) svaka 3 tjedna, a zatim 4 ciklusa docetaksela (75 mg/m^2 u prvom ciklusu, a zatim 100 mg/m^2 u sljedećim ciklusima prema odluci ispitivača) svaka 3 tjedna

Nakon kirurškog zahvata bolesnici su nastavili liječenje lijekom Phesgo ili intravenskim formulacijama pertuzumaba i trastuzumaba koje su primali i prije zahvata tijekom dodatnih 14 ciklusa, što je ukupno činilo 18 ciklusa ciljane HER2 terapije. Bolesnici su primali i adjuvantnu radioterapiju i endokrinu terapiju u skladu s lokalnom praksom. U razdoblju adjuvantnog liječenja bolesnici su mogli prijeći s intravenske na supkutane formulaciju trastuzumaba prema odluci liječnika. Terapija koja ciljano djeluje na HER2 primjenjivala se svaka 3 tjedna kako je navedeno u Tablici 3:

Tablica 3: Doziranje i primjena lijeka Phesgo, intravenske formulacije pertuzumaba, intravenske formulacije trastuzumaba i supkutane formulacije trastuzumaba

Lijekovi	Primjena	Doza	
		Udarna doza	Doza održavanja
Phesgo	supkutana injekcija	1200 mg/600 mg	600 mg/600 mg
Pertuzumab	intravenska infuzija	840 mg	420 mg
Trastuzumab	intravenska infuzija	8 mg/kg	6 mg/kg
Trastuzumab	supkutana injekcija	600 mg	

Ispitivanje FEDERICA bilo je dizajnirano tako da pokaže neinferiornost najnižih serumskih koncentracija (C_{trough}) pertuzumaba nakon 7. ciklusa (tj. prije primjene doze u 8. ciklusu) kod primjene lijeka Phesgo u odnosu na intravensku formulaciju pertuzumaba (primarna mjera ishoda). Ključne sekundarne mjere ishoda u vrijeme primarne analize uključivale su neinferiornost C_{trough} trastuzumaba u serumu kod primjene lijeka Phesgo u odnosu na intravensku formulaciju trastuzumaba te ishode za djelotvornost (ukupni patološki potpuni odgovor [engl. *total pathological complete response*, tpCR] prema lokalnoj procjeni) i sigurnost. Druge sekundarne mjere ishoda uključivale su dugoročnu sigurnost i kliničke ishode (preživljenje bez znakova invazivne bolesti [(engl. *invasive disease-free survival*, iDFS]) i ukupno preživljenje [engl. *overall survival*, OS]). Demografske značajke bile su dobro ujednačene između dviju liječenih skupina, a medijan dobi bolesnika liječenih u sklopu ispitivanja iznosio je 51 godinu. Većina bolesnika bila je bijele rase (65,8%) i imala je bolest pozitivnu na hormonske receptore (61,2%) te zahvaćene limfne čvorove (57,6%).

Za informacije o neinferiornosti izloženosti pertuzumabu i trastuzumabu kod primjene lijeka Phesgo vidjeti dio 5.2. Za informacije o sigurnosnom profilu vidjeti dio 4.8.

U Tablici 4 prikazani su rezultati analize sekundarne mjere ishoda za djelotvornost, tj. tpCR-a (prema lokalnoj procjeni), koji se definirao kao izostanak invazivne bolesti u dojci i aksili (ypT0/is, ypN0). U Tablici 4 prikazani su i rezultati završne analize iDFS-a i OS-a sa završnim datumom prikupljanja kliničkih podataka 2. lipnja 2023. i medijanom praćenja od 51 mjeseca.

Tablica 4: Sažetak podataka o djelotvornosti

	Phesgo (n=248)	Intravenski pertuzumab + trastuzumab (n=252)
Ukupan patološki potpun odgovor (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)
Preživljenje bez invazivne bolesti (iDFS)		
n	234	239
Bolesnici s događajem (%)	26 (11,1 %)	23 (9,6 %)
Nestratificirani omjer hazarda (95% CI)	1,13 (0,64; 1,97)	
Ukupno preživljenje (OS)		
n	248	252
Bolesnici s događajem (%)	14 (5,6 %)	12 (4,8 %)
Omjer hazarda ² (95% CI)	1,26 (0,58; 2,72)	

¹ Interval pouzdanosti za binomni test na jednom uzorku primjenom Pearson-Clopperove metode

² Analiza stratificirana prema statusu hormonskih receptora utvrđenom u središnjem laboratoriju, kliničkom stadiju bolesti i vrsti kemoterapije

PHRANCESCA (MO40628)

U ispitivanju MO40628 ispitivala se sigurnost prelaska s intravenske formulacije pertuzumaba i trastuzumaba na supkutanu primjenu lijeka Phesgo i obratno (vidjeti dio 4.8), a primarni je cilj bio ocijeniti preferenciju bolesnika za intravenski ili supkutani put primjene: 85% bolesnika dalo je prednost supkutanoj primjeni, 13,8% bolesnika intravenskoj primjeni, a 1,2% bolesnika nije izrazilo preferenciju. U ovo ukriženo ispitivanje s dvije skupine bilo je uključeno ukupno 160 bolesnika: 80 bolesnika bilo je randomizirano u skupinu A (3 ciklusa intravenske formulacije pertuzumaba i trastuzumaba, a zatim 3 ciklusa lijeka Phesgo), a 80 bolesnika u skupinu B (3 ciklusa lijeka Phesgo, a zatim 3 ciklusa intravenske formulacije pertuzumaba i trastuzumaba). U trenutku provedbe primarne analize medijan izloženosti adjuvantnom liječenju pertuzumabom i trastuzumabom (uključujući i intravensku i supkutanu primjenu) iznosio je 11 ciklusa (raspon: 6 - 15).

Kliničko iskustvo s primjenom intravenske formulacije pertuzumaba u kombinaciji s trastuzumabom kod HER2 pozitivnog raka dojke

Kliničko iskustvo s primjenom intravenske formulacije pertuzumaba u kombinaciji s trastuzumabom temelji se na podacima iz dvaju randomiziranih ispitivanja neoadjuvantnog liječenja faze II kod ranog raka dojke (jedno kontrolirano) te jednog nerandomiziranog ispitivanja neoadjuvantnog liječenja faze II, jednog randomiziranog ispitivanja adjuvantnog liječenja faze III te jednog randomiziranog ispitivanja faze III i jednog neusporednog ispitivanja faze II kod metastatskog raka dojke. Prekomjerna ekspresija HER2 utvrđivala se u središnjem laboratoriju, a definirala se kao imunohistokemijski nalaz (IHC) 3+ ili omjer od $\geq 2,0$ dobiven *in situ* hibridizacijom (ISH) u ispitivanjima opisanim u nastavku.

Rani rak dojke

Neoadjuvantno liječenje

U neoadjuvantnim se uvjetima lokalno uznapredovali i upalni rak dojke smatraju visokorizičnima neovisno o statusu hormonskih receptora. Pri ocjeni rizika kod ranog raka dojke u obzir treba uzeti veličinu i stupanj diferenciranosti tumora, status hormonskih receptora i metastaze u limfnim čvorovima.

Indikacija za primjenu u neoadjuvantnom liječenju raka dojke temelji se na dokazanom poboljšanju stope patološkog potpunog odgovora i trendovima prema poboljšanju preživljenja bez znakova bolesti

(engl. *disease-free survival*, DFS), koji ipak ne potvrđuju ili ne omogućuju precizno određivanje koristi s obzirom na dugoročne ishode kao što su ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) ili DFS.

NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE je multicentrično, multinacionalno, randomizirano kontrolirano ispitivanje pertuzumaba faze II, koje je provedeno u 417 odraslih bolesnica s novodijagnosticiranim, ranim, upalnim ili lokalno uznapredovalim HER2 pozitivnim rakom dojke (T2-4d; promjer primarnog tumora > 2 cm) koje prethodno nisu bile liječene trastuzumabom, kemoterapijom ni radioterapijom. U ispitivanje nisu bile uključene bolesnice s metastazama, obostranim rakom dojke, klinički važnim faktorima srčanog rizika (vidjeti dio 4.4) ili LVEF-om < 55%. Većina bolesnica bila je mlađa od 65 godina.

Bolesnice su bile randomizirane za liječenje jednim od sljedećih neoadjuvantnih protokola tijekom 4 ciklusa prije kirurškog zahvata:

- trastuzumab plus docetaksel
- pertuzumab plus trastuzumab i docetaksel
- pertuzumab plus trastuzumab
- pertuzumab plus docetaksel

Randomizacija je bila stratificirana prema vrsti raka dojke (operabilan, lokalno uznapredovao ili upalni) te prema tome jesu li bolesnice imale pozitivan status estrogenskih (ER) ili progesteronskih (PgR) receptora.

Pertuzumab se primjenjivao intravenski u početnoj dozi od 840 mg, a zatim u dozi od 420 mg svaka tri tjedna. Trastuzumab se primjenjivao intravenski u početnoj dozi od 8 mg/kg, a zatim u dozi od 6 mg/kg svaka tri tjedna. Docetaksel se primjenjivao intravenski u početnoj dozi od 75 mg/m², a zatim u dozi od 75 mg/m² ili 100 mg/m² (ako su bolesnice podnosile tu dozu) svaka 3 tjedna. Nakon kirurškog zahvata sve su bolesnice primile 3 ciklusa 5-fluorouracila (600 mg/m²), epirubicina (90 mg/m²) i ciklofosfamida (600 mg/m²) (FEC), koji su se primjenjivali intravenski svaka tri tjedna, kao i trastuzumab primijenjen intravenski svaka tri tjedna do završetka 1-godišnjeg razdoblja liječenja. Bolesnice koje su prije kirurškog zahvata primale samo pertuzumab plus trastuzumab nakon kirurškog zahvata primale su i FEC i docetaksel.

Primarna mjera ishoda u ovom ispitivanju bila je stopa patološkog potpunog odgovora (pCR) u dojci (ypT0/is). Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su stopa kliničkog odgovora, stopa poštenog kirurškog zahvata na dojci (samo za tumore veličine T2-3), DFS i preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS). Dodatne eksploracijske stope pCR-a uključivale su status zahvaćenosti limfnih čvorova (ypT0/isN0 i ypT0N0).

Demografske su značajke bile dobro ujednačene (medijan dobi iznosio je 49 - 50 godina, a većina ispitanica bile su bjelkinje [71%]) i sve su bolesnice bile ženskog spola. Ukupno je 7% bolesnica imalo upalni rak dojke, njih 32% imalo je lokalno uznapredovali rak dojke, a njih 61% operabilni rak dojke. Približno polovica bolesnica u svakoj liječenoj skupini imala je bolest pozitivnu na hormonske receptore (koja se definirala kao ER-pozitivna i/ili PgR-pozitivna).

Rezultati za djelotvornost prikazani su u Tablici 5. U bolesnica liječenih pertuzumabom plus trastuzumabom i docetakselom opaženo je statistički značajno poboljšanje stope pCR-a (ypT0/is) u odnosu na one koje su primale trastuzumab i docetaksel (45,8% naspram 29,0%, p-vrijednost = 0,0141). Primijećen je dosljedan obrazac rezultata, neovisno o definiciji pCR-a. Smatra se da će se razlika u stopi pCR-a vjerojatno preslikati u klinički značajnu razliku kod dugoročnih ishoda, a tu pretpostavku podupiru pozitivni trendovi PFS-a (omjer hazarda [HR] = 0,69; 95% CI: 0,34; 1,40) i DFS-a (HR = 0,60; 95% CI: 0,28; 1,27).

Stope pCR-a i opseg korisnih učinaka opaženih kod primjene pertuzumaba (pertuzumab plus trastuzumab i docetaksel u odnosu na trastuzumab i docetaksel) bili su manji u podskupini bolesnica s

tumorima pozitivnima na hormonske receptore (razlika pCR-a u dojci od 6%) nego u bolesnica s tumorima negativnima na hormonske receptore (razlika pCR-a u dojci od 26,4%). Stope pCR-a bile su slične u bolesnica s operabilnom i onih s lokalno uznapredovalom bolešću. Broj bolesnica s upalnim rakom dojke bio je premalen da bi se mogli donijeti bilo kakvi čvrsti zaključci, no stopa pCR-a bila je viša u bolesnica koje su primale pertuzumab plus trastuzumab i docetaksel.

TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA je multicentrično, randomizirano kliničko ispitivanje faze II provedeno u 225 odraslih bolesnica s HER2 pozitivnim lokalno uznapredovalim, operabilnim ili upalnim rakom dojke (T2-4d; promjer primarnog tumora > 2 cm) koje prethodno nisu primale trastuzumab, kemoterapiju ni radioterapiju. U ispitivanje nisu bile uključene bolesnice s metastazama, obostranim rakom dojke, klinički važnim faktorima srčanog rizika (vidjeti dio 4.4) ili LVEF-om < 55%. Većina bolesnica bila je mlađa od 65 godina. Bolesnice su bile randomizirane za liječenje jednim od sljedeća tri neoadjuvantna protokola prije kirurškog zahvata:

- 3 ciklusa FEC-a, a zatim 3 ciklusa docetaksela, svi primijenjeni istodobno s pertuzumabom i trastuzumabom
- 3 ciklusa samo FEC-a, a zatim 3 ciklusa docetaksela primijenjenog istodobno s trastuzumabom i pertuzumabom
- 6 ciklusa TCH-a u kombinaciji s pertuzumabom

Randomizacija je bila stratificirana prema vrsti raka dojke (operabilan, lokalno uznapredovao ili upalni) te prema tome jesu li bolesnice imale pozitivan ER i/ili PgR status.

Pertuzumab se primjenjivao intravenski u početnoj dozi od 840 mg, a zatim u dozi od 420 mg svaka tri tjedna. Trastuzumab se primjenjivao intravenski u početnoj dozi od 8 mg/kg, a zatim u dozi od 6 mg/kg svaka tri tjedna. Protokol FEC (5-fluorouracil [500 mg/m²], epirubicin [100 mg/m²] i ciklofosamid [600 mg/m²]) primjenjivao se intravenski svaka tri tjedna tijekom 3 ciklusa. Docetaksel se primjenjivao intravenskom infuzijom u početnoj dozi od 75 mg/m² svaka tri tjedna, koja se prema odluci ispitivača mogla povećati do 100 mg/m² ako je bolesnica dobro podnijela početnu dozu. Međutim, u skupini liječenoj pertuzumabom u kombinaciji s TCH-om docetaksel se primjenjivao intravenski u dozi od 75 mg/m² (nije bilo dopušteno povećanje doze), a karboplatin (AUC 6) se primjenjivao intravenski svaka tri tjedna. Nakon kirurškog zahvata sve su bolesnice primale trastuzumab do završetka 1-godišnjeg razdoblja liječenja.

Primarna mjera ishoda u ovom ispitivanju bila je sigurnost za srce tijekom razdoblja neoadjuvantnog liječenja u sklopu ispitivanja. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su stopa pCR-a u dojci (ypT0/is), DFS, PFS i OS.

Demografske su značajke bile dobro ujednačene među liječenim skupinama (medijan dobi iznosio je 49 - 50 godina, a većina ispitanica bile su bjelkinje [77%]) i sve su bolesnice bile ženskog spola. Ukupno je 6% bolesnica imalo upalni rak dojke, njih 25% imalo je lokalno uznapredovali rak dojke, a njih 69% operabilni rak dojke. Približno polovica bolesnica u svakoj liječenoj skupini imala je ER-pozitivnu i/ili PgR-pozitivnu bolest.

U usporedbi s podacima objavljenima za slične protokole bez pertuzumaba, u sve su 3 liječene skupine opažene visoke stope pCR-a (vidjeti Tablicu 5). Primijećen je dosljedan obrazac rezultata, neovisno o definiciji pCR-a. Stope pCR-a bile su niže u podskupini bolesnica s tumorima pozitivnima na hormonske receptore (raspon: 46,2 - 50,0%) nego u bolesnica s tumorima negativnima na hormonske receptore (raspon: 65,0 - 83,8%).

Stope pCR-a bile su slične u bolesnica s operabilnom i onih s lokalno uznapredovalom bolešću. Broj bolesnica s upalnim rakom dojke bio je premalen da bi se mogli donijeti bilo kakvi čvrsti zaključci.

Tablica 5: NEOSPHERE (WO20697) i TRYPHAENA (BO22280): Pregled djelotvornosti (populacija predviđena za liječenje)

Parametar	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
	Trastuzumab + docetaksel N=107	Pertuzumab + trastuzumab + docetaksel N=107	Pertuzumab + trastuzumab N=107	Pertuzumab + docetaksel N=96	Pertuzumab + trastuzumab + FEC → pertuzumab + trastuzumab + docetaksel N=73	FEC → Pertuzumab + trastuzumab + docetaksel N=75	Pertuzumab + TCH N=77
Stopa pCR-a u dojci (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]
Razlika u stopama pCR-a ² [95% CI] ³		+16,8 % [3,5; 30,1]	-12,2 % [-23,8; -0,5]	-21,8% [-35,1; -8,5]	NP	NP	NP
p-vrijednost (uz Simesovu korekciju za CMH test) ⁴		0,0141 (u odnosu na trastuzumab + docetaksel)	0,0198 (u odnosu na trastuzumab + docetaksel)	0,0030 (u odnosu na pertuzumab + trastuzumab + docetaksel)	NP	NP	NP
Stopa pCR-a u dojci i limfnom čvoru (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]
Klinički odgovor ⁵	79 (79,8%)	89 (88,1%)	69 (67,6%)	65 (71,4%)	67 (91,8%)	71 (94,7%)	69 (89,6%)

FEC: 5-fluorouracil, epirubicin, ciklofosamid; TCH: docetaksel, karboplatin i trastuzumab; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel

1. 95% CI za binomni test na jednom uzorku primjenom Pearson-Clopperove metode.
2. Kombinacija pertuzumab + trastuzumab + docetaksel i kombinacija pertuzumab + trastuzumab uspoređuju se s trastuzumabom + docetakselom, dok se kombinacija pertuzumab + docetaksel uspoređuje s kombinacijom pertuzumab + trastuzumab + docetaksel.
3. Približno 95% CI za razliku između dviju stopa odgovora primjenom Hauck-Andersonove metode.
4. p-vrijednost iz Cochran-Mantel-Haenszelovog testa uz Simesovu prilagodbu za multiplicitet.
5. Klinički odgovor predstavlja bolesnice koje su tijekom neoadjuvantnog razdoblja kao najbolji ukupan odgovor ostvarile potpun ili djelomičan odgovor (u primarnoj leziji u dojci).

BERENICE (WO29217)

BERENICE je nerandomizirano, otvoreno, multicentrično, multinacionalno ispitivanje faze II provedeno u 401 bolesnika s HER2 pozitivnim lokalno uznapredovalim, upalnim ili ranim rakom dojke (promjer primarnog tumora > 2 cm ili zahvaćeni limfni čvorovi).

Ispitivanje BERENICE uključivalo je dvije paralelne skupine bolesnika. Bolesnici koje se smatralo pogodnima za neoadjuvantno liječenje trastuzumabom plus kemoterapijom temeljenom na antraciklinu/taksanu bili su raspoređeni za primanje jednoga od sljedećih dvaju protokola prije kirurškog zahvata:

- kohorta A – 4 ciklusa zgusnutih doza doksorubicina i ciklofosfamida svaka dva tjedna, a zatim 4 ciklusa pertuzumaba u kombinaciji s trastuzumabom i paklitakselom
- kohorta B – 4 ciklusa FEC-a, a zatim 4 ciklusa pertuzumaba u kombinaciji s trastuzumabom i docetakselom

Nakon kirurškog zahvata svi su bolesnici intravenski primali pertuzumab i trastuzumab svaka 3 tjedna do završetka 1-godišnjeg razdoblja liječenja.

Primarna mjera ishoda u ispitivanju BERENICE bila je sigurnost za srce tijekom razdoblja neoadjuvantnog liječenja u ispitivanju. Rezultati za primarnu mjeru ishoda (sigurnost za srce, tj. incidencija disfunkcije lijeve klijetke NYHA stupnja III/IV i smanjenja LVEF-a) odgovarali su prethodno prikupljenim podacima kod neoadjuvantnog liječenja (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Adjuvantno liječenje

U adjuvantnim se uvjetima, na temelju podataka iz ispitivanja APHINITY, bolesnici s HER2 pozitivnim ranim rakom dojke s visokim rizikom od recidiva definiraju kao oni s bolešću koja zahvaća limfne čvorove ili tumorom negativnim na hormonske receptore.

APHINITY (BO25126)

APHINITY je multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje faze III provedeno u 4804 bolesnika s HER2 pozitivnim ranim rakom dojke kojima je primarni tumor uklonjen ekscizijom prije randomizacije. Bolesnici su zatim bili randomizirani za primanje pertuzumaba ili placeba u kombinaciji s adjuvantnim trastuzumabom i kemoterapijom. Ispitivači su za svakog bolesnika pojedinačno odabrali jedan od sljedećih kemoterapijskih protokola utemeljenih na antraciklinu ili nekom drugom lijeku:

- 3 ili 4 ciklusa protokola FEC ili 5-fluorouracila, doksorubicina i ciklofosfamida (FAC), a zatim 3 ili 4 ciklusa docetaksela ili 12 ciklusa paklitaksela koji se primjenjivao jednom tjedno
- 4 ciklusa protokola AC ili epirubicina i ciklofosfamida (EC), a zatim 3 ili 4 ciklusa docetaksela ili 12 ciklusa paklitaksela koji se primjenjivao jednom tjedno.
- 6 ciklusa docetaksela u kombinaciji s karboplatinom

Pertuzumab i trastuzumab primjenjivali su se intravenski (vidjeti dio 4.2) svaka 3 tjedna, počevši od 1. dana prvog ciklusa koji je uključivao taksan, tijekom ukupno 52 tjedna (do 18 ciklusa) ili do recidiva bolesti, povlačenja pristanka ili nastupa toksičnosti koja se nije mogla zbrinuti. Primjenjivale su se standardne doze 5-fluorouracila, epirubicina, doksorubicina, ciklofosfamida, docetaksela, paklitaksela i karboplatina. Nakon završetka kemoterapije bolesnici su primili radioterapiju i/ili hormonsku terapiju u skladu s lokalnim kliničkim standardom.

Primarna mjera ishoda u ovom ispitivanju bilo je preživljenje bez znakova invazivne bolesti (engl. *invasive disease-free survival*, IDFS), koje se definiralo kao vrijeme od randomizacije do prvog nastupa ipsilateralnog lokalnog ili regionalnog recidiva invazivnog raka dojke, recidiva bolesti na udaljenom mjestu, kontralateralnog invazivnog raka dojke ili smrti zbog bilo kojeg uzroka. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su IDFS uključujući drugi primarni rak osim raka dojke, OS, DFS, razdoblje bez recidiva (engl. *recurrence-free interval*, RFI) te razdoblje bez recidiva bolesti na udaljenom mjestu (engl. *distant recurrence-free interval*, DRFI).

Demografske su značajke bile dobro ujednačene između dviju liječenih skupina. Medijan dobi iznosio je 51 godinu, a više od 99% bolesnika bilo je ženskog spola. Većina bolesnika bila je bijele

rase (71%)) i imala je pozitivan nalaz zahvaćenosti limfnih čvorova (63%) i/ili tumor pozitivan na hormonske receptore (64%).

Nakon medijana praćenja od 45,4 mjeseca, ispitivanje APHINITY pokazalo je smanjenje rizika od recidiva ili smrti za 19% ([HR] = 0,81; 95% CI: 0,66; 1,00; p-vrijednost: 0,0446) među bolesnicima randomiziranim za liječenje pertuzumabom u odnosu na one randomizirane za primanje placeba.

Rezultati za djelotvornost iz ispitivanja APHINITY sažeto su prikazani u Tablici 6 i na Slici 1.

Tablica 6: Ukupna djelotvornost: populacija predviđena za liječenje (engl. *intent-to-treat*, ITT)

	Pertuzumab + trastuzumab + kemoterapija N=2400	Placebo + trastuzumab + kemoterapija N=2404
Primarna mjera ishoda		
Preživljenje bez znakova invazivne bolesti (IDFS)		
Broj (%) bolesnika s događajem	171 (7,1%)	210 (8,7%)
HR [95% CI]	0,81 [0,66; 1,00]	
p-vrijednost (log-rang test, stratificiran ¹)	0,0446	
3-godišnja stopa bez događaja ² [95% CI]	94,1 [93,1; 95,0]	93,2 [92,2; 94,3]
Sekundarne mjere ishoda¹		
IDFS uključujući drugi primarni rak izvan dojke		
Broj (%) bolesnika s događajem	189 (7,9%)	230 (9,6%)
HR [95% CI]	0,82 [0,68; 0,99]	
p-vrijednost (log-rang test, stratificiran ¹)	0,0430	
3-godišnja stopa bez događaja ² [95% CI]	93,5 [92,5; 94,5]	92,5 [91,4; 93,6]
Preživljenje bez znakova bolesti (DFS)		
Broj (%) bolesnika s događajem	192 (8,0%)	236 (9,8%)
HR [95% CI]	0,81 [0,67; 0,98]	
p-vrijednost (log-rang test, stratificiran ¹)	0,0327	
3-godišnja stopa bez događaja ² [95% CI]	93,4 [92,4; 94,4]	92,3 [91,2; 93,4]
Ukupno preživljenje (OS)³		
Broj (%) bolesnika s događajem	80 (3,3%)	89 (3,7%)
HR [95% CI]	0,89 [0,66; 1,21]	
p-vrijednost (log-rang test, stratificiran ¹)	0,4673	
3-godišnja stopa bez događaja ² [95% CI]	97,7 [97,0; 98,3]	97,7 [97,1; 98,3]

Objašnjenje kratica (Tablica 6): HR: omjer hazarda; CI: interval pouzdanosti

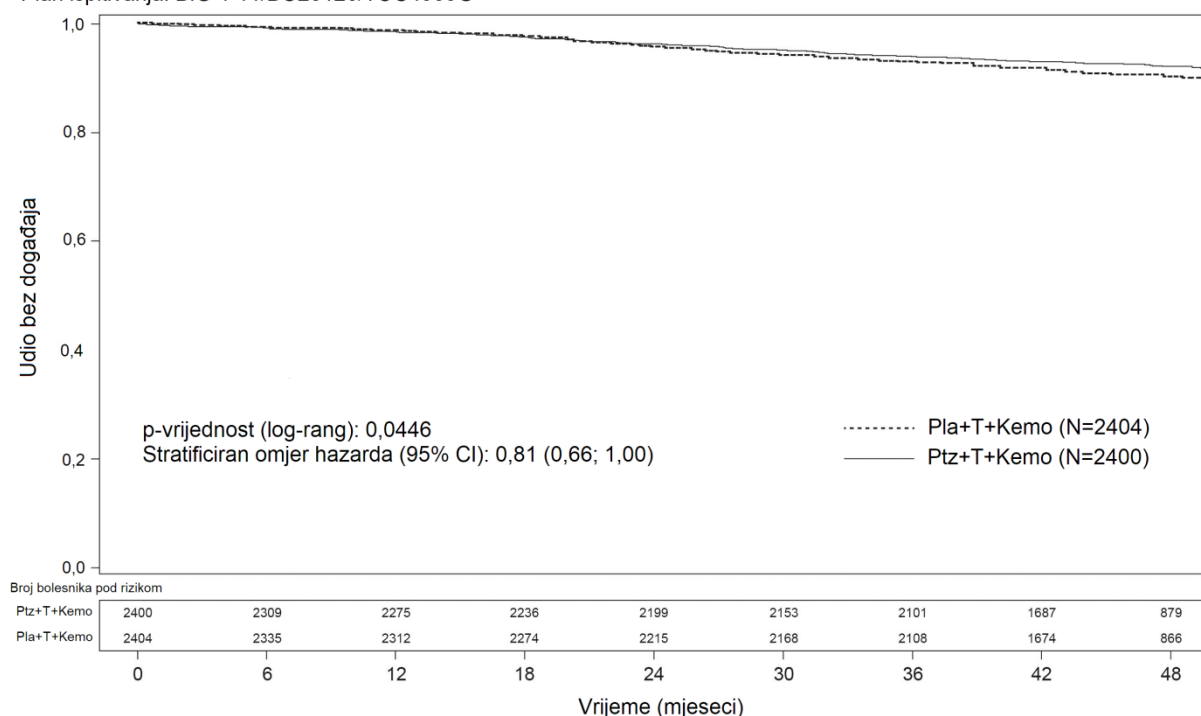
1. Sve su analize stratificirane prema statusu zahvaćenosti limfnih čvorova, verziji plana ispitivanja, statusu hormonskih receptora prema ocjeni središnjeg laboratorija i adjuvantnom kemoterapijskom protokolu.

2. 3-godišnja stopa bez događaja temeljila se na procjenama prema Kaplan-Meieru.

3. Podaci iz prve interim analize.

Slika 1 Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez znakova invazivne bolesti

Kaplan-Meierova krivulja vremena do prvog događaja IDFS-a (mjeseci) prema protokolu liječenja, ITT populacija
Plan ispitivanja: BIG 4-11/BO25126/TOC4939G



IDFS = preživljenje bez znakova invazivne bolesti; CI = interval pouzdanosti; Pla = placebo; Ptz = pertuzumab; T = trastuzumab.

Procijenjeni IDFS nakon 4 godine iznosio je 92,3% u skupini liječenoj pertuzumabom te 90,6% u skupini koja je primala placebo. Medijan praćenja u trenutku procjene iznosio je 45,4 mjeseca.

Rezultati analiza podskupina

U trenutku provedbe primarne analize korisni učinci pertuzumaba bili su izraženiji u podskupinama bolesnika s visokim rizikom od recidiva, tj. u bolesnika s pozitivnim nalazom zahvaćenosti limfnih čvorova ili bolešću negativnom na hormonske receptore (vidjeti Tablicu 7).

Tablica 7: Rezultati za djelotvornost u podskupinama prema statusu zahvaćenosti limfnih čvorova i statusu hormonskih receptora¹

Populacija	Broj događaja IDFS-a / ukupan N (%)		Nestratificiran HR (95% CI)
	Pertuzumab + trastuzumab + kemoterapija	Placebo + trastuzumab + kemoterapija	
Status zahvaćenosti limfnih čvorova			
Pozitivan	139/1503 (9,2%)	181/1502 (12,1%)	0,77 (0,62; 0,96)
Negativan	32/897 (3,6%)	29/902 (3,2%)	1,13 (0,68; 1,86)
Status hormonskih receptora			
Negativan	71/864 (8,2%)	91/858 (10,6%)	0,76 (0,56; 1,04)
Pozitivan	100/1536 (6,5%)	119/1546 (7,7%)	0,86 (0,66; 1,13)

¹ Budući da se radi o analizama unaprijed specificiranih podskupina bez prilagodbe za višestruke usporedbe, rezultati se smatraju opisnima.

Procijenjena stopa IDFS-a u podskupini s pozitivnim nalazom zahvaćenosti limfnih čvorova nakon 3 godine iznosila je 92,0% u bolesnika liječenih pertuzumabom naspram 90,2% u onih koji su primali placebo, dok je nakon 4 godine iznosila 89,9% naspram 86,7%. Procijenjena stopa IDFS-a u podskupini s negativnim nalazom zahvaćenosti limfnih čvorova nakon 3 godine iznosila je 97,5% u bolesnika liječenih pertuzumabom naspram 98,4% u onih koji su primali placebo, dok je nakon 4 godine iznosila 96,2% naspram 96,7%. Procijenjena stopa IDFS-a u podskupini negativnoj na hormonske receptore nakon 3 godine iznosila je 92,8% u bolesnika liječenih pertuzumabom naspram 91,2% u onih koji su primali placebo, dok je nakon 4 godine iznosila 91,0% naspram 88,7%. Procijenjena stopa IDFS-a u podskupini pozitivnoj na hormonske receptore nakon 3 godine iznosila je 94,8% u bolesnika liječenih pertuzumabom naspram 94,4% u onih koji su primali placebo, dok je nakon 4 godine iznosila 93,0% naspram 91,6%.

Ishodi koje su prijavljivali bolesnici

Sekundarne mjere ishoda uključivale su bolesnikovu ocjenu općeg zdravstvenog stanja, sposobnosti obavljanja svakodnevnih uloga i tjelesne funkcije te simptoma liječenja uz pomoć osnovnog upitnika o kvaliteti života Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka (engl. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*, EORTC QLQ-C30) i njegova modula za rak dojke (EORTC QLQ-BR23). U analizama ishoda koje su prijavljivali bolesnici klinički značajnom smatrala se razlika od 10 bodova.

U obje je liječene skupine tijekom kemoterapije zabilježena klinički značajna promjena rezultata za tjelesnu funkciju, opće zdravstveno stanje i proljev prema ocjeni bolesnika. U tom je razdoblju srednja vrijednost smanjenja početnog rezultata za tjelesnu funkciju iznosila -10,7 (95% CI: -11,4; -10,0) u skupini liječenoj pertuzumabom te -10,6 (95% CI: -11,4; -9,9) u skupini koja je primala placebo, dok je za opće zdravstveno stanje iznosila -11,2 (95% CI: -12,2; -10,2) u skupini liječenoj pertuzumabom te -10,2 (95% CI: -11,1; -9,2) u skupini koja je primala placebo. Rezultat za simptome proljeva povećao se na +22,3 (95% CI: 21,0; 23,6) u skupini liječenoj pertuzumabom te na +9,2 (95% CI: 8,2; 10,2) u onoj koja je primala placebo.

Nakon toga su se tijekom ciljane terapije rezultati za tjelesnu funkciju i opće zdravstveno stanje u obje skupine vratili na početne vrijednosti. Nakon ciljane HER2 terapije rezultat za simptome proljeva u skupini liječenoj pertuzumabom vratio se na početnu vrijednost. Dodavanje pertuzumaba trastuzumabu i kemoterapiji sveukupno nije utjecalo na bolesnikovu sposobnost obavljanja svakodnevnih uloga tijekom ispitivanja.

Metastatski rak dojke

Pertuzumab u kombinaciji s trastuzumabom i docetakselom

CLEOPATRA (WO20698) je multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano kliničko ispitivanje faze III provedeno u 808 bolesnika s HER2 pozitivnim metastatskim ili lokalno recidivirajućim neresektabilnim rakom dojke. U ovo ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici s klinički značajnim faktorima srčanog rizika (vidjeti dio 4.4). Budući da u ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici s moždanim metastazama, nema dostupnih podataka o djelovanju pertuzumaba na moždane metastaze. Dostupno je vrlo malo podataka o bolesnicima s neresektabilnom lokalno recidivirajućom bolešću. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 u skupinu koja je primala placebo + trastuzumab + docetaksel ili u skupinu koja je primala pertuzumab + trastuzumab + docetaksel.

Pertuzumab i trastuzumab primjenjivali su se u standardnim dozama svaka 3 tjedna. Bolesnici su liječeni pertuzumabom i trastuzumabom do progresije bolesti, povlačenja pristanka za sudjelovanje u ispitivanju ili pojave toksičnosti koja se nije mogla zbrinuti. Docetaksel se primjenjivao u početnoj dozi od 75 mg/m² u obliku intravenske infuzije svaka tri tjedna tijekom najmanje 6 ciklusa liječenja. Ako je bolesnik dobro podnio početnu dozu, doza docetaksela mogla se prema odluci ispitivača povećati na 100 mg/m².

Primarna mjera ishoda u ovom ispitivanju bio je PFS prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog tijela (engl. *independent review facility*, IRF), koje se definiralo kao razdoblje od datuma randomizacije do datuma progresije bolesti ili smrti (zbog bilo kojeg uzroka) ako je smrt nastupila unutar 18 tjedana od posljednje tumorske ocjene. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su OS, PFS (prema ocjeni ispitivača), stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR), trajanje odgovora i vrijeme do progresije simptoma prema upitniku o kvaliteti života FACT B.

Približno je polovica bolesnika u svakoj liječenoj skupini imala bolest pozitivnu na hormonske receptore (koja se definirala kao bolest pozitivna na ER i/ili na PgR) i približno je polovica bolesnika u svakoj liječenoj skupini prethodno primala adjuvantno ili neoadjuvantno liječenje. Većina tih bolesnika prethodno je bila liječena antraciklinima, a 11% svih bolesnika prethodno je primalo trastuzumab. Ukupno je 43% bolesnika u obje liječene skupine prethodno bilo liječeno radioterapijom. Medijan LVEF-a u bolesnika na početku ispitivanja iznosio je 65,0% (raspon 50% - 88%) u obje skupine.

Rezultati za djelotvornost iz ispitivanja CLEOPATRA sažeto su prikazani u Tablici 8. U skupini liječenoj pertuzumabom zabilježeno je statistički značajno poboljšanje PFS-a prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog tijela u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. Rezultati za PFS prema ocjeni ispitivača bili su slični onima prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog tijela.

Tablica 8 Sažetak rezultata za djelotvornost iz ispitivanja CLEOPATRA

Parametar	Placebo + trastuzumab + docetaksel n=406	Pertuzumab + trastuzumab + docetaksel n=402	HR (95% CI)	p-vrijednost
Preživljenje bez progresije bolesti (neovisna ocjena) – primarna mjera ishoda*				
Broj bolesnika s događajem	242 (59%)	191 (47,5%)	0,62	< 0,0001
Medijan mjeseci	12,4	18,5	[0,51; 0,75]	
Ukupno preživljenje - sekundarna mjera ishoda**				
Broj bolesnika s događajem	221 (54,4%)	168 (41,8%)	0,68	0,0002
Medijan mjeseci	40,8	56,5	[0,56; 0,84]	
Stopa objektivnog odgovora (ORR)[^] - sekundarna mjera ishoda				
Broj bolesnika s mjerljivom bolešću	336	343	Razlika u	0,0011
Bolesnici s odgovorom***	233 (69,3%)	275 (80,2%)	ORR-u:	
95% CI za ORR	[64,1; 74,2]	[75,6; 84,3]	10,8%	
Potpun odgovor (CR)	14 (4,2%)	19 (5,5%)	[4,2; 17,5]	
Djelomičan odgovor (PR)	219 (65,2%)	256 (74,6%)		
Stabilna bolest (SD)	70 (20,8%)	50 (14,6%)		
Progresivna bolest (PD)	28 (8,3%)	13 (3,8 %)		
Trajanje odgovora [†] ^				
n=	233	275		
medijan tjedana	54,1	87,6		
95% CI za medijan	[46; 64]	[71; 106]		

* Primarna analiza preživljenja bez progresije bolesti; završni datum prikupljanja podataka: 13. svibnja 2011.

** Završna analiza ukupnog preživljenja vođena događajima; završni datum prikupljanja podataka: 11. veljače 2014.

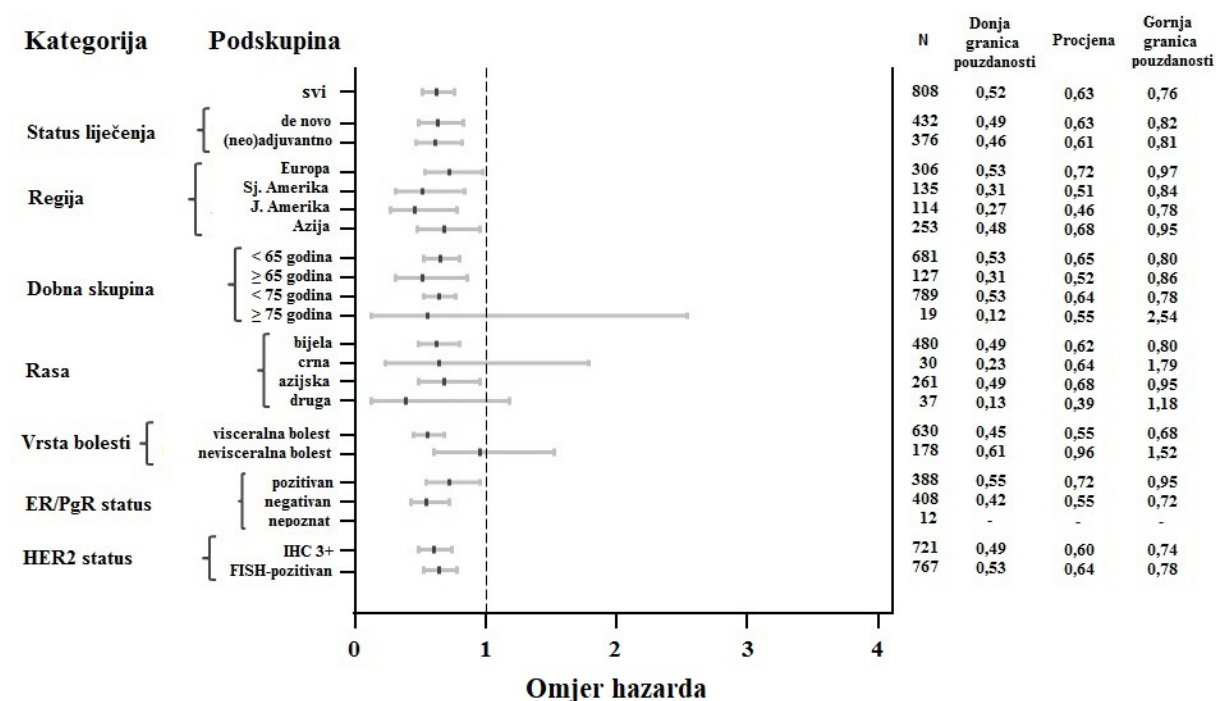
*** Bolesnici kod kojih je najbolji ukupan odgovor bio potvrđen potpun ili djelomičan odgovor prema RECIST kriterijima.

[†] Ocijenjeno u bolesnika kod kojih je najbolji ukupan odgovor bio potpun ili djelomičan odgovor.

[^] Objektivni odgovor i trajanje odgovora temelje se na tumorskim ocjenama koje je provodilo neovisno ocjenjivačko tijelo.

Zabilježeni su dosljedni rezultati u svim unaprijed specificiranim podskupinama bolesnika, uključujući podskupine utemeljene na stratifikaciji prema geografskoj regiji te prema prethodnom adjuvantnom/neoadjuvantnom liječenju ili *de novo* metastatskom raku dojke (vidjeti Sliku 2). *Post hoc* eksploracijska analiza pokazala je da je u bolesnika koji su prethodno primali trastuzumab (n=88) omjer hazarda za PFS prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog tijela iznosio 0,62 (95% CI 0,35; 1,07), dok je u bolesnika koji su prethodno primali terapiju koja nije uključivala trastuzumab (n=288) taj omjer hazarda bio 0,60 (95% CI 0,43; 0,83).

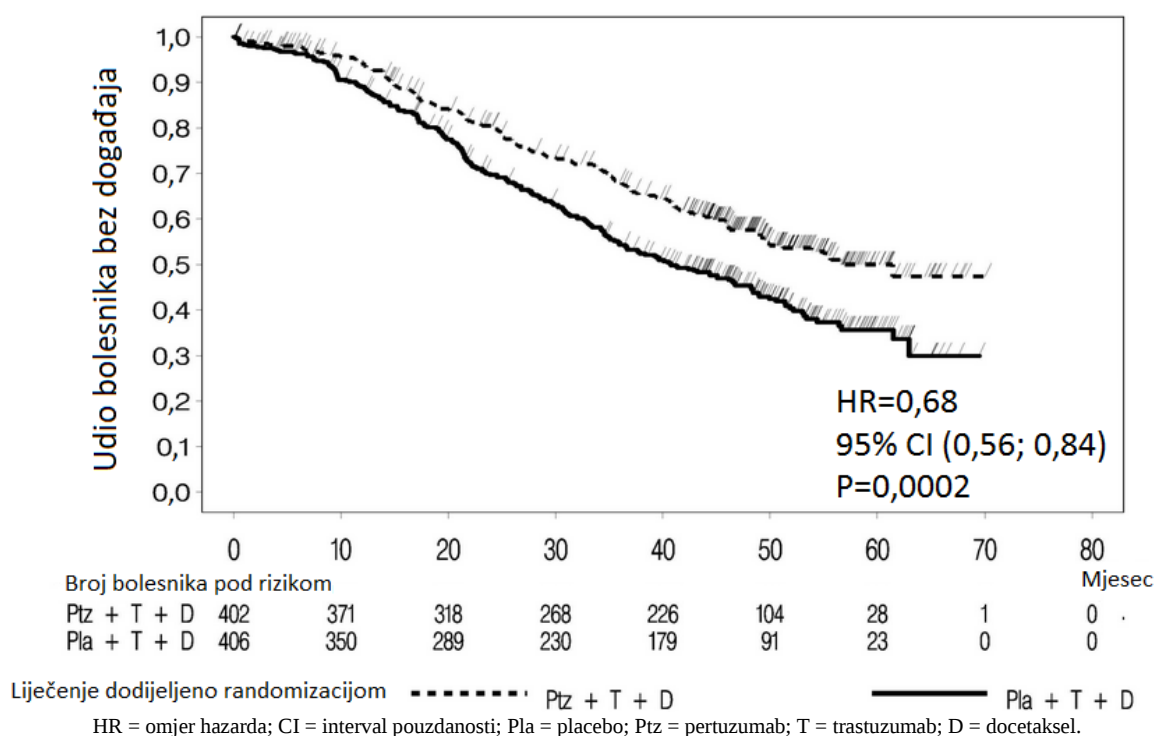
Slika 2 Analiza PFS-a prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog tijela po podskupinama



Završna analiza OS-a vođena događajima provedena je kada je umrlo 389 bolesnika (221 u skupini koja je primala placebo i 168 u skupini liječenoj pertuzumabom). Statistički značajan koristan učinak na OS u skupini liječenoj pertuzumabom, prethodno opažen prilikom interim analize OS-a (provedene godinu dana nakon primarne analize), bio je održan ($HR = 0,68$; $p = 0,0002$ log-rang test). Medijan vremena do smrti iznosio je 40,8 mjeseci u skupini koja je primala placebo te 56,5 mjeseci u skupini liječenoj pertuzumabom (vidjeti Tablicu 8 i Sliku 3).

Deskriptivna analiza OS-a provedena na kraju ispitivanja kada je umrlo 515 bolesnika (280 u skupini koja je primala placebo i 235 u skupini liječenoj pertuzumabom) pokazala je da se statistički značajan koristan učinak na OS u skupini liječenoj pertuzumabom održao tijekom medijana praćenja od 99 mjeseci ($HR = 0,69$; $p < 0,0001$ log-rang test; medijan vremena do smrti: 40,8 mjeseci [skupina koja je primala placebo] naspram 57,1 mjesec [skupina liječena pertuzumabom]). Procijenjeno preživljenje nakon 8 godina kao ključnoj vremenskoj točki iznosilo je 37% u skupini liječenoj pertuzumabom te 23% u onoj koja je primala placebo.

Slika 3 Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja prema analizi vođenoj događajima



Nije utvrđena statistički značajna razlika između dviju ispitivanih skupina s obzirom na kvalitetu života vezanu uz zdravlje, procijenjenu na temelju rezultata upitnika FACT-B TOI-PFB.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Phesgo u svim podskupinama pedijatrijske populacije za rak dojke (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički rezultati za primarnu mjeru ishoda: C_{trough} pertuzumaba nakon 7. ciklusa (tj. prije primjene doze u 8. ciklusu), ukazali su na neinferiornost pertuzumaba iz lijeka Phesgo (geometrijska srednja vrijednost od 88,7 µg/ml) u odnosu na pertuzumab za intravensku primjenu (geometrijska srednja vrijednost od 72,4 µg/ml), uz geometrijsku srednju vrijednost omjera od 1,22 (90% CI: 1,14 - 1,31). Donja granica dvostranog intervala pouzdanosti od 90% za geometrijsku srednju vrijednost omjera koncentracija pertuzumaba iz lijeka Phesgo i pertuzumaba za intravensku primjenu iznosila je 1,14, što je više od unaprijed definirane granične vrijednosti od 0,8.

Farmakokinetički rezultati za sekundarnu mjeru ishoda: C_{trough} trastuzumaba nakon 7. ciklusa (tj. prije primjene doze u 8. ciklusu), ukazali su na neinferiornost trastuzumaba iz lijeka Phesgo (geometrijska srednja vrijednost od 57,5 µg/ml) u odnosu na trastuzumab za intravensku primjenu (geometrijska srednja vrijednost od 43,2 µg/ml), uz geometrijsku srednju vrijednost omjera od 1,33 (90% CI: 1,24 - 1,43).

Apsorpcija

Medijan maksimalne serumske koncentracije (C_{max}) pertuzumaba iz lijeka Phesgo iznosio je 157 µg/ml, a vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije (T_{max}) 3,82 dana. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, apsolutna bioraspoloživost iznosila je 0,712, a brzina apsorpcije prvog reda (K_a) 0,348 (1/dan).

Medijan $C_{\max}$ trastuzumaba iz lijeka Phesgo iznosio je 114 $\mu\text{g/ml}$, a $T_{\max}$ 3,84 dana. Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, apsolutna bioraspoloživost iznosila je 0,771, a K_a 0,404 (1/dan).

Distribucija

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, u tipičnog je bolesnika volumen distribucije pertuzumaba iz lijeka Phesgo u središnji odjeljak (V_c) iznosio 2,77 litara.

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, u tipičnog je bolesnika V_c supkutano primijenjenog trastuzumaba iznosio 2,91 litru.

Biotransformacija

Nisu provedena izravna ispitivanja metabolizma lijeka Phesgo. Protutijela se prvenstveno uklanjaju katabolizmom.

Eliminacija

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, klirens pertuzumaba iz lijeka Phesgo iznosio je 0,163 l/dan, a poluvijek eliminacije ($t_{1/2}$) približno 24,3 dana.

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, klirens trastuzumaba iz lijeka Phesgo iznosio je 0,111 l/dan. Procjenjuje se da će koncentracije trastuzumaba dosegnuti $< 1 \mu\text{g/ml}$ (približno 3% vrijednosti $C_{\min,ss}$ predviđene za populaciju odnosno ispiranje od približno 97%) u najmanje 95% bolesnika 7 mjeseci nakon primjene posljednje doze.

Stariji bolesnici

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se ocijenila farmakokinetika lijeka Phesgo u starijih bolesnika.

U analizama populacijske farmakokinetike pertuzumaba iz lijeka Phesgo i pertuzumaba za intravensku primjenu utvrđeno je da dob nema značajnog utjecaja na farmakokinetiku pertuzumaba.

U analizama populacijske farmakokinetike trastuzumaba za supkutanu odnosno intravensku primjenu utvrđeno je da dob nema značajnog utjecaja na raspoloživost trastuzumaba.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nisu provedena posebna ispitivanja kojima bi se ocijenila farmakokinetika lijeka Phesgo u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije.

Na temelju populacijskih farmakokinetičkih analiza pertuzumaba iz lijeka Phesgo i pertuzumaba za intravensku primjenu utvrđeno je da oštećenje bubrežne funkcije ne utječe na izloženost pertuzumabu. Međutim, u populacijske farmakokinetičke analize uključeni su samo ograničeni podaci o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije.

U populacijskim farmakokinetičkim analizama trastuzumaba za supkutanu odnosno intravensku primjenu utvrđeno je da oštećenje bubrežne funkcije ne utječe na izloženost trastuzumabu.

Oštećenje jetrene funkcije

Nisu provedena formalna farmakokinetička ispitivanja u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Na temelju populacijskih farmakokinetičkih analiza pertuzumaba iz lijeka Phesgo utvrđeno je da blago oštećenje jetrene funkcije ne utječe na izloženost pertuzumabu. Međutim, u populacijske farmakokinetičke analize uključeni su samo ograničeni podaci o primjeni u bolesnika s blagim

oštećenjem jetrene funkcije. IgG1 molekule kao što su pertuzumab i trastuzumab kataboliziraju se posredstvom široko rasprostranjenih proteolitičkih enzima koji nisu ograničeni samo na jetreno tkivo. Stoga nije vjerojatno da će promjene jetrene funkcije utjecati na eliminaciju pertuzumaba i trastuzumaba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena posebna ispitivanja kombinacije pertuzumaba, trastuzumaba i vorhijaluronidaze alfa za supkutanu primjenu.

Pertuzumab

Nisu provedena posebna ispitivanja na životinjama kojima bi se ocijenio učinak pertuzumaba na plodnost. Iz ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza provedenih na makaki majmunima ne mogu se izvući konačni zaključci o štetnim učincima na muške reproduktivne organe.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti provedena su na skotnim ženjkama makaki majmuna (od 19. do 50. dana gestacije), uz početne doze od 30 do 150 mg/kg, nakon kojih su se primjenjivale doze od 10 do 100 mg/kg svaka dva tjedna. Navedene su doze dovele do klinički značajnih razina izloženosti koje su bile 2,5 do 20 puta veće od onih koje se postižu primjenom preporučene supkutane doze u ljudi (na temelju vrijednosti C_{max}). Intravenska primjena pertuzumaba od 19. do 50. dana gestacije (razdoblje organogeneze) bila je embriotoksična i uzrokovala je o dozi ovisno povećanje incidencije smrti embrija i fetusa između 25. i 70. dana gestacije. Incidencija gubitka embrija/fetusa u skotnih ženki majmuna kojima se primjenjivao pertuzumab iznosila je 33% uz dozu od 10 mg/kg svaka 2 tjedna, 50% uz dozu od 30 mg/kg svaka 2 tjedna te 85% uz dozu od 100 mg/kg svaka 2 tjedna (što je 4 - 35 puta više od preporučene doze u ljudi na temelju vrijednosti C_{max}). Nakon carskog reza provedenog 100. dana gestacije u svim skupinama koje su primale različite doze pertuzumaba zabilježeni su oligohidramnion, smanjena relativna težina pluća i bubrega te mikroskopski znakovi hipoplazije bubrega koji odgovaraju zastoju u razvoju bubrega. Osim toga, u skladu s ograničenim rastom ploda kao posljedice oligohidramniona, zabilježeni su i hipoplazija pluća (1 od 6 u skupini koja je primala dozu od 30 mg/kg te 1 od 2 u skupini koja je primala dozu od 100 mg/kg), oštećenja ventrikularnog septuma (1 od 6 u skupini koja je primala dozu od 30 mg/kg), tanka stijenka klijetke (1 od 2 u skupini koja je primala dozu od 100 mg/kg) te manja oštećenja kostura (vanjska, 3 od 6 u skupini koja je primala dozu od 30 mg/kg). Izloženost pertuzumabu prijavljena je u mladunčadi iz svih ispitivanih skupina, i to u razinama od 29% do 40% koncentracije lijeka u serumu majke na 100. dan gestacije.

Makaki majmuni (vrste s odgovarajućim vezivanjem protutijela za ciljni element) u načelu su dobro podnosili supkutanu formulaciju pertuzumaba (250 mg/kg tjedno tijekom 4 tjedna) i intravensku formulaciju pertuzumaba (do 150 mg/kg tjedno tijekom najviše 26 tjedana), uz izuzetak razvoja proljeva. Kod intravenske primjene pertuzumaba u dozama od ≥ 15 mg/kg primijećen je povremen blagi proljev povezan s liječenjem. U jednoj je podskupini majmuna kronična primjena (26 tjednih doza) dovela do epizoda teškog sekrecijskog proljeva. Proljev je uspješno zbrinut (osim u slučaju eutanazije jedne životinje koja je primala dozu od 50 mg/kg) potpornim liječenjem koje je uključivalo intravensku nadoknadu tekućine.

Trastuzumab

Provedena su ispitivanja reproduktivne toksičnosti na makaki majmunima u kojima su se intravenskim putem primjenjivale doze trastuzumaba do 16 puta veće od doze od 600 mg sadržane u lijeku Phesgo koja se koristi za terapiju održavanja u ljudi te nisu utvrđeni dokazi smanjene plodnosti ni štetnih učinaka na plod. Opažen je prijenos trastuzumaba kroz placentu u ranoj (20. - 50. dan gestacije) i kasnoj (120. - 150. dan gestacije) fazi razvoja fetusa.

Nije bilo dokaza akutne toksičnosti ni toksičnosti povezane s višekratnim dozama u ispitivanjima u trajanju do 6 mjeseci, kao ni dokaza reproduktivne toksičnosti u teratološkim ispitivanjima, ispitivanjima plodnosti ženki ili ispitivanjima kasne gestacijske toksičnosti/prijenosa kroz placentu.

Trastuzumab nije genotoksičan. Ispitivanje trehaloze, glavne pomoćne tvari u formulaciji lijeka, nije ukazalo na toksične učinke.

Nisu provedena dugoročna ispitivanja na životinjama kako bi se utvrdio kancerogeni potencijal trastuzumaba ili njegovi učinci na plodnost mužjaka.

Ispitivanje provedeno u ženki makaki majmuna u laktaciji kojima su se primjenjivale intravenske doze trastuzumaba do 16 puta veće od doze održavanja od 600 mg sadržane u lijeku Phesgo koja se koristi u ljudi pokazala su da se trastuzumab izlučuje u mlijeko nakon okota. Izloženost trastuzumabu *in utero* i prisutnost trastuzumaba u serumu mladunčadi majmuna nisu bile povezane sa štetnim učincima na njihov rast ili razvoj od okota do 1. mjeseca života.

Hijaluronidaza

Hijaluronidaza je prisutna u većini tkiva u ljudskom tijelu. Neklinički podaci o rekombinantnoj ljudskoj hijaluronidazi ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, uključujući farmakološke mjere ishoda za sigurnost. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti vorhijaluronidaze alfa ukazala su na embriofetalnu toksičnost u miševa pri visokim razinama sistemske izloženosti, no nisu ukazala na teratogeni potencijal.

Supkutana formulacija trastuzumaba ocjenjivala se u ispitivanju učinaka jednokratne doze provedenom na kunićima i 13-tjednom ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza provedenom na makaki majmunima. Ispitivanje na kunićima provedeno je specifično radi ocjene lokalne podnošljivosti lijeka. Ispitivanje u trajanju od 13 tjedana provedeno je kako bi se potvrdilo da prelazak na supkutani put primjene i korištenje vorhijaluronidaze alfa kao pomoćne tvari ne utječu na sigurnosne značajke trastuzumaba. Supkutana formulacija trastuzumaba pokazala je dobru lokalnu i sistemsku podnošljivost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

vorhijaluronidaza alfa
L-histidin
L-histidinklorid hidrat
 α,α -trehaloza dihidrat
saharoza
L-metionin
polisorbat 20 (E432)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Phesgo je otopina spremna za uporabu koja se ne smije miješati ni razrjeđivati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

18 mjeseci.

Nakon prijenosa iz bočice u štrcaljku lijek je fizički i kemijski stabilan tijekom 28 dana na temperaturi od 2°C - 8°C i zaštićen od svjetlosti, odnosno tijekom 24 sata (ukupno vrijeme u bočici i štrcaljki) na sobnoj temperaturi (maksimalno 30°C) i neizravnoj sunčevoj svjetlosti.

S mikrobiološkog stajališta, Phesgo se mora odmah upotrijebiti jer ne sadrži antimikrobne konzervanse. Ako se ne upotrijebi odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su

korisnika i normalno ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C - 8°C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).
Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon otvaranja lijeka vidjeti u dijelovima 6.3 i 6.6.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Phesgo 600 mg/600 mg otopina za injekciju

Pakiranje s jednom staklenom bočicom od 15 ml načinjenom od borosilikatnog stakla (tipa I) i zatvorenom gumenim čepom (laminirana fluorosmola), koja sadrži 10 ml otopine sa 600 mg pertuzumaba i 600 mg trastuzumaba.
Čep je zatvoren aluminijskim zaštitnim prstenom i narančastim plastičnim *flip-off* poklopcem.

Phesgo 1200 mg/600 mg otopina za injekciju

Pakiranje s jednom staklenom bočicom od 20 ml načinjenom od borosilikatnog stakla (tipa I) i zatvorenom gumenim čepom (laminirana fluorosmola), koja sadrži 15 ml otopine s 1200 mg pertuzumaba i 600 mg trastuzumaba.
Čep je zatvoren aluminijskim zaštitnim prstenom i zelenim plastičnim *flip-off* poklopcem.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Phesgo treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se potvrdilo da ne sadrži krute čestice i da nije promijenio boju. Ako lijek sadrži vidljive krute čestice ili je promijenio boju, bočicu treba zbrinuti u skladu s lokalnim propisima.

Bočica se ne smije tresti.

Za izvlačenje otopine lijeka Phesgo iz bočice i njezino supkutano injiciranje potrebni su štrcaljka, igla za prijenos i igla za injiciranje. Phesgo se može injicirati hipodermalnim iglama za injekciju veličine 25 - 27 G i duljine od 10 mm do 16 mm. Phesgo je kompatibilan s nehrđajućim čelikom, polipropilenom, polikarbonatom, polietilenom, poliuretanom, polivinilkloridom i fluoriranim etilen propilenom.

S mikrobiološkog stajališta, Phesgo se mora odmah upotrijebiti jer ne sadrži antimikrobne konzervanse. Ako se lijek neće odmah upotrijebiti, priprema se mora provesti u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima. Nakon prijenosa otopine u štrcaljku preporučuje se iglu za prijenos zamijeniti zaštitnim zatvaračem za štrcaljku kako bi se spriječilo sušenje otopine u štrcaljki i narušavanje kakvoće lijeka. Štrcaljku treba označiti naljepnicom koja se može skinuti. Hipodermalna igla za injekciju mora se pričvrstiti na štrcaljku neposredno prije primjene, nakon čega volumen treba podesiti na 15 ml ako se primjenjuje Phesgo 1200 mg/600 mg odnosno na 10 ml ako se primjenjuje Phesgo 600 mg/600 mg.

Phesgo je namijenjen samo za jednokratnu uporabu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. prosinca 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača bioloških djelatnih tvari

Pertuzumab

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

Trastuzumab

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Njemačka

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Phesgo 600 mg/600 mg otopina za injekciju

pertuzumab/trastuzumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 600 mg pertuzumaba i 600 mg trastuzumaba u 10 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

vorhijaluronidaza alfa

L-histidin

L-histidinklorid hidrat

α,α -trehaloza dihidrat

saharoza

polisorbat 20

L-metionin

voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

600 mg/600 mg u 10 ml

1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za supkutanu primjenu

Ne tresti

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku

Ne zamrzavati

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1497/002

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA BOČICE
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Phesgo 600 mg/600 mg otopina za injekciju

pertuzumab/trastuzumab

Samo za supkutanu primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Samo za supkutanu primjenu

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

600 mg/600 mg u 10 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Phesgo 1200 mg/600 mg otopina za injekciju

pertuzumab/trastuzumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 1200 mg pertuzumaba i 600 mg trastuzumaba u 15 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

vorhijaluronidaza alfa

L-histidin

L-histidinklorid hidrat

α,α -trehaloza dihidrat

saharoza

polisorbat 20

L-metionin

voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1200 mg/600 mg u 15 ml

1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za supkutanu primjenu

Ne tresti

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku

Ne zamrzavati

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1497/001

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA BOČICE
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Phesgo 1200 mg/600 mg otopina za injekciju
pertuzumab/trastuzumab
Samo za supkutanu primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Samo za supkutanu primjenu

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

1200 mg/600 mg u 15 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Phesgo 600 mg/600 mg otopina za injekciju

Phesgo 1200 mg/600 mg otopina za injekciju

pertuzumab/trastuzumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Phesgo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Phesgo
3. Kako ćete primati Phesgo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Phesgo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Phesgo i za što se koristi

Phesgo je lijek za rak koji sadrži dvije djelatne tvari: pertuzumab i trastuzumab.

- Pertuzumab i trastuzumab su „monoklonska protutijela“, koja su dizajnirana tako da se vežu za specifičnu ciljnu molekulu na stanicama koja se zove „receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2“ (HER2).
- HER2 se u velikim količinama nalazi na površini nekih stanica raka i stimulira njihov rast.
- Vezivanjem za HER2 na stanicama raka, pertuzumab i trastuzumab usporavaju rast tih stanica ili ih uništavaju.

Phesgo je dostupan u dvjema jačinama. Za više informacija pogledajte dio 6.

Phesgo se koristi za liječenje odraslih bolesnika s rakom dojke koji je „HER2 pozitivan“ – Vaš će liječnik to utvrditi pretragama. Može se koristiti:

- kada se rak proširio u druge dijelove tijela (metastazirao), kao što su pluća ili jetra, ili kada se ponovno pojavio u dojci ili području oko dojke, a ne može se liječiti kirurškim zahvatom i nije prethodno liječen lijekovima protiv raka (kemoterapijom) ili drugim lijekovima koji se vežu za HER2 receptor
- kada se rak nije proširio u druge dijelove tijela, a liječenje će se primijeniti ili prije kirurškog zahvata (neoadjuvantna terapija) ili nakon kirurškog zahvata (adjuvantna terapija)

Uz Phesgo ćete primati i druge lijekove koji se zovu kemoterapija. Informacije o tim lijekovima navedene su u zasebnim uputama o lijeku. Upitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru za podatke o tim drugim lijekovima.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Phesgo

Ne smijete primiti Phesgo

- ako ste alergični na pertuzumab, trastuzumab ili neki drugi sastojak ovoga lijeka (naveden u dijelu 6.)

Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite Phesgo.

Upozorenja i mjere opreza

Srčane tegobe

Liječenje lijekom Phesgo može utjecati na srce. Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Phesgo:

- ako ste ikada imali srčanih tegoba (poput zatajenja srca, liječenja zbog ozbiljnih nepravilnosti srčanog ritma, nekontroliranog krvnog tlaka, nedavnog srčanog udara). Liječnik će prije i za vrijeme liječenja lijekom Phesgo provoditi pretrage kako bi provjerio radi li Vam srce ispravno.
- ako ste ikada imali srčanih tegoba tijekom prethodnog liječenja lijekom koji sadrži trastuzumab
- ako ste ikada primali kemoterapijski lijek iz skupine lijekova za rak koji se zovu antraciklini, npr. doksorubicin ili epirubicin – ti lijekovi mogu oštetiti srčani mišić i povećati rizik od srčanih tegoba kod primjene lijeka Phesgo
- ako ste ikada primali radioterapiju prsnog koša jer ona može povećati rizik od srčanih tegoba

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), razgovarajte s liječnikom ili medicinskom sestrom prije nego što primite Phesgo. Pogledajte odlomak „Ozbiljne nuspojave“ u dijelu 4. za dodatne informacije o tome na koje znakove srčanih tegoba treba pripaziti.

Reakcije na injekciju

Mogu se javiti reakcije na injekciju. To su alergijske reakcije koje mogu biti teške.

Ako se pojavi neka ozbiljna reakcija, liječnik će možda prekinuti liječenje lijekom Phesgo. Pogledajte odlomak „Ozbiljne nuspojave“ u dijelu 4. za dodatne informacije o reakcijama na injekciju na koje treba pripaziti tijekom primjene injekcije i nakon nje.

Liječnik ili medicinska sestra nadzirat će Vas tijekom primjene injekcije i još:

- 30 minuta nakon prve injekcije lijeka Phesgo
- 15 minuta nakon sljedećih injekcija lijeka Phesgo

Ako se pojavi neka ozbiljna reakcija, liječnik će možda prekinuti liječenje lijekom Phesgo.

Nizak broj bijelih krvnih stanica i vrućica (neutropenijska vrućica)

Kada se Phesgo primjenjuje s kemoterapijskim lijekovima, može doći do pada broja bijelih krvnih stanica i pojave vrućice. Ako imate upalu u probavnom sustavu (npr. afte u ustima ili proljev), možete biti podložniji razvoju ove nuspojave. Ako vrućica potraje nekoliko dana, to može biti znak da Vam se stanje pogoršalo i u tom se slučaju trebate obratiti liječniku.

Proljev

Liječenje lijekom Phesgo može izazvati težak proljev. Rizik od proljeva veći je u bolesnika starijih od 65 godina nego u onih mlađih od 65 godina. Ako dobijete težak proljev dokimate terapiju za rak, liječnik će Vam možda uvesti terapiju za liječenje proljeva. Osim toga, liječnik će Vam možda prekinuti liječenje lijekom Phesgo dok se proljev ne stavi pod kontrolu.

Djeca i adolescenti

Phesgo se ne smije primjenjivati u bolesnika mlađih od 18 godina jer nema podataka o tome kako lijek djeluje u toj dobnoj skupini.

Bolesnici stariji od 65 godina

U usporedbi s bolesnicima mlađima od 65 godina, bolesnici stariji od 65 godina imaju veću vjerojatnost razvoja nuspojava kao što su smanjen tek, smanjenje broja crvenih krvnih stanica, smanjenje tjelesne težine, umor, gubitak ili promjena osjeta okusa, slabost, utrnulost, trnci ili bockanje koji se uglavnom javljaju u stopalima i nogama te proljev.

Drugi lijekovi i Phesgo

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove,

Trudnoća, dojenje i kontracepcija

Prije početka liječenja morate obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete. Oni će s Vama razgovarati o prednostima i rizicima liječenja lijekom Phesgo u trudnoći za Vas i Vaše dijete.

- Odmah obavijestite liječnika ako zatrudnite tijekom liječenja lijekom Phesgo ili unutar 7 mjeseci nakon prestanka liječenja. Phesgo može naškoditi nerođenu djetetu. Morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Phesgo i još 7 mjeseci nakon prestanka liječenja.
- Pitajte liječnika smijete li dojit i tijekom ili nakon liječenja lijekom Phesgo.

Upravljanje vozilima i strojevima

Phesgo može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Ako se tijekom liječenja jave simptomi kao što su omaglica, zimica i vrućica ili bilo kakve reakcije na injekciju ili alergijske reakcije opisane u dijelu 4., ne smijete upravljati vozilima ni raditi sa strojevima dok se ti simptomi ne povuku.

Phesgo sadrži natrij

Phesgo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako ćete primiti Phesgo

Phesgo će Vam primijeniti liječnik ili medicinska sestra u bolnici ili klinici, i to injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom).

- Injekcije se primjenjuju svaka tri tjedna.
- Injekciju ćete najprije primiti u jedno bedro, a zatim u drugo. Sljedeće injekcije nastaviti ćete primiti naizmjenice u jedno bedro, pa u drugo.
- Liječnik ili medicinska sestra pobrinut će se da svaku injekciju primijene u drugo mjesto (najmanje 2,5 cm od mjesta primjene prethodne injekcije) i da koža na mjestu primjene nije crvena, prekrivena modricama, osjetljiva na dodir ili tvrda.
- Drugi se lijekovi moraju injicirati na različitim mjestima.

Početak liječenja (udarna doza)

- Primiti ćete Phesgo u dozi od 1200 mg/600 mg injekcijom pod kožu tijekom 8 minuta. Liječnik ili medicinska sestra nadzirat će Vas tijekom injekcije i još 30 minuta nakon nje zbog mogućih nuspojava.

- Primit ćete i kemoterapiju.

Sljedeće doze (doze održavanja), koje ćete primiti ako prva injekcija nije uzrokovala teške nuspojave:

- Primit ćete Phesgo u dozi od 600 mg/600 mg injekcijom pod kožu tijekom 5 minuta. Liječnik ili medicinska sestra nadzirat će Vas tijekom injekcije i još 15 minuta nakon nje zbog mogućih nuspojava.
- Primit ćete i kemoterapiju koju će propisati liječnik.
- Broj injekcija koje ćete primiti ovisi o tome:
 - kako odgovarate na liječenje
 - primete li liječenje prije ili nakon kirurškog zahvata ili za bolest koja se proširila

Za dodatne informacije o udarnoj dozi i dozi održavanja pogledajte dio 6.

Za dodatne informacije o doziranju kemoterapije (koja također može uzrokovati nuspojave) pročitajte uputu o lijeku za te lijekove. Ako imate pitanja o njima, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Ako ste zaboravili primiti Phesgo

Ako ste propustili termin za primanje lijeka Phesgo, dogovorite novi termin što je prije moguće. Liječnik će odlučiti koju ćete jačinu lijeka Phesgo primiti ovisno o tome koliko je vremena prošlo između dvaju posjeta.

Ako prestanete primati Phesgo

Nemojte prekinuti liječenje ovim lijekom bez prethodnog savjetovanja s liječnikom. Važno je da primite sve injekcije u odgovarajuće vrijeme svaka tri tjedna. To će lijeku omogućiti da djeluje najbolje što može.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite neku od sljedećih nuspojava:

- **srčane tegobe:** sporiji ili brži otkucaji srca nego inače ili treperenje srca te simptomi koji mogu uključivati kašalj, nedostatak zraka i oticanje (zadržavanje tekućine) u nogama ili rukama
- **reakcije na injekciju:** koje mogu biti blage ili teže, a mogu uključivati mučninu, vrućicu, zimicu, umor, glavobolju, gubitak teka, bolove u zglobovima i mišićima te navale vrućine
- **proljev:** koji može biti blag ili umjeren, ali i vrlo težak ili dugotrajan proljev, koji uključuje 7 ili više vodenastih stolica na dan
- **nizak broj bijelih krvnih stanica,** vidljiv u nalazima krvnih pretraga, koji može ili ne mora biti praćen vrućicom
- **alergijske reakcije:** oticanje lica i grla uz otežano disanje, koje može biti znak ozbiljne alergijske reakcije.

Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite neku od prethodno navedenih nuspojava.

Ostale nuspojave

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- gubitak kose
- osip
- upala u probavnom sustavu (npr. afte u ustima)
- smanjen broj crvenih i bijelih krvnih stanica, vidljiv u nalazima krvnih pretraga
- mišićna slabost
- zatvor
- gubitak ili promjena osjeta okusa
- nesanica
- slabost, utrnulost, trnci ili bockanje, uglavnom na području stopala, nogu i šaka
- krvarenje iz nosa
- žgaravica
- suhoća ili svrbež kože te promjene na koži nalik aknama
- bol na mjestu injiciranja, crvenilo kože (eritem) i stvaranje modrica na mjestu injiciranja
- tegobe s noktima, kao što su bijele ili tamne pruge na noktima ili promjena boje noktiju
- grlobolja, crven ili bolan nos, curenje iz nosa, simptomi nalik gripi i vrućica, koji mogu dovesti do infekcije uha, nosa ili grla
- pojačano suzenje
- bol u tijelu, rukama, nogama i trbuhu
- oštra probadajuća, pulsirajuća ili žareća bol
- bol uzrokovana nečime što ne bi trebalo biti bolno, kao što je lagan dodir
- gubitak ravnoteže ili koordinacije

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- otežano disanje
- smanjena sposobnost osjećanja temperaturnih promjena
- upala ležišta nokta gdje se nokat spaja s kožom
- stanje kod kojega lijeva strana srca ne radi ispravno, a koje može ili ne mora biti praćeno simptomima
- stanje kod kojega srčani mišić slabi, što se može očitovati otežanim disanjem
- alergijske reakcije koje uzrokuju niz simptoma, od blagih do teških, kao što su vrućica, zimica, glavobolja i otežano disanje

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- simptomi u prsnoj koži, poput suhog kašlja ili nedostatka zraka (mogući znakovi intersticijske bolesti pluća, kod koje dolazi do oštećenja tkiva koje okružuje zračne vrećice u plućima)
- tekućina oko pluća koja otežava disanje

Kod primjene intravenske formulacije pertuzumaba, ali ne i lijeka Phesgo, primijećene su rijetke nuspojave kao što je sindrom tumorske lize (brzo odumiranje stanica raka). Simptomi sindroma tumorske lize mogu uključivati bubrežne tegobe (znakovi uključuju slabost, nedostatak zraka, umor i smetenost), srčane tegobe (znakovi uključuju lepršanje srca ili ubrzane ili usporene otkucaje srca, napadaje, povraćanje ili proljev te trnce u ustima, šakama ili stopalima).

Ako primijetite bilo koju od navedenih nuspojava, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

Ako nakon prekida liječenja lijekom Phesgo primijetite bilo što od navedenoga, odmah se obratite liječniku i recite mu da ste prethodno bili liječeni lijekom Phesgo.

Neke od nuspojava koje se mogu javiti mogu biti uzrokovane samim rakom dojke. Ako s lijekom Phesgo istodobno primete kemoterapiju, neke od nuspojava mogu biti posljedica primjene tih drugih lijekova.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Phesgo

Phesgo čuvaju zdravstveni radnici u bolnici ili klinici. Uvjeti čuvanja su sljedeći:

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).
- Ne zamrzavati.
- Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Otopinu treba primijeniti odmah nakon otvaranja bočice. Lijek se ne smije upotrijebiti ako su u tekućini vidljive čestice ili ako je neodgovarajuće boje (vidjeti dio 6.).
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Phesgo sadrži

Djelatne tvari su pertuzumab i trastuzumab.

- **Doza održavanja:** Jedna bočica s 10 ml otopine sadrži 600 mg pertuzumaba i 600 mg trastuzumaba. Jedan ml otopine sadrži 60 mg pertuzumaba i 60 mg trastuzumaba.
- **Udarna doza:** Jedna bočica s 15 ml otopine sadrži 1200 mg pertuzumaba i 600 mg trastuzumaba. Jedan ml otopine sadrži 80 mg pertuzumaba i 40 mg trastuzumaba.

Drugi sastojci su vorhijaluronidaza alfa, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, α,α -trehaloza dihidrat, saharoza, L-metionin, polisorbit 20 i voda za injekcije (pogledajte odlomak „Phesgo sadrži natrij“ u dijelu 2.).

Kako Phesgo izgleda i sadržaj pakiranja

Phesgo je otopina za injekciju. To je bistra do opalescentna, bezbojna do svjetlosmeđa otopina koja dolazi u staklenoj bočici. Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu s 10 ml ili 15 ml otopine.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{mjesec GGGG}>.

Ostali izvori informacija

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove