

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Phesgo 600 mg/600 mg oldatos injekció
Phesgo 1200 mg/600 mg oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Phesgo 600 mg/600 mg oldatos injekció

600 mg pertuzumabot és 600 mg trastuzumabot tartalmaz az injekciós üvegben lévő 10 ml oldat.
60 mg pertuzumabot és 60 mg trastuzumabot tartalmaz milliliterenként.

Phesgo 1200 mg/600 mg oldatos injekció

1200 mg pertuzumabot és 600 mg trastuzumabot tartalmaz az injekciós üvegben lévő 15 ml oldat.
80 mg pertuzumabot és 40 mg trastuzumabot tartalmaz milliliterenként.

A pertuzumab és a trastuzumab humanizált immunoglobulin (Ig)G1 monoklonális antitestek, melyeket rekombináns dezoxiribonukleinsav (DNS)-technológiával emlőssejtekben (kínai hörcsög ováriumsejtekben) termeltetnek.

Ismert hatású segédanyagok:

6 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 15 ml oldatban injekciós üvegenként.
4 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 10 ml oldatban injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Tiszta vagy opálos, színtelen vagy kissé barnás színű oldat, pH értéke: 5,2-5,8; ozmolalitása 270-370 mOsmol/kg az 1200 mg/600 mg hatáserősségű oldat esetén, illetve 275-375 mOsmol/kg a 600 mg/600 mg hatáserősségű oldat esetén.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Korai emlőkarcinóma (EBC, Early breast cancer)

A Phesgo alkalmazása kemoterápiával kombinálva javallott:

- a HER2-pozitív, lokálisan előrehaladott, gyulladásos vagy korai stádiumú, magas kiújulási kockázattal rendelkező emlőkarcinómában szenvedő felnőtt betegek neoadjuváns kezelésére (lásd 5.1 pont),
- a HER2-pozitív, korai stádiumú, magas kiújulási kockázattal rendelkező emlőkarcinómában szenvedő felnőtt betegek adjuváns kezelésére (lásd 5.1 pont).

Metasztatikus emlőkarcinóma (MBC, Metastatic breast cancer)

A Phesgo, docetaxellel kombinálva olyan HER2-pozitív metastasztikus vagy lokálisan kiújuló, inoperábilis emlőkarcinómában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik metastasztikus betegségük kezelésére korábban még nem részesültek HER2-ellenes kezelésben vagy kemoterápiában.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Phesgo-kezelést csak daganattellenes szerek alkalmazásában jártas orvos felügyelete mellett lehet elkezdni. A Phesgo-t az anafilaxia kezelésére felkészült egészségügyi szakember adhatja be olyan helyen, ahol minden szükséges felszerelés azonnal rendelkezésre áll az újraélesztéshez. A pertuzumab-alapú terápia biztonságos bevezetése után a kezelőorvos dönthet a Phesgo egészségügyi intézményen kívüli (például otthoni), egészségügyi szakember általi alkalmazásáról (lásd 4.4 pont).

A gyógyszerelési hibák elkerülése érdekében nagyon fontos, hogy ellenőrizze az injekciós üveg címkéjét, hogy biztosan a Phesgo-t készítse elő és adja be.

A jelenleg pertuzumabot és trastuzumabot intravénásan kapó betegek átállhatók a Phesgo-kezelésre. Az intravénásan alkalmazott pertuzumab- és trastuzumab-kezelésről Phesgo-ra történő (vagy fordított irányú) váltást az MO40628 vizsgálatban tanulmányozták (lásd 4.8 és 5.1 pont).

Adagolás

Phesgo-kezelést csak HER2-pozitív tumor státuszú betegek kaphatnak. HER2 pozitívnak minősül a 3+ intenzitású immunhisztokémiai (IHC) eredmény és/vagy ≥ 2 arány validált *in situ* hibridizációval (ISH) mérve.

Pontos és reprodukálható eredmények érdekében a vizsgálatot olyan speciális laboratóriumban kell elvégezni, mely biztosítani tudja a vizsgálati eljárás validitását. A mérések kivitelezéséhez és az eredmények értelmezéséhez szükséges teljes útmutató a validált HER2-tesztekhez mellékelt tájékoztatóban található.

A Phesgo ajánlott adagolásához korai emlőkarcinóma és metasztatikus emlőkarcinóma esetén lásd az 1. táblázatot.

1. táblázat: A Phesgo ajánlott adagolása és alkalmazása

	Dózis (testtömegtől függetlenül)	A szubkután injekció körülbelüli időtartama	Megfigyelési idő ^{ab}
Telítő dózis	1200 mg pertuzumab/ 600 mg trastuzumab	8 perc	30 perc
Fenntartó dózis (3 hetente)	600 mg pertuzumab/ 600 mg trastuzumab	5 perc	15 perc

^aA betegeket az injekcióval összefüggő reakciók és túlérzékenységi reakciók észlelése érdekében kell megfigyelni

^bA megfigyelési idő a Phesgo beadását követően kezdődik, és az utána következő bármilyen kemoterápiás készítmény beadása csak a megfigyelési idő eltelte után kezdhető meg.

A taxánnal kezelt betegeknél a Phesgo-t a taxán-kezelés előtt kell beadni.

Phesgo-val együtt adva, a docetaxel ajánlott kezdő dózisa 75 mg/m², amely ezután 100 mg/m² dózissra növelhető a választott kezelési protokolltól és a kezdő dózis tolerálhatóságától függően.

Alternatívaként 100 mg/m² dózisú docetaxel alkalmazható a kezelés indításától 3 hetente, szintén a választott kezelési protokolltól függően. Ha karboplatin-alapú kezelést alkalmaznak, a docetaxel ajánlott dózisa a teljes időtartam alatt 75 mg/m² (nincs dózisemelés). Az adjuváns kezelés során a Phesgo-val alkalmazott paklitaxel ajánlott dózisa 80 mg/m² hetente egyszer, 12 egyhetes cikluson keresztül.

Antraciklin-alapú terápiában részesülő betegeknél, a Phesgo-t a teljes antraciklin-alapú kezelés befejezése után kell adni (lásd 4.4 pont).

Metasztatikus emlőkarcinóma

A Phesgo-t docetaxellel kombinálva kell alkalmazni. A Phesgo-val történő kezelés a betegség progressziójáig vagy kezelhetetlen toxicitás kialakulásáig folytatható, még akkor is, ha a docetaxel-kezelést abbahagyták (lásd 4.4 pont).

Korai emlőkarcinóma

Neoadjuváns kezelés során a Phesgo-t 3–6 cikluson keresztül, kemoterápiával kombinálva kell adagolni, a korai emlőkarcinóma teljes terápiás protokolljának részeként (lásd 5.1 pont).

Az adjuváns kezelés során a Phesgo-t összesen egy évig (legfeljebb 18 cikluson keresztül vagy a betegség kiújulásáig vagy kezelhetetlen toxicitás kialakulásáig, attól függően, hogy melyik következik be előbb) kell alkalmazni, a korai emlőkarcinóma teljes terápiás protokolljának részeként, az operáció idejétől függetlenül. A kezelésnek tartalmaznia kell standard antraciklin- és/vagy taxán-alapú kemoterápiát is. A Phesgo-kezelést az első taxán-tartalmú kezelési ciklus 1. napján kell elkezdni, és a kemoterápia megszakítása esetén is folytatni kell.

Halasztott vagy kihagyott dózisok

Ha a két egymást követő injekció közötti idő:

- kevesebb mint 6 hét, akkor a Phesgo 600 mg/600 mg-os fenntartó dózisát a lehető leghamarabb be kell adni. Utána folytassa a 3 hetes adagolási rend szerint.
- 6 hét vagy annál több, akkor a Phesgo 1200 mg/600 mg-os telítő dózisát kell újra alkalmazni, melyet a Phesgo 600 mg/600 mg-os fenntartó dózisa követ 3 hetente.

A dózis módosítása

A Phesgo dózisának csökkentése nem javasolt. A Phesgo-kezelés megszakítására szükség lehet a kezelőorvos megítélése alapján.

A betegek folytathatják a terápiát a reverzibilis, kemoterápia-indukálta myelosuppressio periódusai alatt is, de gondosan figyelemmel kell kísérni annak észlelése érdekében, hogy ez idő alatt kialakulnak-e náluk a neutropenia szövődményei.

A docetaxel és egyéb kemoterápiás gyógyszerek dózisának módosítására vonatkozóan lásd a gyógyszerek alkalmazási előírásait.

Bal kamrai diszfunkció

Pangásos szívelégtelenségre utaló jelek illetve tünetek esetén a Phesgo-kezelést legalább 3 hétig fel kell függeszteni. A tünetekkel járó szívelégtelenség beigazolódása esetén a Phesgo-kezelést abba kell hagyni (további információkért lásd a 4.4 pontot).

Metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő betegek

A betegeknél a kezelés előtt $\geq 50\%$ -os bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) értékkel kell rendelkezniük. A Phesgo adagolását legalább 3 hétre fel kell függeszteni az alábbi esetekben:

- az LVEF 40%-os érték alá történő csökkenése esetén,
- az LVEF 40-45%-os értékre csökkenése esetén, amely a kezelés előtti LVEF-értékhez képest ≥ 10 százalékponttal történő csökkenést jelent.

A Phesgo-kezelés ismét folytatható, ha az LVEF visszatér 45%-os érték fölé, vagy ha az LVEF-érték visszatér a 40-45%-os értékhez, és a kezelés előtti érték és a jelenlegi érték különbsége < 10 százalékpont.

Korai emlőkarcinómában szenvedő betegek

A betegeknek a kezelés előtt $\geq 55\%$ -os LVEF-értékkel kell rendelkezniük ($\geq 50\%$ a kemoterápia antraciklin-komponensével végzett kezelés befejezése után, amennyiben ilyen alkalmaztak).

A Phesgo adagolását legalább 3 hétre fel kell függeszteni az LVEF 50%-nál alacsonyabb értékre történő csökkenése esetén, amely a kezelés előtti LVEF-értékhez viszonyítva ≥ 10 százalékponttal történő csökkenést jelent.

A Phesgo-kezelés ismét folytatható, ha az LVEF-érték visszatér a $\geq 50\%$ -os értékre, vagy a kezelés előtti érték és a jelenlegi érték különbsége < 10 százalékpont.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Összességében a Phesgo hatékonyságára vonatkozóan nem figyeltek meg különbséget a ≥ 65 éves és < 65 éves betegeknek. A ≥ 65 éves betegeknek a Phesgo dózisát nem kell módosítani. Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre 75 évesnél idősebb betegek vonatkozásán.

Az idősekre vonatkozó biztonságossági adatok összefoglalását lásd a 4.8 pontban.

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek nem szükséges a Phesgo dózisát módosítani. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek vonatkozásán a rendelkezésre álló farmakokinetikai adatok korlátozott mennyisége miatt nem adható adagolási javaslat (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

A Phesgo biztonságosságát és hatásosságát májkárosodásban szenvedő betegeknek nem vizsgálták. Májkárosodásban szenvedő betegeknek nem valószínű, hogy a Phesgo dózisát módosítani kell. Nincsen speciális adagolási ajánlás (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Phesgo biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek és serdülőknek nem igazolták. A Phesgo-nak nincs gyermekek és serdülők kezelésére vonatkozó releváns alkalmazása emlőkarcinóma indikációban.

Váltás a pertuzumab és trastuzumab intravénás adásáról Phesgo alkalmazására

- Azoknál a betegeknél, akik pertuzumabot és trastuzumabot intravénásan kapnak és kevesebb mint 6 hét telt el az utolsó dózis beadása óta, a 600 mg pertuzumabot és 600 mg trastuzumabot tartalmazó Phesgo fenntartó dózist kell alkalmazni, és ezt követően ugyanezt a dózist kell beadni 3 hetente.
- Azoknál a betegeknél, akik pertuzumabot és trastuzumabot intravénásan kapnak és már több mint 6 hét telt el az utolsó dózis beadása óta, az 1200 mg pertuzumabot és 600 mg trastuzumabot tartalmazó Phesgo telítő dózist kell alkalmazni, utána pedig a 600 mg pertuzumabot és 600 mg trastuzumabot tartalmazó Phesgo fenntartó dózist kell beadni 3 hetente.

Az alkalmazás módja

A Phesgo kizárólag szubkután injekcióként adható. A Phesgo-t nem lehet intravénásan alkalmazni.

Az injekció felváltva, csak a bal illetve a jobb combba adható. Az újabb injekciót a korábbi beadás helyétől legalább 2,5 cm távolságra, egészséges bőrbe kell beadni; kivörösödött, véraláfutásos, érzékeny vagy megkeményedett bőrű területen nem alkalmazható. A dózis nem osztható el két fecskendőbe vagy két beadási helyre. A Phesgo-kezelés során az egyéb, szubkután injekció formájában adott gyógyszereket lehetőleg másik helyen kell beadni.

A telítő dózist 8 perc alatt, a fenntartó dózist 5 perc alatt kell beadni.

A Phesgo telítő dózisa után 30 perces, fenntartó dózisa után 15 perces megfigyelési idő javasolt az injekcióval összefüggő reakciók észlelése érdekében (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Injekció beadásával összefüggő reakciók

Ha injekció beadásával összefüggő tünetek alakulnak ki a betegnél, csökkenthető az injekció beadásának sebessége vagy az injekció beadása átmenetileg felfüggeszthető (lásd 4.4 pont és 4.8 pont). A szisztémás tünetek enyhíthetők oxigén, béta-agonisták, antihisztaminok, gyors intravénás folyadékpótlás és lázcsillapítók adásával is.

Túlérzékenységi reakciók/anafilaxia

Az injekció beadását azonnal meg kell szakítani és alkalmazását véglegesen le kell állítani azoknál a betegeknél, akiknél NCI-CTCAE (a Nemzeti Onkológiai Intézet által kidolgozott, nemkívánatos eseményekre vonatkozó egységes terminológiai kritériumok) szerinti 4-es fokozatú reakció (anafilaxia), bronchospasmus vagy akut respiratorikus distressz szindróma lép fel (lásd 4.4 pont és 4.8 pont).

A gyógyszer beadás előtti kezelésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Bal kamrai diszfunkció (beleértve a pangásos szívelégtelenséget)

LVEF csökkenését jelentették azoknál a gyógyszereknél, amelyek gátolják a HER2 aktivitást, beleértve a pertuzumabot és a trasztuzumabot is. A tüneteket mutató bal kamrai szisztolés diszfunkció (LVD [pangásos szívelégtelenség]) előfordulási gyakorisága magasabb volt a pertuzumabot trasztuzumabbal és kemoterápiával kombinációban kapó betegeknél, mint azoknál, akik trasztuzumab és kemoterápia kombinációját kapták. Adjuváns kezelés során a tünetekkel járó szívelégtelenséget az esetek többségében olyan betegeknél jelentették, akik antraciklin-alapú kemoterápiát kaptak (lásd 4.8 pont). Azoknál a betegeknél, akik korábban antraciklint vagy mellkasi sugárkezelést kaptak, nagyobb lehet az LVEF-csökkenés kockázata, a trasztuzumabbal és kemoterápiával kombinált, intravénásan alkalmazott pertuzumab-kezelést elemző vizsgálatok alapján.

A Phesgo korai emlőcarcinómában (EBC) szenvedő betegeknél, (neo)adjuváns kezelésként történő alkalmazásával végzett, pivotális FEDERICA vizsgálatából kizárták azokat a betegeket, akiknek az anamnesisében súlyos szívbetegség vagy súlyos egészségi állapot, kamrai ritmuszavarok illetve kamrai ritmuszavarok rizikófaktorai szerepeltek.

A Phesgo-terápiát nem vizsgálták a kezelést megelőzően LVEF < 55 % (EBC) vagy LVEF < 50 % (MBC) értéket mutató betegeknél; olyan betegeknél, akiknek az anamnesisében pangásos szívelégtelenség szerepelt (CHF/congestive heart failure); olyan állapotoknál, amelyek ronthatják a balkamrai funkciót, mint például a kontrollálatlan hypertonia; közelmúltban bekövetkezett myocardialis infarktus; súlyos, kezelést igénylő szívritmuszavar; vagy akiknél a korábbi kumulatív antraciklin-expozíció 360 mg/m² doxorubicin vagy ezzel ekvivalens adagnál nagyobb mértékű volt. Továbbá a trasztuzumabbal és kemoterápiával kombinált pertuzumab-kezelést nem vizsgálták azoknál a betegeknél, akiknél az LVEF-érték < 50% alá csökkent az előző adjuváns trasztuzumab-kezelés során.

A Phesgo-kezelés megkezdése előtt és a kezelés során rendszeresen ellenőrizni kell az LVEF értékét (pl. neoadjuváns kezelés esetén egyszer, adjuváns és metasztatikus kezelés esetén 12 hetente), annak biztosítására, hogy az LVEF-érték a normál tartományon belül legyen. Ha az LVEF értéke a 4.2 pontban leírtaknak megfelelően csökkent és nem javult, vagy a következő értékelések során tovább csökken, a Phesgo-kezelés megszakítása erősen megfontolandó, kivéve, ha az adott beteg esetében a várható előny nagyobb, mint a további kezelés kockázata.

Mielőtt a Phesgo-t antraciklinnel együtt alkalmazzák, a cardialis kockázatot alaposan figyelembe kell venni és az adott beteg terápiás szükségletével szemben gondosan mérlegelni kell. A HER2-célzott gyógyszerek és az antraciklinek farmakológiai hatása alapján várható, hogy a Phesgo antraciklinekkel történő egyidejű alkalmazása esetén a cardialis toxicitás kockázata magasabb lesz, mint szekvenciális alkalmazásuk esetén.

A FEDERICA vizsgálatban a Phesgo-t (taxánnal kombinálva) értékelték, miután két antraciklin-alapú kezelési protokoll doxorubicin komponense után adták, míg az APHINITY és BERENICE vizsgálatokban az intravénásan, szekvenciálisan adott pertuzumabot (trasztuzumabbal és taxánnal kombinálva) értékelték, különféle antraciklin-alapú kezelési protokollok epirubicin vagy doxorubicin komponense után alkalmazva. Az intravénásan adott pertuzumab trasztuzumabbal és egy antraciklinnel történő egyidejű alkalmazásának biztonságosságára vonatkozóan csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. A TRYPHAENA vizsgálatban az intravénásan adott pertuzumabot trasztuzumabbal kombinálva epirubicinnel egyidejűleg alkalmazták, a FEC protokoll (5-fluorouracil, epirubicin, ciklofoszfamid) szerinti kezelés részeként (lásd 4.8 és 5.1 pont). Csak korábban kemoterápiát nem kapott betegeket kezeltek, akik kis kumulatív dózisu epirubicint kaptak (legfeljebb 300 mg/m²). Ebben a vizsgálatban a cardialis biztonságosság hasonló volt ahhoz, amelyet azoknál a betegeknél figyeltek meg, akiknél ugyanezt a kezelési protokollt alkalmazták, de a pertuzumabot szekvenciálisan adták (a FEC kemoterápiát követően).

Injekciós / infúziós reakciók

A Phesgo alkalmazásakor injekciós reakciókat tapasztaltak (lásd 4.8 pont). Az injekciós reakciókat az alábbiak szerint definiálták: bármilyen szisztémás reakció, amely olyan tünetekkel jár, mint a láz, a hidegrázás, a fejfájás, és amelyek valószínűleg a Phesgo beadását követő 24 órán belül felszabaduló citokinekhez köthetők. A Phesgo telítő dózisának beadását követően 30 percig, a fenntartó dózis beadását követően pedig 15 percig javasolt a beteg fokozott felügyelete. Ha jelentős injekciós reakció jelentkezik a betegnél, akkor csökkenteni kell az injekció beadásának sebességét vagy átmenetileg felfüggeszteni az injekció beadását, és megfelelő kezelést kell alkalmazni. A beteget a jelek és tünetek teljes megszűnéséig gondosan monitorozni kell. Súlyos injekciós reakciók esetén megfontolandó a kezelés végleges leállítása. Ezt a döntést a korábbi reakció súlyossága és a mellékhatás kezelésére adott válasz függvényében kell meghozni (lásd 4.2 pont). Annak ellenére, hogy a Phesgo alkalmazásakor halálos kimenetelű injekcióval kapcsolatos reakciókat nem figyeltek meg, elővigyázatosnak kell lenni, mivel az intravénásan alkalmazott trasztuzumabbal és kemoterápiával kombinált intravénásan alkalmazott pertuzumab esetén halálos infúziós reakciók előfordultak.

Túlérzékenységi reakciók/anafilaxia

A betegeket a túlérzékenységi reakciók észlelése érdekében szoros megfigyelés alatt kell tartani. A pertuzumab, trasztuzumab és kemoterápia kombinációjával kezelt betegeknél súlyos túlérzékenységi

reakciókat, beleértve az anafilaxiát és halálos kimenetelű eseményeket figyeltek meg (lásd 4.8 pont). Az anafilaxiás reakciók többsége a kezelés első 6-8 ciklusában fordult elő, amikor a pertuzumabot és trastuzumabot kemoterápiával kombinációban alkalmazták. Az ilyen reakciók kezelésére szolgáló gyógyszereknek, továbbá sürgősségi felszerelésnek azonnali használatra rendelkezésre kell állnia.

Az egészségügyi intézményen kívüli alkalmazás esetében biztosítani kell, hogy a túlérzékenységi reakciók kezelésére a helyi standard klinikai gyakorlatnak megfelelő gyógyszerek (a reakció súlyosságától és típusától függően pl. adrenalin, béta-agonisták, antihisztaminok és kortikoszteroidok) azonnali alkalmazásra rendelkezésre álljanak.

A Phesgo-kezelést véglegesen le kell állítani azoknál a betegeknél, akiknél NCI-CTCAE (a Nemzeti Onkológiai Intézet által kidolgozott, nemkívánatos eseményekre vonatkozó egységes terminológiai kritériumok) szerinti 4-es fokozatú reakció (anafilaxia), bronchospasmus vagy akut respiratorikus distressz szindróma lép fel (lásd 4.2 pont). A Phesgo ellenjavallt a beteg pertuzumabbal, trastuzumabbal vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni ismert túlérzékenysége esetén (lásd 4.3 pont).

Lázás neutropénia

A taxánnal kombinált Phesgo-kezelésben részesülő betegeknél magasabb a lázas neutropénia kockázata.

A trastuzumabbal és docetaxellel kombinált, intravénásan alkalmazott pertuzumab-kezelésben részesülő betegeknél magasabb volt a lázas neutropénia kockázata, mint a placebo, trastuzumab és docetaxel-kezelésben részesülő betegeknél, főleg a kezelés első 3 ciklusa során (lásd 4.8 pont). A metasztatikus emlőkarcinómát vizsgáló CLEOPATRA vizsgálatban a pertuzumabbal illetve a placebóval kezelt betegek csoportjában a nadír neutrofil szám hasonló volt. A lázas neutropénia magasabb incidenciája a pertuzumabbal kezelt betegeknél egyszerre volt megfigyelhető a mucositis és hasmenés magasabb incidenciájával. Fontolóra kell venni a mucositis és a hasmenés tüneti kezelését. A docetaxel-kezelés befejezését követően nem jelentettek lázas neutropénia esetet.

Hasmenés

A Phesgo súlyos hasmenést idézhet elő. A hasmenés a taxán-kezelés egyidejű alkalmazása esetén a leggyakoribb. Az idős betegeknél (≥ 65 éves) nagyobb a hasmenés kockázata, a fiatalabb betegekhez képest (< 65 éves). A hasmenést a kezelési standardoknak és iránymutatásoknak megfelelően kell kezelni. Megfontolandó a korai beavatkozás loperamiddal, folyadék- illetve elektrolitpótlással, főleg idős betegeknél, illetve súlyos, elhúzódó hasmenés esetén. Ha a beteg állapota nem javul, megfontolandó a Phesgo-kezelés megszakítása. Amikor a hasmenés kontrollált, a Phesgo-kezelés folytatható.

Pulmonális események

Súlyos pulmonális eseményeket jelentettek a trastuzumab alkalmazásával összefüggésben a forgalomba hozatalt követően. Ezek az események néha végzetes kimenetelűek voltak. Továbbá intersticiális tüdőbetegség eseteit, beleértve a tüdő infiltrátumot, akut respiratorikus distressz szindrómát, pneumóniát, pneumonitist, pleurális folyadékgyülemet, légzési nehézséget, akut tüdőödémát és légzési elégtelenséget is jelentettek. Az intersticiális tüdőbetegség kockázati tényezői közé tartoznak a korábbi vagy egyidejűleg alkalmazott egyéb tumorelles terápia, melyekről ismert hogy ezt a betegséget okozhatják, mint például a taxánok, a gemcitabin, vinorelbin és sugárkezelés. Ezek az események az infúzióval kapcsolatos reakció részeként vagy késleltetve is jelentkezhetnek. A nyugalomban az előrehaladott daganatos folyamat és a kísérő betegségek miatt dyspnoe-t tapasztaló betegek a pulmonális események fokozott kockázatának lehetnek kitéve. Ezért ezeket a betegeket nem szabad Phesgo-val kezelni. Pneumonitis esetén elővigyázatossággal kell eljárni, különösen azoknál a betegeknél, akiket egyidejűleg taxánnal is kezelnek.

Ismert hatású segédanyagok

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Ez a gyógyszer poliszorbát 20-at tartalmaz. 6 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 15 ml oldatot tartalmazó injekciós üvegenként. 4 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 10 ml oldatot tartalmazó injekciós üvegenként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Szakmai szabályoknak megfelelő gyógyszerinterakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Pertuzumab

A metasztikus emlőkarcinómában szenvedő betegek részvételével végzett, randomizált, pivotális CLEOPATRA vizsgálat 37 beteggel végzett alvizsgálatában nem észleltek farmakokinetikai kölcsönhatást a pertuzumab és trastuzumab, valamint a pertuzumab és docetaxel között. További populációs farmakokinetikai analízis során nem mutatkozott gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatás a pertuzumab és a trastuzumab, valamint a pertuzumab és a docetaxel között. A NEOSPHERE és APHINITY vizsgálatokból származó farmakokinetikai adatok is megerősítették a gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatások hiányát.

Öt vizsgálatban elemezték a pertuzumabnak az egyidejűleg alkalmazott citotoxikus szerek (docetaxel, paklitaxel, gemcitabin, kapecitabin, karboplatin és erlotinib) farmakokinetikájára kifejtett hatását. Nem találtak bizonyítékot a pertuzumab és ezen szerek közötti farmakokinetikai kölcsönhatásra. A pertuzumab farmakokinetikája ezekben a vizsgálatokban hasonló volt, mint az önmagában alkalmazott pertuzumabot tanulmányozó vizsgálatokban.

Trasztuzumab

Szakmai szabályoknak megfelelő gyógyszerinterakciós vizsgálatokat nem végeztek. A klinikai vizsgálatokban a trastuzumab és az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek között klinikailag jelentős interakciókat nem figyeltek meg.

A trastuzumab hatása más daganatellenes szerek farmakokinetikájára

HER2-pozitív metasztikus emlőkarcinómában szenvedő nőknél végzett BO15935 és M77004 vizsgálatból származó farmakokinetikai adatok szerint a paklitaxel és doxorubicin (illetve ezek fő metabolitjai, a 6- α -hidroxi-paklitaxel /POH/ és a doxorubicinol /DOL/) expozícióját nem befolyásolta a trastuzumab jelenléte (8 mg/ttkg vagy 4 mg/ttkg intravénás telítő dózist követő 6 mg/ttkg 3 hetente egyszer vagy 2 mg/ttkg hetente egyszer intravénás dózis adagolásakor). A trastuzumab hatására azonban megnövekedhet az egyik doxorubicin-metabolit, a 7-dezoxi-13-dihidro-doxorubicinon (D7D) teljes expozíciója. A D7D bioaktivitása valamint a D7D-szint emelkedésének klinikai hatása tisztázatlan.

HER2-pozitív metasztikus emlőkarcinómában szenvedő japán nőknél végzett JP16003 számú, egykarú vizsgálatból származó adatok szerint, amelyben a trastuzumabot (4 mg/ttkg telítő dózis intravénásan beadva, majd hetente 2 mg/ttkg dózis intravénásan beadva) és docetaxelt (60 mg/m² intravénásan) alkalmazták, a trastuzumab egyidejű alkalmazása nem befolyásolta a docetaxel egyszeri dózisának farmakokinetikáját. A JP19959 vizsgálat a BO18255 (ToGA) vizsgálat egyik alvizsgálata volt, amelyben a trastuzumabbal kombinációban, illetve anélkül adott kapecitabin és ciszplatin farmakokinetikáját vizsgálták előrehaladott gyomorkarcinómában szenvedő japán férfiaknál és nőknél. Ezen alvizsgálat eredményei szerint a kapecitabin bioaktív metabolitjainak (pl. 5-FU) expozícióját nem befolyásolta a ciszplatin vagy a ciszplatin plusz trastuzumab egyidejű alkalmazása. Azonban a kapecitabinnak megemelkedett a koncentrációja és megnövekedett a felezési ideje, ha trastuzumabbal kombinációban alkalmazták. Az adatok arra is utalnak, hogy a ciszplatin

farmakokinetikáját nem befolyásolja a kapecitabin, vagy a kapecitabin plusz trasztuzumab egyidejű alkalmazása.

HER2-pozitív metasztatikus vagy lokálisan előrehaladott inoperábilis emlőkarcinómában szenvedő betegeknek végzett H4613g/GO01305 vizsgálatból származó farmakokinetikai adatok azt mutatták, hogy a trasztuzumab nem befolyásolta a karboplatin farmakokinetikáját.

Daganatellenes szerek hatása a trasztuzumab farmakokinetikájára

Trasztuzumab-monoterápia (4 mg/ttkg telítő dózis, majd hetente 2 mg/ttkg intravénásan beadva) szimulációs szérumkoncentrációit összehasonlítva HER2-pozitív metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő, japán nőknél ténylegesen mért szérumkoncentrációival (JP16003 vizsgálat), nem találtak bizonyítékot arra, hogy a docetaxel egyidejű alkalmazása hatással lenne a trasztuzumab farmakokinetikájára. Trasztuzumabbal és paklitaxellel egyidejűleg kezelt betegeknek végzett két II. fázisú (BO15935 és M77004) és egy III. fázisú (H0648g) vizsgálatból származó farmakokinetikai eredményeket összehasonlították két olyan II. fázisú vizsgálat (W016229 és MO16982) farmakokinetikai eredményeivel, amelyekben a betegek trasztuzumab-monoterápiában részesültek. A HER2-pozitív, metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő nőknél az egyéni, illetve az átlagos mélyponti trasztuzumab-koncentrációk vizsgálatonként és vizsgálatokon belül is változóak voltak, azonban a paklitaxel egyidejű alkalmazásának nem volt egyértelmű hatása a trasztuzumab farmakokinetikájára.

Az M77004 vizsgálatból (amelyben HER2-pozitív metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő nőket egyidejűleg trasztuzumabbal, paklitaxellel és doxorubicinnel kezelték) származó a trasztuzumabra vonatkozó farmakokinetikai adatokat összehasonlítva azokból a vizsgálatokból származó farmakokinetikai adataival, amelyekben a trasztuzumabot monoterápiaként (H0649g) vagy antraciklinnel plusz ciklofoszfamiddal vagy paklitaxellel (H0648g vizsgálat) kombinálva adták, azt mutatják, hogy a doxorubicin és a paklitaxel nem befolyásolta a trasztuzumab farmakokinetikáját. A H4613g/GO01305 vizsgálatból származó farmakokinetikai adatok arra utaltak, hogy a karboplatin nem befolyásolta a trasztuzumab farmakokinetikáját.

Az egyidejűleg alkalmazott anasztrozol nem befolyásolta a trasztuzumab farmakokinetikáját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás

A fogamzóképes nőknek a Phesgo-kezelés alatt és a kezelés utolsó dózist követően még 7 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

Terhesség

Állatkísérletekben a pertuzumab reprodukív toxicitást mutatott. Csak korlátozott számú adat áll rendelkezésre a pertuzumab terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan.

Állatkísérletekből nem ismert, hogy a trasztuzumab hatással van-e a reprodukív kapacitásra (lásd 5.3 pont). Azonban a forgalomba hozatalt követően oligohydramnióval társuló, magzati renális fejlődési rendellenességek és/vagy funkciókárosodás eseteit jelentették trasztuzumab-kezelésben részesülő terhes nőknél, melyek közül néhány a magzat halálos pulmonális hypoplasiáját eredményezte.

A fent említett állatkísérletek és a forgalomba hozatal utáni adatok alapján, a Phesgo terhes nőknél történő alkalmazását kerülni kell, hacsak az anyára vonatkozó várható előny meghaladja a magzatra gyakorolt lehetséges kockázatot. A teherbe eső nőket tájékoztatni kell a magzatot érintő károsodás lehetőségéről. Ha egy terhes nő Phesgo-kezelésben részesül, vagy egy beteg a Phesgo-kezelés ideje alatt vagy a Phesgo-kezelés utolsó dózisének beadása utáni 7 hónapon belül teherbe esik, ajánlott hogy egy multidiszciplináris orvosi csoport szoros megfigyelés alatt tartsa.

Szoptatás

Mivel a humán IgG kiválasztódik a humán anyatejbe, és a potenciális felszívódás valamint a csecsemőre vonatkozó veszély nem ismert, ezért a nőknek nem szabad szoptatniuk a Phesgo-kezelés ideje alatt és az utolsó dózist követő 7 hónap során.

Termékenység

Pertuzumab

A pertuzumab termékenységre kifejtett hatását vizsgáló specifikus állatkísérleteket nem végeztek. A pertuzumabbal makákókkal végzett ismételt dózisu, legfeljebb 6 hónapig tartó toxicitási vizsgálatokban nem észlelték a hím és női reprodukív szervek károsodását (lásd 5.3 pont).

Trasztuzumab

A trasztuzumabbal nőstény makákókkal végzett reprodukív vizsgálatokban nem találtak bizonyítékot a termékenység károsodására (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Phesgo csak kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.8 pont). Azok a betegek, akik injekív reakívokat vagy szédülést tapasztalnak (lásd 4.4 pont), a tünetek mérséklődéséig ne vezessenek és ne kezeljenek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Phesgo-val vagy trasztuzumabbal és kemoterápiával kombinált intravénásan beadott pertuzumabbal kezelt betegeknél a leggyakrabban ($\geq 30\%$) jelentett mellékhatások az alopecia, a hasmenés, a hányinger, az anémia, az asthenia és az arthralgia voltak.

A Phesgo-val vagy trasztuzumabbal kombinált intravénásan beadott pertuzumabbal kezelt betegeknél jelentett leggyakoribb, súlyos nemkívánatos események ($\geq 1\%$) a lázas neutropenia, a szívélgtelenség, a pyrexia, a neutropenia, a neutropéniás szepszis, a neutrofilszám csökkenése és a pneumonia voltak.

A Phesgo biztonságossági profilja összességében konzisztens volt a trasztuzumabbal kombinált intravénásan beadott pertuzumab biztonsági profiljával, a gyógyszer mellékhatások kiegészültek az injekív beadásának helyén fellépő reakívval (15,3% vs. 0,4%).

A pivotális FEDERICA vizsgálatában a súlyos nemkívánatos események egyenlően oszlottak meg a Phesgo-kezelésben részesülő kar, illetve az intravénás pertuzumabot trasztuzumabbal kombinációban kapó kar között. A következő mellékhatásokról nagyobb gyakorisággal ($\geq 5\%$) számoltak be Phesgo alkalmazásakor, mint intravénás pertuzumab és trasztuzumab kombinációjának alkalmazásakor: alopecia (79% vs. 73%), myalgia (27% vs. 20,6%) és dyspnoe (12,1% vs. 6%).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A trastuzumabbal kombinációban alkalmazott pertuzumab biztonságosságát 3834, HER2-pozitív emlőkarcinómában szenvedő betegnél értékelték a pivotális CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY és FEDERICA vizsgálatokban. Ez általánosságban konzisztens volt a klinikai vizsgálatokban, noha az incidencia és a leggyakoribb mellékhatások attól függően változtak, hogy a pertuzumab-trasztuzumab kombinációt daganatellenes gyógyszerekkel együtt vagy anélkül alkalmazták.

A 2. táblázat első oszlopa azokat a mellékhatásokat tartalmazza, amelyeket a trastuzumabbal és kemoterápiával kombinálva, pertuzumab-kezeléssel összefüggésben jelentettek a lent említett pivotális klinikai vizsgálatokban (n = 3834) és a forgalomba hozatalt követő időszakban. A pertuzumabot trastuzumabbal és kemoterápiával kombinációban alkalmazták, emiatt nehéz megállapítani, hogy fennáll-e ok-okozati összefüggés valamely mellékhatás és egy adott készítmény között. A két utolsó oszlopban azok a mellékhatások szerepelnek, amelyekről a FEDERICA vizsgálat Phesgo-t alkalmazó karjában (n = 243) számoltak be a Phesgo kemoterápiás szerrel együtt történő alkalmazása, valamint monoterápiás alkalmazása esetén.

- CLEOPATRA, amelyben a pertuzumabot trastuzumabbal és docetaxellel kombinációban, metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő betegek kezelésére alkalmazták (n = 453).
- NEOSPHERE (n = 309) és TRYPHAENA (n = 218) vizsgálatok, amelyekben a neoadjuváns kezelésként adott pertuzumabot trastuzumabbal és kemoterápiával kombinációban alkalmazták lokálisan előrehaladott, gyulladásos vagy korai emlőkarcinómában szenvedő betegeknél.
- APHINITY vizsgálat, amelyben az adjuváns kezelésként adott pertuzumabot trastuzumabbal és antraciklin-alapú vagy nem antraciklin-alapú, taxánt tartalmazó kemoterápiával kombinációban alkalmazták korai emlőkarcinómában szenvedő betegeknél (n = 2364).
- FEDERICA, amelyben a Phesgo-t (n = 243) vagy intravénásan beadott pertuzumabot és trastuzumabot (n = 247) alkalmaztak először kemoterápiával kombinációban (a neoadjuváns szakaszban), utána pedig monoterápiában (az adjuváns szakaszban) korai emlőkarcinómában szenvedő betegeknél.

Ezek a mellékhatások a MedDRA szervrendszeri kategóriák (SOC) és az előfordulási gyakoriság szerint kerülnek feltüntetésre:

- Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)
- Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)
- Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)
- Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$)
- Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$)
- Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

**2. táblázat A pivotális klinikai vizsgálatokban[^], ^{^^} és a forgalomba hozatalt követő időszakban†
pertuzumab- és trasztuzumab-kezelésben részesülő betegeknél jelentett
mellékhatások összefoglalása**

	N = 3834 [^]	N = 243 ^{^^}	
	Pertuzumab+trasztuzumab	Phesgo kemoterápiával kombinálva	Phesgo monoterápia
Mellékhatás (MedDRA preferált kifejezés) Szervrendszer	Gyakorisági kategória	Gyakorisági kategória	Gyakorisági kategória
Vérképzőszervi nyirokrendszeri betegségek és tünetek			
Neutropenia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori
Anaemia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori
Lázas neutropenia*	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem ismert
Leukopenia	Nagyon gyakori	Gyakori	Gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			
Bal kamrai diszfunkció**	Gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Szívelégtelenség**	Gyakori	Nem gyakori	Gyakori
Szembetegségek szemészeti tünetek			
Fokozott könnyezés	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
Hasmenés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hányinger	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori
Hányás	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori
Stomatitis	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori
Székrekedés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori
Dyspepsia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori

	N = 3834 [^]	N = 243 ^{^^}	
	Pertuzumab+trasztuzumab	Phesgo kemoterápiával kombinálva	Phesgo monoterápia
Hasi fájdalom	Nagyon gyakori	Gyakori	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
Fáradtság	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori
Nyálkahártya-gyulladás	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nem gyakori
Asthenia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Láz	Nagyon gyakori	Gyakori	Gyakori
Perifériás oedema	Nagyon gyakori	Gyakori	Gyakori
Az injekció beadási helyén fellépő reakció ^{ooo}	Nagyon gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek			
Túlérzékenység ^{*o}	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Gyógyszer-túlérzékenység ^{*o}	Gyakori	Nem gyakori	Nem gyakori
Anafilaxiás reakció ^{*o}	Nem gyakori	Nem ismert	Nem ismert
Citokinfelszabadulási szindróma ^o	Ritka	Nem ismert	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések			
Nasopharyngitis	Nagyon gyakori	Gyakori	Gyakori
Felső légúti fertőzés	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Körömfájdulat	Gyakori	Gyakori	Gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			
Étvágycsökkenés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori
Tumorlízis-szindróma [†]	Ritka	Nem ismert	Nem ismert

	N = 3834 [^]	N = 243 ^{^^}	
	Pertuzumab+trasztuzumab	Phesgo kemoterápiával kombinálva	Phesgo monoterápia
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			
Arthralgia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Myalgia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori
Végtagfájdalom	Nagyon gyakori	Gyakori	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek			
Dysgeusia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori
Fejfájás	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori
Perifériás szenzoros neuropathia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori
Perifériás neuropathia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori
Szédülés	Nagyon gyakori	Gyakori	Gyakori
Paraesthesia	Nagyon gyakori	Gyakori	Gyakori
Pszichiátriai kórképek			
Álmatlanság	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			
Orrvérzés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori
Köhögés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori
Dyspnoe	Nagyon gyakori	Gyakori	Gyakori
Intersticiális tüdőbetegség ^{oo}	Nem gyakori	Nem ismert	Nem ismert

	N = 3834 [^]	N = 243 ^{^^}	
	Pertuzumab+trasztuzumab	Phesgo kemoterápiával kombinálva	Phesgo monoterápia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			
Alopecia	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Nem gyakori
Bőrkiütés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori
Bőrszárazság	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori	Gyakori
Körömelváltozás	Nagyon gyakori	Gyakori	Gyakori
Pruritus	Nagyon gyakori	Gyakori	Gyakori
Érbetegségek és tünetek			
Hőhullám	Nagyon gyakori	Gyakori	Nagyon gyakori

[^] A CLEOPATRA vizsgálat teljes kezelési periódusából (adatzárás időpontja: 2014. február 11., a pertuzumab ciklusok medián száma 24 volt); a NEOSPHERE (a pertuzumab ciklusok medián száma 4 volt, az összes kezelési karon) és a TRYPHAENA (a pertuzumab ciklusok medián száma 3 – 6 volt, az összes kezelési karon) vizsgálatok neoadjuváns kezelési periódusából; az APHINITY (a pertuzumab ciklusok medián száma 18 volt) és a FEDERICA (a Phesgo ciklusok medián száma 18 volt) vizsgálat teljes kezelési periódusából származó összesített adatokat tartalmazza.

^{^^} A FEDERICA vizsgálat teljes kezelési periódusából a Phesgo-ra vonatkozó adatokat ismerteti (a Phesgo ciklusok medián száma 18 volt)

* Halálos kimenetelű mellékhatásokat jelentettek.

** A teljes kezelési periódusra vonatkozóan, mind az öt vizsgálatban (CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY, FEDERICA). A bal kamrai diszfunkció és a pangásos szívelégtelenség előfordulási gyakorisága az egyes vizsgálatokban jelentett MedDRA által preferált szervrendszer szerinti megnevezésnél található.

° Az anafilaxiás reakció, valamint az injekciós/infúziós reakciók fogalmába tartozó, leggyakrabban jelentett kifejezések, amelyek részletesebben bemutatásra kerülnek a Kiválasztott mellékhatások leírása című pontban.

°° Nem számoltak be interstitialis tüdőbetegség eseményről a FEDERICA vizsgálat során, ilyen eseteket azonban megfigyeltek trasztuzumab alkalmazásakor.

°°° Csak a Phesgo-nál figyelték meg (a szubkután alkalmazáshoz kapcsolódó). Az adjuváns szakaszban észlelt nagyobb gyakoriság összefüggésben áll a Phesgo-monoterápia hosszabb ideig tartó alkalmazásával.

† Az iv. pertuzumab és trasztuzumab forgalomba hozatalát követő időszakban jelentett gyógyszer mellékhatások.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Bal kamrai diszfunkció

Phesgo

A pivotális, FEDERICA vizsgálatban a Phesgo-kezelésben részesülő betegeknél az olyan tünetekkel járó szívelégtelenség incidenciája (NYHA III. és IV. osztály), amely során az LVEF 50%-nál alacsonyabb értékre, és a kiindulási LVEF-értékhez képest legalább 10 százalékponttal csökkent, 0,4% volt; ezzel szemben az intravénásan alkalmazott pertuzumab- és trasztuzumab-kezelésben részesülő betegeknél 0% volt a neoadjuváns szakaszban (kemoterápiával kombinált alkalmazás esetén). A tünetekkel járó szívelégtelenséget mutató betegek közül egyik Phesgo-kezelésben részesülő betegnél sem rendeződött az LVEF-érték az adatzárás időpontjában, és egy betegnél a Phesgo-kezelést

leállították a tünetekkel járó szívelégtelenség miatt. Az olyan tünetekkel járó szívelégtelenség incidenciája, amely során az LVEF 50%-nál alacsonyabb értékre, és a kiindulási LVEF-értékhez képest legalább 10 százalékponttal csökkent, hasonló volt az adjuváns szakaszban (a Phesgo önmagában történő alkalmazása esetén) és a követési szakaszban. Olyan tünetmentes vagy enyhe tünetekkel (NYHA II. stádium) járó, az LVEF-érték 50%-nál alacsonyabb értékre történő csökkenését, amely során az LVEF-érték a kiindulási értékhez képest legalább 10 százalékponttal csökkent, (melyet másodlagos LVEF értékkel megerősítettek), a Phesgo-kezelésben részesülő betegeknél nem jelentettek, és az intravénásan alkalmazott pertuzumabbal és trastuzumabbal kezelt betegek 0,4%-ánál jelentettek a neoadjuváns szakasz során (lásd 4.2 és 4.4 pont). Az adjuváns szakasz során egyik vizsgálati karon sem számoltak be az LVEF-érték tünetmentes vagy enyhe tünetekkel (NYHA II. stádium) járó, 50%-nál alacsonyabb értékre történő csökkenéséről, amely során az LVEF-érték a kiindulási értékhez képest legalább 10 százalékponttal csökkent (melyet másodlagos LVEF-értékkel megerősítettek). A követési szakaszban a Phesgo-val kezelt betegek 1,6%-ánál, míg az intravénásan pertuzumabbal és trastuzumabbal kezelt betegek 3,6%-ánál fordult elő ilyen típusú cardialis esemény.

Intravénásan alkalmazott pertuzumab trastuzumabbal és kemoterápiával kombinációban

A pivotális CLEOPATRA vizsgálatban az LVD előfordulása a vizsgálati kezelés során magasabb volt a placebóval kezelt csoportban, mint a pertuzumabbal kezelt csoportban (8,6% illetve 6,6%). A tünetekkel járó LVD incidenciája szintén alacsonyabb volt a pertuzumabbal kezelt csoportban (1,8% a placebóval kezelt csoportban, míg 1,5% a pertuzumabbal kezelt csoportban) (lásd 4.4 pont).

A neoadjuváns NEOSPHERE vizsgálatban, amelyben a betegek 4 ciklus pertuzumabot kaptak neoadjuváns kezelésként, az LVD incidenciája (a teljes kezelési periódusban) magasabb volt a pertuzumab, trastuzumab és docetaxel kezelési csoportban (7,5%), mint a trastuzumab és docetaxel kezelési csoportban (1,9%). A pertuzumab-trastuzumab kezelési csoportban tünetekkel járó LVD egy esetben fordult elő.

A neoadjuváns TRYPHAENA vizsgálatban az LVD előfordulása (a teljes kezelési időszakban) 8,3% volt abban a csoportban, amelynek tagjai pertuzumab plusz trastuzumab és FEC (5-fluorouracil, epirubicin, ciklofoszfamid), majd pertuzumab plusz trastuzumab és docetaxel-kezelésben részesültek; 9,3% volt a FEC-kezelést követően a pertuzumab plusz trastuzumab és docetaxel-kezelésben részesülő csoportban; és 6,6% volt a TCH-val (docetaxel, karboplatin, trastuzumab) kombinált pertuzumab-kezelésben részesülő csoportban. A tünetekkel járó LVD (pangásos szívelégtelenség) előfordulása 1,3% volt a FEC-kezelést követően a pertuzumab plusz trastuzumab és docetaxel-kezelésben részesülő csoportban (kivéve egy beteget, akinél tünetekkel járó LVD jelentkezett az FEC-kezelés alatt, a pertuzumab plusz trastuzumab és docetaxel-kezelést megelőzően), és szintén 1,3% volt a TCH-val kombinált pertuzumab-kezelésben részesülő csoportban. Nem fordult elő tünetekkel járó LVD abban a csoportban, amely pertuzumab plusz trastuzumab és FEC, majd pertuzumab plusz trastuzumab- és docetaxel-kezelésben részesült.

A BERENICE vizsgálat neoadjuváns periódusában a NYHA (New York Heart Association) szerinti osztályozás III/IV. stádiumú tünetekkel járó LVD (pangásos szívelégtelenség a NCI-CTCAE v.4 szerint) incidenciája 1,5% volt abban a csoportban, amelyben a betegek „dose dense” (a standard dózis alkalmazása rövidebb beadási intervallumokkal) doxorubicin és ciklofoszfamid (AC), majd pertuzumab plusz trastuzumab- és paklitaxel-kezelésben részesültek, és nem fordult elő (0%) tünetekkel járó LVD abban a csoportban, amelyben a betegek FEC-kezelést követően pertuzumabot kaptak trastuzumabbal és docetaxellel kombinálva. A tünetmentes LVD előfordulása (csökkent bal kamrai ejekciós frakció a NCI-CTCAE v.4 szerint) 7% volt a „dose dense AC”, majd azt követően pertuzumab plusz trastuzumab és paklitaxel-kezelésben részesülő csoportban és 3,5% volt a FEC-kezelést követő pertuzumab plusz trastuzumab és docetaxel-kezelésben részesülő csoportban.

Az APHINITY vizsgálatban az olyan tünetekkel járó szívelégtelenség (NYHA III. vagy IV. stádium) előfordulási gyakorisága kevesebb mint 1% volt, amely során az LVEF 50%-nál alacsonyabb értékre, és a kiindulási LVEF-értékhez képest legalább 10 százalékponttal csökkent (a pertuzumab-kezelésben részesülő betegek 0,6%-a, illetve a placebokezelésben részesülő betegek 0,3%-a). Adatzáráskor azoknál a betegeknél, akiknél tünetekkel járó szívelégtelenséget tapasztaltak, a pertuzumab-kezelésben

részesülő betegek 46,7%-ánál és a placebóval kezelt betegek 57,1%-ánál rendeződött az LVEF-érték (két egymást követően mért 50% feletti LVEF-érték meghatározás szerint). Az események többségét az antraciklinnel kezelt betegeknek jelentették. Az LVEF-érték olyan tünetmentes vagy enyhe tünetekkel (NYHA II. stádium) járó, 50%-nál alacsonyabb értékre történő csökkenését, amely során az LVEF-érték a kiindulási értékhez képest legalább 10 százalékponttal csökkent, a pertuzumab-kezelésben részesülő betegek 2,7%-ánál és a placebóval kezelt betegek 2,8%-ánál jelentették, akik közül a pertuzumabbal kezelt betegek 79,7%-ánál és a placebóval kezelt betegek 80,6%-ánál rendeződött az LVEF-érték az adatzárás befejezéséig.

Injekciós/infúziós reakciók

Phesgo

A pivotális FEDERICA vizsgálatban injekciós/infúziós reakcióként határoztak meg minden olyan szisztémás reakciót amelyet a Phesgo vagy a trasztuzumabbal kombinált, intravénásan alkalmazott pertuzumab beadását követő 24 órán belül jelentettek (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A Phesgo-val kezelt betegek 0,4%-ánál jelentettek injekciós reakciókat, és az intravénásan alkalmazott pertuzumabbal és trasztuzumabbal kezelt betegek 10,7%-ánál jelentettek infúziós reakciókat a neoadjuváns szakaszban. Az adjuváns szakaszban nem számoltak be injekciós reakcióról a Phesgo-val kezelt betegeknek, míg az intravénás pertuzumabbal és trasztuzumabbal kezelt betegek 1,6%-ánál jelentettek infúziós reakciókat. A legtöbb szisztémás injekciós/infúziós reakció, amely a Phesgo-val vagy az intravénásan beadott pertuzumabbal és trasztuzumabbal kapcsolatos, a hidegázás, a hányinger és a hányás voltak.

Az injekció beadási helyén jelentkező reakciót (minden olyan lokális reakció, amelyet a Phesgo beadását követő 24 órán belül jelentettek) a Phesgo-val kezelt betegek 6,9%-ánál jelentettek a neoadjuváns szakaszban, illetve a betegek 12,9%-ánál jelentettek az adjuváns szakaszban, és mindegyik 1-es illetve 2-es súlyossági fokozatú esemény volt. A legtöbb injekció beadási helyén fellépő reakció a Phesgo alkalmazásakor az injekció beadásának helyén fellépő fájdalom vagy erythema volt.

Intravénásan alkalmazott pertuzumab trasztuzumabbal és kemoterápiával kombinációban

A pivotális vizsgálatokban az alkalmazással kapcsolatos reakcióként határoztak meg minden túlérzékenységgént, anafilaxiás reakcióként, akut infúziós reakcióként vagy citokin felszabadulási szindrómaként jelentett eseményt, mely az infúzió beadása alatt vagy az infúzió beadásának napján lépett fel. A pivotális CLEOPATRA vizsgálatban a pertuzumab első dózisát a trasztuzumab és docetaxel beadása előtti napon adták, hogy meg tudják határozni a pertuzumabbal összefüggő reakciókat. Az első napon, amikor még csak a pertuzumab került beadásra, az infúziós reakciók (melyekből a legtöbb enyhe vagy közepesen súlyos volt) összesített gyakorisága 9,8% volt a placebóval kezelt csoportban és 13,2% a pertuzumabbal kezelt csoportban. A leggyakoribb infúziós reakció ($\geq 1\%$) a pertuzumabbal kezelt csoportban a láz, hidegrázás, fáradtság, fejfájás, asthenia, túlérzékenység és hányás volt.

A második ciklusban, amikor mindegyik gyógyszert ugyanazon a napon adták be, a leggyakoribb infúziós reakció ($\geq 1\%$) a pertuzumabbal kezelt csoportban a fáradékonyság, gyógyszer-túlérzékenység, dysgeusia, túlérzékenység, myalgia és a hányás volt (lásd 4.4 pont).

A neoadjuváns és adjuváns klinikai vizsgálatokban a pertuzumabot ugyanazon a napon adták be, mint a többi vizsgálati készítményt. Infúziós reakciók a betegek 18,6% - 25%-nál fordultak elő a pertuzumab (trasztuzumabbal és kemoterápiával kombinációban) beadásának első napján. Az események típusai és súlyossági fokozatai konzisztensek voltak a CLEOPATRA vizsgálatban megfigyelttel, és a legtöbb reakció enyhe vagy közepes súlyossági fokozatú volt.

Túlérzékenységi reakciók/anafilaxia

Phesgo

A FEDERICA pivotális vizsgálatban a HER2-célzott terápiával összefüggésben jelentett túlérzékenységi/anafilaxiás reakciók összesített gyakorisága 1,2% volt a Phesgo-val kezelt betegeknél versus 0,8% az intravénásan alkalmazott pertuzumabbal és trasztuzumabbal kezelt betegeknél, és ezek között NCI-CTCAE (a Nemzeti Onkológiai Intézet által kidolgozott, nemkívánatos eseményekre vonatkozó egységes terminológiai kritériumok, 4. verzió) szerinti 3-as és 4-es fokozatú reakció nem volt (lásd 4.4 pont). Egy betegnél tapasztaltak túlérzékenységet/anafilaxiás eseményt a Phesgo beadása alatt vagy közvetlenül annak beadása után; az első ciklusban, ami a kezelés leállításához vezetett (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A neoadjuváns szakaszban a Phesgo-val kezelt betegek 0,4%-ánál és az intravénásan pertuzumabbal és trasztuzumabbal kezelt betegek ugyancsak 0,4%-ánál fordult elő a gyógyszerrel szembeni túlérzékenység. Az adjuváns szakaszban a Phesgo-val kezelt betegek 0,4%-ánál fordult elő a gyógyszerrel szembeni túlérzékenység, míg az intravénásan pertuzumabbal és trasztuzumabbal kezelt betegek egyikénél sem fordult elő túlérzékenység vagy a gyógyszerrel szembeni túlérzékenység.

Intravénásan alkalmazott pertuzumab trasztuzumabbal és kemoterápiával kombinációban

A metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő betegekkel végzett pivotális CLEOPATRA vizsgálatban a vizsgálok által jelentett túlérzékenységi/anafilaxiás események összesített gyakorisága a teljes kezelési periódus alatt összesen 9,3% volt a placebóval kezelt csoportban, és 11,3% a pertuzumabbal kezelt csoportban, amelyek közül 2,5%, és 2% volt NCI-CTCAE 3-4-es fokozatú. A placebóval kezelt csoportban összesen 2 betegnél, a pertuzumabbal kezelt csoportban 4 betegnél fordult elő vizsgálok által anafilaxiaként minősített esemény (lásd 4.4 pont).

Összességében a túlérzékenységi reakciók enyhék vagy közepesen súlyosak voltak és a kezelést követően megszűntek. A vizsgálati kezelés módosítása alapján a legtöbb reakciót a docetaxel-infúzió következményeként értékelték.

A neoadjuváns és adjuváns klinikai vizsgálatokban a túlérzékenységgel/anafilaxiával kapcsolatos események konzisztensek voltak a CLEOPATRA vizsgálatban tapasztaltakkal. A NEOSPHERE vizsgálatban a pertuzumabbal és docetaxellel kezelt csoportban két betegnél lépett fel anafilaxia. A TRYPHAENA és az APHINITY vizsgálatban is a túlérzékenység/anafilaxia előfordulásának teljes gyakorisága a pertuzumabbal és TCH-val kezelt csoportban volt a legmagasabb (13,2% és 7,6%, sorrendben), amelyből az események 2,6%-a és 1,3%-a az NCI-CTCAE szerint 3-4-es fokozatú volt.

Lázás neutropenia

Phesgo

A FEDERICA pivotális vizsgálatban a Phesgo-val kezelt betegek 6,6%-ánál, az intravénásan alkalmazott pertuzumabbal és trasztuzumabbal kezelt betegek 5,6%-ánál jelentkezett (3-as vagy 4-es fokozatú) lázas neutropénia a neoadjuváns szakaszban. Nem számoltak be (3-as vagy 4-es fokozatú) lázas neutropénia eseteiről az adjuváns szakaszban.

Az intravénásan alkalmazott pertuzumabot és trasztuzumabot értékelő pivotális vizsgálatokban a (3-as vagy 4-es fokozatú) lázas neutropénia incidenciája magasabb volt az intravénásan alkalmazott pertuzumab és trasztuzumab-kezelésben részesülő ázsiai betegeknél (13%), hasonlóan mint a Phesgo-kezelésben részesülő ázsiai betegeknél, akiknél a lázas neutropenia incidenciája szintén magasabb volt (13,7%) a neoadjuváns szakaszban. Egyik karon sem számoltak be lázas neutropénia (3-as vagy 4-es fokozatú) eseteiről az adjuváns szakaszban.

Intravénás pertuzumab trasztuzumabbal és kemoterápiával kombinációban

A pivotális CLEOPATRA vizsgálatban mindkét kezelési csoportban a betegek többségénél előfordult legalább egy leucopeniás esemény (a pertuzumabbal kezelt csoportban a betegek 63%-ánál, a placebóval kezelt csoportban a betegek 58,3%-ánál), amely döntően neutropenia (lásd 4.4 pont) volt. Lázás neutropenia a pertuzumabbal kezelt csoportban a betegek 13,7%-ánál fordult elő, a placebóval kezelt csoportban a betegek 7,6%-ánál. Mindkét kezelési csoportban a lázas neutropeniában szenvedő betegek aránya a kezelés első ciklusában volt a legnagyobb, majd azt követően folyamatosan csökkent. Mindkét kezelési csoportban a lázas neutropenia incidenciája nagyobb volt az ázsiai betegek körében, más rasszba tartozó, és más földrajzi régiókból származó betegekkel összehasonlítva. Az ázsiai betegek között a lázas neutropenia incidenciája nagyobb volt a pertuzumabbal kezelt csoportban (25,8%), mint a placebóval kezelt csoportban (11,3%).

A NEOSPHERE vizsgálatban a neoadjuváns pertuzumab plusz trasztuzumab és docetaxel-kezelésben részesülő betegek 8,4%-ánál, míg a trasztuzumabbal és docetaxellel kezelt betegek 7,5%-ánál tapasztaltak lázas neutropeniát. A TRYPHAENA vizsgálatban a lázas neutropenia a betegek 17,1%-ánál fordult elő a neoadjuváns pertuzumab plusz TCH kezelés során, és 9,3%-nál a FEC kezelést követően neoadjuváns pertuzumabbal, trasztuzumabbal és docetaxellel kezelt betegeknél. A TRYPHAENA vizsgálatban a lázas neutropenia gyakorisága magasabb volt azoknál a betegeknél, akiket 6 ciklus pertuzumabbal kezeltek, összehasonlítva a 3 ciklus pertuzumab-kezelésben részesülő betegekkkel, az alkalmazott kemoterápiától függetlenül. A CLEOPATRA vizsgálatban tapasztaltakhoz hasonlóan mindkét neoadjuváns vizsgálatban a neutropenia és a lázas neutropenia magasabb incidenciáját figyelték meg az ázsiai betegek körében, mint más betegeknél. A NEOSPHERE vizsgálatban a neoadjuváns pertuzumab, trasztuzumab és docetaxel-kezelésben részesülő ázsiai betegek 8,3%-ánál, míg a neoadjuváns trasztuzumabbal és docetaxellel kezelt ázsiai betegek 4%-ánál tapasztaltak lázas neutropeniát.

Az APHINITY vizsgálatban a lázas neutropenia a pertuzumab-kezelésben részesült betegek 12,1%-ánál és a placebóval kezelt betegek 11,1%-ánál fordult elő. A CLEOPATRA, a TRYPHAENA és a NEOSPHERE vizsgálatokhoz hasonlóan az APHINITY vizsgálatban is magasabb volt a lázas neutropenia incidenciája a pertuzumabbal kezelt ázsiai betegeknél, mint az egyéb rasszoknál (a pertuzumab-kezelésben részesülő betegeknél 15,9% és a placebóval kezelt betegeknél 9,9%).

Hasmenés

Phesgo

A FEDERICA pivotális vizsgálatban a neoadjuváns szakaszban a Phesgo-val kezelt betegek 60,5%-ánál, az intravénásan alkalmazott pertuzumabbal és trasztuzumabbal kezelt betegek 54,8%-ánál jelentettek hasmenést. 3-as súlyossági fokozatú vagy annál súlyosabb hasmenést a Phesgo-val kezelt vizsgálati karon a betegek 6,6%-ánál, az intravénásan alkalmazott pertuzumabbal és trasztuzumabbal kezelt vizsgálati karon a betegek 4%-ánál jelentettek (lásd 4.4 pont).

Az adjuváns szakaszban a Phesgo-val kezelt betegek 17,7%-ánál, míg az intravénásan pertuzumabbal és trasztuzumabbal kezelt betegek 20,6%-ánál fordult elő hasmenés. 3-as súlyossági fokozatú vagy annál súlyosabb hasmenésről a betegek 0%-ánál számoltak be a Phesgo-t kapó karon, míg a betegek 1,2%-ánál számoltak be az intravénásan pertuzumabot és trasztuzumabot kapó karon.

Intravénásan alkalmazott pertuzumab trasztuzumabbal és kemoterápiával kombinációban

A metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő betegeknél végzett, pivotális CLEOPATRA vizsgálatban a hasmenés a pertuzumabbal kezelt betegek 68,4%-ánál, a placebóval kezelt betegek 48,7%-ánál fordult elő (lásd 4.4 pont). A legtöbb esemény enyhe vagy közepesen súlyos fokozatú volt és a kezelés első néhány ciklusában fordult elő. Az NCI-CTCAE 3-4-es fokozatú hasmenés incidenciája 9,3% volt a pertuzumabbal kezelt betegeknél és 5,1% a placebóval kezelt betegeknél. A leghosszabb epizód medián időtartama 18 nap volt a pertuzumabbal kezelt betegeknél és 8 nap volt a

placebóval kezelt betegeknél. A hasmenéssel járó események jól reagáltak a hasmenés ellenes szerek profilaktikus adására.

A NEOSPHERE vizsgálatban a neoadjuváns pertuzumab plusz trasztuzumab és docetaxel-kezelésben részesülő betegek 45,8%-ánál, míg a trasztuzumabbal és docetaxellel kezelt betegek 33,6%-ánál fordult elő hasmenés. A TRYPHAENA vizsgálatban a neoadjuváns pertuzumab plusz TCH kezelés során a betegek 72,3%-ánál fordult elő hasmenés, míg ez az arány a FEC-kezelést követően neoadjuváns pertuzumab plusz trasztuzumab és docetaxel-kezelésben részesülő csoportban 61,4% volt. Mindkét vizsgálatban a legtöbb reakció súlyossága enyhe vagy közepes fokozatú volt.

Az APHINITY vizsgálatban a pertuzumab kezelési karon magasabb (71,2%) volt a hasmenés incidenciája, mint a placebokaron (45,2%). 3-as súlyossági fokozatú vagy annál súlyosabb hasmenést a pertuzumab-karon lévő betegek 9,8%-ánál, míg a placebokaron lévő betegek 3,7%-ánál jelentettek. A jelentett események többségének súlyossága 1-es vagy 2-es fokozatú volt. A hasmenéses esetek legmagasabb incidenciáját (valamennyi súlyossági fokozatra vonatkozóan) a célzott terápia + taxán kemoterápia kezelési periódusban jelentették (a pertuzumab-karon lévő betegek 61,4%-ánál versus a placebóval kezelt betegek 33,8%-ánál). A kemoterápia befejezése után a hasmenés incidenciája sokkal alacsonyabb volt; a pertuzumab-karon lévő betegek 18,1%-a volt érintett szemben a placebokaron lévő betegek 9,2%-ával a kemoterápia utáni célzott terápia időszakában.

Bőrkiütés

Phesgo

A FEDERICA pivotális vizsgálatban a Phesgo-val kezelt betegek 10,7%-ánál, az intravénásan alkalmazott pertuzumabbal és trasztuzumabbal kezelt betegek 15,5%-ánál fordult elő bőrkiütés a neoadjuváns szakaszban. Az adjuváns szakaszban a Phesgo-val kezelt betegek 8,2%-ánál, míg az intravénásan pertuzumabbal és trasztuzumabbal kezelt betegek 8,7%-ánál fordult elő bőrkiütés. A bőrkiütés eseteinek többsége 1-es vagy 2-es súlyossági fokozatú volt.

Intravénásan alkalmazott pertuzumab trasztuzumabbal és kemoterápiával kombinációban

A metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő betegeknél végzett pivotális CLEOPATRA vizsgálatban a bőrkiütés a pertuzumabbal kezelt betegek 51,7%-ánál és a placebóval kezelt betegek 38,9%-ánál fordult elő. A legtöbb esemény 1-es vagy 2-es súlyossági fokozatú volt, az első két ciklusban fordult elő és jól reagált a szokásos kezelésekre, pl. helyi vagy orális acne-ellenes kezelésre.

A NEOSPHERE vizsgálatban a neoadjuváns pertuzumab, trasztuzumab és docetaxel-kezelésben részesülő betegek 40,2%-ánál, míg a trasztuzumabbal és docetaxellel kezelt betegek 29%-ánál fordult elő bőrkiütés. A TRYPHAENA vizsgálatban a betegek 36,8%-ánál fordult elő bőrkiütés a neoadjuváns pertuzumab plusz TCH-kezelés során, míg a FEC-kezelést követően neoadjuváns pertuzumabbal, trasztuzumabbal és docetaxellel kezelt betegek 20%-ánál. A bőrkiütés incidenciája magasabb volt a 6 ciklus pertuzumabbal kezelt betegeknél, mint a 3 ciklus pertuzumab-kezelésben részesülő betegeknél, az alkalmazott kemoterápiától függetlenül.

Az APHINITY vizsgálatban a bőrkiütés a pertuzumab-karon lévő betegek 25,8%-ánál, a placebokaron lévő betegek 20,3%-ánál fordult elő. A bőrkiütés eseteinek többsége 1-es vagy 2-es súlyossági fokozatú volt.

Laboratóriumi eltérések

Phesgo

A pivotális FEDERICA vizsgálatban az NCI-CTCAE v.4 szerinti 3-4-es súlyossági fokozatú neutropénia incidenciája kiegyenlített volt a két kezelési csoportban (13,6% a Phesgo-val kezelt betegeknél és 13,9% az intravénásan alkalmazott pertuzumabbal és trasztuzumabbal kezelt betegeknél) a neoadjuváns szakaszban, és szignifikánsan alacsonyabb volt az adjuváns szakaszban (a Phesgo-val

kezelt betegek 0,8%-ánál, illetve az intravénásan pertuzumabbal és trasztuzumabbal kezelt betegek 0%-ánál fordult elő).

Intravénásan alkalmazott pertuzumab trasztuzumabbal és kemoterápiával kombinációban

A metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő betegeknél végzett pivotális CLEOPATRA vizsgálatban az NCI-CTCAE v.3 szerinti 3-4-es fokozatú neutropénia incidenciája kiegyenlített volt a két kezelési csoportban (86,3% a pertuzumabbal kezelt csoportban és 86,6% a placebóval kezelt csoportban, amelyből a pertuzumab-csoportban 60,7%, a placebocsoportban 64,8% volt a 4-es fokozatú neutropénia).

A NEOSPHERE vizsgálatban az NCI-CTCAE v.3 szerinti 3-4-es fokozatú neutropenia incidenciája 74,5% volt a neoadjuváns pertuzumab, trasztuzumab és docetaxel-kezelésben részesülő betegeknél, míg 84,5% volt a trasztuzumabbal és docetaxellel kezelt betegeknél, beleértve a 4-es fokozatú neutropeniát, melynek gyakorisága 50,9% és 60,2% volt a két csoportban. A TRYPHAENA vizsgálatban az NCI-CTCAE v.3 szerinti 3-4-es fokozatú neutropenia incidenciája 85,3% volt a neoadjuváns pertuzumab + TCH-kezelés során, míg 77% volt a FEC-kezelést követően neoadjuváns pertuzumabbal, trasztuzumabbal és docetaxellel kezelt betegeknél, beleértve a 4-es fokozatú neutropeniát, melynek gyakorisága 66,7% és 59,5% volt a két csoportban.

Az APHINITY vizsgálatban az NCI-CTCAE v.4 szerinti 3-4-es fokozatú neutropenia előfordulási gyakorisága 40,6% volt a pertuzumabbal, trasztuzumabbal és kemoterápiával kezelt betegeknél, míg 39,1% volt a placebóval, trasztuzumabbal és kemoterápiával kezelt betegeknél, beleértve a 4-es súlyossági fokozatú neutropenia előfordulási gyakoriságát, amely 28,3% és 26,5% volt a két csoportban.

Immunogenitás

Mint minden terápiás céllal alkalmazott fehérje esetében, a Phesgo-val kezelt betegeknél is előfordulhat a pertuzumab- illetve trasztuzumab-kezelésre adott immunválasz.

A FEDERICA vizsgálatban az intravénásan alkalmazott pertuzumabbal és trasztuzumabbal kezelt betegeknél a kezelés során kialakuló anti-pertuzumab antitestek megjelenésének incidenciája 10,6% (26/245), míg az anti-trasztuzumab antitestek megjelenésének incidenciája 0,4% (1/245) volt. Azon betegek közül, akiknél az anti-pertuzumab antitestek tesztje pozitív lett, három betegnél mutattak ki neutralizáló anti-pertuzumab antitesteket.

A Phesgo-val kezelt betegeknél a kezelés során kialakuló anti-pertuzumab antitestek megjelenésének incidenciája 12,9% (31/241), az anti-trasztuzumab antitestek megjelenésének incidenciája 2,1% (5/241), míg az anti-vorhialuronidáz-alfa antitestek megjelenésének incidenciája 6,3% (15/238) volt. Ezen betegek közül, két betegnél neutralizáló anti-pertuzumab antitesteket mutattak ki, egy betegnél pedig neutralizáló anti-trasztuzumab antitesteket mutattak ki.

Az anti-pertuzumab, anti-trasztuzumab és az anti-vorhialuronidáz-alfa antitestek kialakulásának klinikai relevanciája a Phesgo-kezelés után ismeretlen.

Az intravénás pertuzumab- és trasztuzumab-kezelésről Phesgo-ra történő (vagy fordított irányú) váltás

Az MO40628 vizsgálatban az intravénásan alkalmazott pertuzumab- és trasztuzumab-kezelés és a szubkután alkalmazott Phesgo-kezelés közötti oda (A vizsgálati kar) és vissza (B vizsgálati kar) irányú váltás biztonságosságát tanulmányozták. A vizsgálat elsődleges célja az volt, hogy felmérjék a betegek preferenciáját a beadási módok tekintetében (a vizsgálati terv részleteit lásd 5.1 pontban).

Az A vizsgálati karba tartozó betegeknél a nemkívánatos események incidenciája az 1–3. ciklusban (intravénás kezelés) 77,5% (62/80 beteg) volt, összehasonlítva a 4–6. ciklussal (szubkután kezelés), amelyben 72,5% (58/80 beteg) volt.

A B vizsgálati karba tartozó betegeknél a nemkívánatos események incidenciája az 1–3. ciklusban (szubkután kezelés) 77,5% (62/80 beteg) volt, összehasonlítva a 4-6. ciklussal (intravénás kezelés), amelyben 63,8% (51/80 beteg) volt, elsősorban azért, mert a Phesgo alkalmazásakor magasabb volt az injekció beadási helyén kialakuló lokális reakciók incidenciája (ezek mindegyike 1. vagy 2. súlyossági fokozatú volt). A váltás előtti (1-3.) ciklusok során a súlyos nemkívánatos események, a 3. fokozatú nemkívánatos események és a nemkívánatos események miatti kezelés abbahagyások aránya alacsony volt (<6%), hasonlóan a váltás utáni (4-6. ciklus) arányhoz.

A vizsgálat során nem számoltak be 4. vagy 5. fokozatú nemkívánatos eseményekről.

Idősek

Összességében a FEDERICA vizsgálatban a Phesgo biztonságosságára vonatkozóan a ≥ 65 és < 65 éves betegek között nem figyeltek meg különbséget.

Azonban az intravénásan adott, trasztuzumabbal kombinált pertuzumabbal végzett, pivotális pertuzumab klinikai vizsgálatokban az étvágycsökkenés, az anaemia, a testtömegcsökkenés, az asthenia, a dysgeusia, a perifériás neuropathia, a hypomagnesaemia és a diarrhoea incidenciája $\geq 5\%$ -kal magasabb volt a ≥ 65 éves betegeknél ($n = 418$) a < 65 éves betegekhez képest ($n = 2926$).

A 75 évesnél idősebb Phesgo-val vagy intravénásan alkalmazott pertuzumabbal és trasztuzumabbal kezelt betegek esetében csak korlátozott mértékben állnak rendelkezésre klinikai vizsgálati adatok. A forgalomba hozatal utáni adatok a trasztuzumabbal kombinált pertuzumab biztonságosságára vonatkozóan ≥ 65 éves és < 65 éves betegek között nem mutattak különbséget.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A legnagyobb vizsgált Phesgo dózis 1200 mg pertuzumab/600 mg trasztuzumab volt. Túlادagolás esetén a beteget szorosan monitorozni kell, figyelni kell a mellékhatásokra utaló jeleket és tüneteket, és szükség esetén megfelelő tüneti kezelést kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, monoklonális antitestek, ATC-kód: L01FY01

Hatásmechanizmus

A Phesgo pertuzumabot és trasztuzumabot tartalmaz, melyek ennek a gyógyszernek a terápiás hatását adják, valamint vorhialuronidáz-alfa enzimet, amelyet szubkután adagolásnál az együtt alkalmazott összetevők diszperziójának és abszorpciójának növelésére alkalmaznak.

A pertuzumab és a trasztuzumab rekombináns humanizált IgG1 monoklonális antitestek, amelyek a humán epidermális növekedési faktor receptor 2-t (HER2) célozzák meg. A két antitest külön HER2 szub-domainekhez kötődik, kompetíció nélkül, a HER2 jeltovábbítás gátlásában kiegészítik egymás működését:

- A pertuzumab specifikusan a humán epidermális növekedési faktor receptor 2 fehérje (HER2) extracelluláris dimerizációs domain-jéhez (szub-domain II) kötődik, és ezáltal megakadályozza a HER2 ligand-függő heterodimerizációját más HER családtagokkal, mint pl. az epidermális növekedési faktor receptor (EGFR), HER3 és HER4. Ennek eredményeképpen a pertuzumab gátolja a ligand által indukált két fő útvonalon való (mitogén-aktivált protein [MAP] kináz és foszfoinozítid 3-kináz [PI3K]) intracelluláris jeltovábbítást. Ezen jeltovábbító útvonalak gátlása a sejtnövekedés megállításához és apoptózishoz vezet.
- A trastuzumab a HER2 fehérje extracelluláris domain-jének IV szub-domainjéhez kötődik, és ezáltal megakadályozza a ligand-független, HER2 mediált proliferációs és túlélési jeleket az olyan humán tumorsejtekben, melyekben a HER2 expressziója fokozott.

Továbbá mindkét hatóanyag fokozza az antitest-függő sejt-mediált citotoxicitást (ADCC). *In vitro* a fokozott HER2-expressziót nem mutató tumorsejtekhez képest a pertuzumab és a trastuzumab ADCC inkább a fokozott HER2-expressziót mutató tumorsejtekben működött.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Ez a fejezet a Phesgo fix dóziséű pertuzumab- és trastuzumab-kombinációjával és a trastuzumabbal kombinált, intravénásan alkalmazott pertuzumab klinikai tapasztalatait mutatja be fokozott HER2-expressziót mutató korai és metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő betegeknél.

Klinikai tapasztalatok a Phesgo-val HER2-pozitív korai emlőkarcinómában szenvedő betegeknél

A Phesgo klinikai tapasztalatai a fokozott HER2-expressziót mutató korai emlőkarcinómában szenvedő betegekkel végzett III. fázisú (FEDERICA WO40324) és II. fázisú (PHRANCESCA MO40628) klinikai vizsgálatokból származnak. A fokozott HER2-expressziót központi laborban állapították meg; definíció szerint HER2-pozitívnak minősül a 3+ intenzitású immunhisztokémiai (IHC) eredmény vagy ≥ 2 amplifikációs arányú ISH (in situ hibridizáció) módszerrel mérve.

FEDERICA (WO40324)

A FEDERICA egy nyílt elrendezésű, multicentrikus, randomizált vizsgálat volt, melyet 500, operábilis vagy lokálisan előrehaladott (beleértve a gyulladásos eseteket) korai emlőkarcinómában szenvedő, HER2-pozitív betegeknél végeztek, akiknek tumormérete > 2 cm volt vagy nyirokcsomó pozitívak voltak az adjuváns és neoadjuváns kezelés során. A betegeket randomizálták, 8 cikluson keresztül neoadjuváns kemoterápiát kaptak, és egyidejűleg az 5–8. ciklusokban 4 ciklus Phesgo- vagy 4 ciklus intravénásan alkalmazott pertuzumab- és trastuzumab-kezelésben is részesültek. A vizsgálok a következő két neoadjuváns kemoterápia egyikét választották az egyes betegek számára:

- 4 ciklus doxorubicin (60 mg/m^2) és ciklofoszfamid (600 mg/m^2) 2 hetente, melyet 12 héten keresztül hetente paklitaxel-kezelés (80 mg/m^2) követett,
- 4 ciklus doxorubicin (60 mg/m^2) és ciklofoszfamid (600 mg/m^2) 3 hetente, melyet 4 ciklus docetaxel követett 3 hetente (75 mg/m^2 az első ciklusban, majd 100 mg/m^2 a rákövetkező ciklusokban, a vizsgálok döntése szerint).

Az operáció után a betegeknél további 14 cikluson keresztül folytatták a műtét előtt elkezdett kezelést a Phesgo-val vagy az intravénásan alkalmazott pertuzumabbal és trastuzumabbal, így befejezve a 18 ciklusból álló, HER2 célzott terápiát. A betegek továbbá adjuváns sugárkezelést és endokrin terápiát is kaptak, a helyi gyakorlat szerint. Az adjuváns időszakban a vizsgálok döntése szerint lehetséges volt az intravénásan alkalmazott trastuzumab helyettesítése szubkután alkalmazott trastuzumabbal. A HER2 célzott terápiát 3 hetente adták, a 3. táblázatnak megfelelően, az alábbiak szerint:

3. táblázat: A Phesgo, az intravénásan alkalmazott pertuzumab, az intravénásan alkalmazott trasztuzumab és a szubkután alkalmazott trasztuzumab adagolása

Gyógyszer	Beadás	Dózis	
		Telítő	Fenntartó
Phesgo	Szubkután injekció	1200 mg/600 mg	600 mg/600 mg
Pertuzumab	Intravénás infúzió	840 mg	420 mg
Trasztuzumab	Intravénás infúzió	8 mg/ttkg	6 mg/ttkg
Trasztuzumab	Szubkután injekció	600 mg	

A FEDERICA klinikai vizsgálat célja az volt, hogy bemutassa, a Phesgo-ban alkalmazott pertuzumab 7. ciklusban mért pertuzumab C_{trough} értéke (vagyis a 8. ciklus dózis előtti koncentrációja) nem alacsonyabb az intravénásan alkalmazott pertuzumabhoz képest (elsődleges végpont). Az elsődleges elemzés időpontjában kulcsfontosságú másodlagos végpontként szerepelt a Phesgo-ban alkalmazott trasztuzumab 7. ciklusban mért szérumban trasztuzumab C_{trough} értéke az intravénásan alkalmazott trasztuzumabhoz képest, a hatásosság (a helyi mintából értékelt teljes patológiai komplett remisszió alapján [tpCR]) és a biztonságosság. Egyéb másodlagos végpontok voltak a hosszú távú biztonságosság, valamint a klinikai kimenetek (invazív betegségmentes túlélés [iDFS] és teljes túlélés [OS]). A két kezelési kar közötti demográfiai adatok jól kiegyenlítettek voltak, és a vizsgálatban kezelt betegek medián életkora 51 év volt. A betegek többségének hormonreceptor-pozitív betegsége (61,2%) és nyirokcsomó-pozitív betegsége (57,6%) volt, és az európai rasszba tartoztak (65,8%).

A Phesgo-ban alkalmazott pertuzumab és trasztuzumab expozíció non-inferioritását lásd az 5.2 pontban. A biztonságossági profilt lásd a 4.8 pontban.

A tpCR (helyi mintából értékelt) másodlagos hatásossági végpont elemzését, melyet úgy definiáltak, mint az invazív betegség hiánya a mellben és a hónaljban, (ypT0/is, ypN0) a 4. táblázat mutatja. A 4. táblázat ismerteti az iDFS és az OS végső elemzésének a 2023. június 2-án lezárt adatokon alapuló eredményeit is, 51 hónapos medián követési idő mellett.

4. táblázat: A hatásosság összefoglalása

	Phesgo (n = 248)	Intravénásan beadott pertuzumab + trasztuzumab (n = 252)
Teljes patológiai komplett remisszió (tpCR)		
n	248	252
tpCR (ypT0/is, ypN0)	148 (59,7 %)	150 (59,5 %)
95%-os CI ¹	(53,28–65,84)	(53,18–65,64)
Invazív betegségmentes túlélés (iDFS)		
n	234	239
Eseményt mutató betegek száma (%)	26 (11,1%)	23 (9,6%)
Nem stratifikált relatív hazard (95%-os CI)	1,13 (0,64–1,97)	
Teljes túlélés (OS)		
n	248	252
Eseményt mutató betegek száma (%)	14 (5,6%)	12 (4,8%)
Kockázatarány ² (95%-os CI)	1,26 (0,58–2,72)	

¹ Konfidenciaintervallum egy binomiális mintára, Pearson-Clopper módszerrel meghatározva

² Az elemzést a központi hormonreceptor-státusz, a klinikai stádium és a kemoterápia típusa szerint stratifikálták

PHRANCESCA (MO40628)

Az MO40628 vizsgálatban az intravénásan alkalmazott pertuzumab- és trastuzumab-kezelés és a szubkután alkalmazott Phesgo-kezelés közötti oda-vissza irányú váltás biztonságosságát tanulmányozták (lásd 4.8 pont). A vizsgálat elsődleges célja az volt, hogy felmérjék a betegek preferenciáját a beadási módok (intravénás vagy szubkután) tekintetében (a betegek 85%-a a szubkután, 13,8%-a az intravénás beadási módot preferálta és 1,2%-uknak nem volt preferenciája). Összesen 160 beteget vontak be ebbe a 2 karú, kereszttezett elrendezésű vizsgálatba; 80 beteget az A vizsgálati karra randomizáltak (3 ciklus intravénásan alkalmazott pertuzumab- és trastuzumab-kezelés, melyet 3 ciklus Phesgo-kezelés követett), 80 beteget pedig a B vizsgálati karra randomizáltak (3 ciklus Phesgo-kezelés, melyet 3 ciklus intravénásan alkalmazott pertuzumab- és trastuzumab-kezelés követett). Az elsődleges elemzéskor az adjuváns pertuzumab és trastuzumab medián expozíciója (iv. és sc. beadást egyaránt figyelembe véve) 11 ciklus volt (tartomány: 6-15).

Klinikai tapasztalatok a trastuzumabbal kombinált intravénásan beadott pertuzumab alkalmazásakor HER2-pozitív emlőkarcinómában szenvedő betegeknél

A trastuzumabbal kombinációban alkalmazott, intravénásan beadott pertuzumabra vonatkozó klinikai tapasztalatok két, korai emlőkarcinómában szenvedő betegekkel végzett, randomizált, neoadjuváns, II. fázisú vizsgálatból (ezek közül egy kontrolllos), egy nem randomizált, neoadjuváns, II. fázisú, egy randomizált, adjuváns, III. fázisú, és metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő betegeknél végzett, randomizált III. fázisú és egy egykarú, II. fázisú vizsgálatokból származnak. A fokozott HER2-expressziót központi laborban állapították meg; HER2-pozitívnak minősül a 3+ intenzitású immunhisztokémiai (IHC) eredmény vagy ≥ 2 amplifikációs arányú ISH (in situ hibridizáció) módszerrel mérve.

Korai emlőkarcinóma

Neoadjuváns kezelés

Neoadjuváns kezelésben a lokálisan előrehaladott és gyulladásos emlőkarcinóma a hormon-receptor státusztól függetlenül magas kockázatnak minősül. Korai stádiumú emlőkarcinómában a tumor méretet, gradinget, hormon-receptor státuszt és a nyirokcsomó metasztázisokat kell figyelembe venni a kockázatértékelés során.

Az emlőkarcinóma neoadjuváns kezelésének indikációja azon alapul, hogy a teljes szövettani válaszarány emelkedése igazolható és tendencia mutatkozik a betegségmentes túlélés (DFS) emelkedésében, ugyanakkor nem állapítható meg, illetve nem mérhető pontosan az előny az olyan hosszú távú kimenetek vonatkozásában, mint a teljes túlélés (OS) vagy a betegségmentes túlélés (DFS).

NEOSPHERE (WO20697)

A NEOSPHERE egy II. fázisú, multicentrikus, multinacionális, randomizált, kontrolllos pertuzumab-vizsgálat, amelyben 417 olyan újonnan diagnosztizált, korai, gyulladásos vagy lokálisan előrehaladott HER2-pozitív emlőkarcinómában (T2-4d; primer tumor átmérője > 2 cm) szenvedő felnőtt nő vett részt, akik korábban nem kaptak trastuzumab-kezelést, kemoterápiát vagy sugárkezelést. A vizsgálatból kizárták a metasztázisos betegségben, mindkét oldali emlőkarcinómában, klinikailag jelentős kardiális kockázatot mutató betegeket (lásd 4.4 pont), vagy akinél az LVEF értéke 55%-nál alacsonyabb volt. A betegek többsége 65 évesnél fiatalabb volt.

A műtét előtt a betegek randomizációt követően az alábbi neoadjuváns kezelések közül az egyiket kapták, 4 cikluson keresztül:

- Trasztuzumab plusz docetaxel
- Pertuzumab plusz trastuzumab és docetaxel
- Pertuzumab plusz trastuzumab

- Pertuzumab plusz docetaxel

A randomizációt az emlőkarcinóma típusa (operábilis, lokálisan előrehaladott vagy gyulladásos) és az ösztrogén receptor (ER) vagy progeszteron (PgR) pozitivitás szerint stratifikálták.

A pertuzumabot intravénásan adták, kezdő dózisa 840 mg volt, majd háromhetente 420 mg-ot adtak. A trastuzumabot intravénásan adták, kezdő dózisa 8 mg/ttkg volt, majd háromhetente 6 mg/ttkg-ot adtak. A docetaxelt intravénásan adták, kezdő dózisa 75 mg/m² volt, majd háromhetente 75 mg/m²-t vagy 100 mg/m²-t (ha tolerálható volt) adtak. A műtét után minden beteg kapott 3 ciklus 5-fluorouracil- (600 mg/m²), epirubicin- (90 mg/m²), ciklofoszfamid- (600 mg/m²) (FEC) kezelést, amelyet intravénásan háromhetente adtak, valamint háromhetente intravénásan adagolt trastuzumabot az egy éves kezelés befejezéséig. Azok a betegek, akik a műtét előtt csak pertuzumab plusz trastuzumab-kezelésben részesültek, a műtét után mind FEC, mind docetaxel-kezelést is kaptak.

A vizsgálat elsődleges végpontja az emlőben észlelt patológiai teljes válaszarány (pCR) volt (ypT0/is). Másodlagos hatásossági végpont volt a klinikai válaszarány, az emlőmegtartó műtét aránya (csak a T2-3 daganatoknál), a betegségmentes túlélés (DFS) és a progressziómentes túlélés (PFS). Ezen túlmenően a vizsgált pCR arányok közé tartozott a nyirokcsomó státusz (ypT0/isN0 és ypT0N0) is.

A demográfiai tulajdonságok jól kiegyensúlyozottak voltak (medián életkor 49-50 év, a többség fehér bőrű [71%] volt), és az összes beteg nő volt. Összesen a betegek 7%-ának volt gyulladásos, 32%-ának lokálisan előrehaladott és 61%-ának operábilis emlőkarcinómája. Mindegyik kezelési csoportban a betegek kb. felének volt hormonreceptor-pozitív betegsége (igazolt ER pozitivitás és/vagy PgR pozitivitás).

A hatásossági eredményeket az 5. táblázat mutatja. A pertuzumab plusz trastuzumab és docetaxel-kezelésben részesülő betegeknél a pCR arány (ypT0/is) statisztikailag szignifikáns javulását észlelték, a trastuzumab és docetaxel-kezelésben részesülő betegekhez képest (45,8% vs. 29%, p-érték = 0,0141). Az eredmények konzisztensek voltak, függetlenül a pCR definíciójától. A pCR arányban megmutatkozó különbség valószínűleg megnyilvánul a betegség hosszútávú kimenetelében észlelhető klinikailag jelentős különbségben, amelyet a PFS (relatív hazard HR 0,69; 95%-os CI 0,34–1,40) és DFS adatokban (HR = 0,60; 95%-os CI 0,28–1,27) mutatkozó pozitív tendenciák is alátámasztanak.

A pCR arányok, valamint a pertuzumab előnyének mértéke (pertuzumab plusz trastuzumab és docetaxel szemben a trastuzumabbal és docetaxellel kezelt betegekkel) alacsonyabb volt a betegek azon alcsoportjában, akiknek tumora hormonreceptor-pozitív volt (6%-os különbség az emlő pCR-ban), szemben a hormonreceptor-negatív tumoros betegekkel (26,4%-os különbség az emlő pCR-ban). Az operábilis és lokálisan előrehaladott betegségben szenvedő betegeket összehasonlítva a pCR arányok hasonlóak voltak. Túl kevés gyulladásos emlőkarcinómában szenvedő beteg volt bevonva ahhoz, hogy határozott következtetéseket lehessen levonni, de a pCR arány magasabb volt a pertuzumab plusz trastuzumab és docetaxel-kezelésben részesülő betegeknél.

TRYPHAENA (BO22280)

A TRYPHAENA egy multicentrikus, randomizált, II. fázisú klinikai vizsgálat, amelyben 225 olyan HER2-pozitív, lokálisan előrehaladott, operábilis vagy gyulladásos (T2-4d; primer tumor átmérője > 2cm) emlőkarcinómában szenvedő felnőtt nő vett részt, akik előzetesen nem kaptak trastuzumabot, kemoterápiát vagy sugárkezelést. A vizsgálatból kizárták a metasztázissal rendelkező, mindkét oldali emlőkarcinómában, klinikailag jelentős kardiális kockázatot mutató betegeket (lásd 4.4 pont) vagy akinél az LVEF értéke 55%-nál alacsonyabb volt. A betegek többsége 65 évesnél fiatalabb volt. Műtét előtt a betegek randomizációt követően az alábbi három neoadjuváns kezelés közül az egyiket kapták:

- 3 ciklus FEC-kezelés, majd 3 ciklus docetaxel-kezelés, mindkettő egyidejűleg pertuzumabbal és trastuzumabbal kombinálva
- 3 ciklus FEC-kezelés önmagában, majd 3 ciklus docetaxel-kezelés, egyidejűleg trastuzumabbal és pertuzumabbal kombinálva

- 6 ciklus TCH-kezelés pertuzumabbal kombinálva

A randomizációt az emlőkarcinóma típusa (operábilis, lokálisan előrehaladott vagy gyulladós) és az ER és/vagy PgR pozitivitás szerint stratifikálták.

A pertuzumabot intravénásan adták, kezdő dózisa 840 mg volt, majd háromhetente 420 mg-ot adtak. A trastuzumabot intravénásan adták, kezdő dózisa 8 mg/ttkg volt, majd háromhetente 6 mg/ttkg-ot adtak. A FEC-kezelést (5-fluorouracil [500 mg/m²], epirubicin [100 mg/m²], ciklofoszfamid [600 mg/m²]) intravénásan, háromhetente adták 3 cikluson keresztül. A docetaxelt intravénásan adták, kezdő dózisa 75 mg/m² volt háromhetente, majd amennyiben a kezdő dózist a beteg jól tolerálta, a vizsgáló belátása szerint a dózist 100 mg/m²-re emelhette. Azonban a TCH-val kombinált pertuzumab-kezelésben részesülő betegcsoportban a docetaxelt intravénásan, 75 mg/m² dózisban adták (a dózis emelése nem volt engedélyezett), valamint háromhetente karboplatint (AUC 6) adták intravénásan. A műtét után minden beteg trastuzumabot kapott az egy éves kezelés befejezéséig.

Ennek a vizsgálatnak az elsődleges végpontja a vizsgálat neoadjuváns kezelési periódusa alatt megfigyelt kardiális biztonságosság volt. Másodlagos hatásossági végpontok voltak a pCR arány az emlőben (ypT0/is), a DFS, a PFS és az OS.

A demográfiai tulajdonságok a karok között jól kiegyensúlyozottak voltak (medián életkor 49-50 év, a többség fehér bőrű rasszba tartozott [77%]) és az összes beteg nő volt. Összesen a betegek 6%-ának volt gyulladós, 25%-ának lokálisan előrehaladott és 69%-ának operábilis emlőkarcinómája. Mindegyik kezelési csoportban a betegek kb. felének volt ER pozitív és/vagy PgR pozitív betegsége.

Mindhárom kezelési karon magas pCR arányokat észleltek (lásd 5. táblázat) összehasonlítva a pertuzumabot nem tartalmazó hasonló kezelési protokollok publikált adataival. Az eredmények konzisztensek voltak függetlenül az alkalmazott pCR definíciótól. A pCR arányok alacsonyabbak voltak a betegek azon alcsoportjában, akiknek hormonreceptor-pozitív tumora volt (tartomány: 46,2%–50%), szemben a hormonreceptor-negatív tumoros betegekkel (tartomány: 65%–83,8%).

Az operábilis és lokálisan előrehaladott betegségben szenvedő betegek pCR arányai hasonlóak voltak. Túl kevés gyulladós emlőkarcinómában szenvedő beteg volt bevonva ahhoz, hogy határozott következtetéseket lehessen levonni.

5. táblázat NEOSPHERE (WO20697) és TRYPHAENA (BO22280): Hatásossági adatok összefoglalása (a beválasztás szerinti populáció)

Paraméter	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
	Trasztuzumab + Docetaxel N=107	Pertuzumab + Trasztuzumab + Docetaxel N=107	Pertuzumab + Trasztuzumab N=107	Pertuzumab + Docetaxel N=96	Pertuzumab + Trasztuzumab + Docetaxel N=73	FEC → Pertuzumab + Trasztuzumab + Docetaxel N=75	Pertuzumab + TCH N=77
pCR arány az emlőben (ypT0/is) n (%) [95%-os CI] ¹	31 (29%) [20,6–38,5]	49 (45,8%) [36,1–55,7]	18 (16,8%) [10,3–25,3]	23 (24%) [15,8–33,7]	45 (61,6%) [49,5–72,8]	43 (57,3%) [45,4–68,7]	51 (66,2%) [54,6–76,6]
pCR arányok különbsége ² [95%-os CI] ³		+16,8 % [3,5–30,1]	–12,2 % [–23,8-tól –0,5-ig]	–21,8 % [–35,1-tól –8,5-ig]	NA	NA	NA
p-érték (CMH-próba Simes korrekcióval) ⁴		0,0141 (vs. trasztuzumab + docetaxel)	0,0198 (vs. trasztuzumab + docetaxel)	0,0030 (vs. pertuzumab + trasztuzumab + docetaxel)	NA	NA	NA
pCR arány az emlőben és a nyirokcsomóban (ypT0/is N0) n (%) [95%-os 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%-os CI]	13 (12,1%) [6,6–19,9]	35 (32,7%) [24–42,5]	6 (5,6%) [2,1–11,8]	13 (13,2%) [7,4–22]	37 (50,7%) [38,7–62,6]	34 (45,3%) [33,8–57,3]	40 (51,9%) [40,3–63,5]
Klinikai válasz 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, ciklofoszfamid; TCH: docetaxel, karboplatin és trasztuzumab, CMH: Cochran–Mantel–Haenszel

1. 95%-os CI egy binomiális mintára, Pearson-Clopper módszerrel meghatározva

2. A pertuzumab+trasztuzumab+docetaxel és a pertuzumab+trasztuzumab-kezelés összehasonlítása a trasztuzumab+docetaxel-kezeléssel, míg a pertuzumab +docetaxel-kezelés összehasonlítása a pertuzumab+trasztuzumab+docetaxel-kezeléssel.
3. Hozzávetőleg 95%-os CI a két válaszarány különbségére vonatkozóan, Hauck-Anderson módszerrel meghatározva.
4. p-érték a Cochran-Mantel-Haenszel próbából, Simes multiplicitás korrekcióval.
5. A klinikai válasz azokat a betegeket reprezentálja, akiknél a neoadjuváns periódus alatt (az elsődleges emlőlézióban) a legjobb CR vagy PR észlelhető.

BERENICE (WO29217)

A BERENICE vizsgálat egy nem randomizált, nyílt elrendezésű, multicentrikus, multinacionális, II. fázisú vizsgálat, amelyet 401, HER2-pozitív, lokálisan előrehaladott, gyulladásos vagy korai stádiumú emlőrákban szenvedő beteg (primer tumorméret > 2 cm vagy nyirokcsomó-pozitív betegség) bevonásával végeztek.

A BERENICE vizsgálatban két párhuzamos betegcsoport volt. Azok a betegek, akiket alkalmasnak ítélték a trasztuzumab plusz antraciklin/taxán-bázisú neoadjuváns kemoterápiára, a műtétet megelőzően az alábbi két kezelési rend valamelyikének megfelelő kezelésben részesültek:

- A kohorsz: 4 ciklus, kéthetente alkalmazott „dose dense (sűrű dózisú)” doxorubicin és ciklofoszfamid, amelyet 4 ciklus pertuzumab követett trasztuzumabbal és paklitaxellel kombinációban.
- B kohorsz: 4 ciklus FEC, amelyet 4 ciklus pertuzumab követett trasztuzumabbal és docetaxellel kombinációban.

A műtétet követően minden beteg pertuzumabot és trasztuzumabot kapott 3 hetente, intravénásan az összesen 1 évig tartó kezelés befejezéséig.

A BERENICE vizsgálat elsődleges végpontja a neoadjuváns kezelési időszak alatti cardialis biztonságosság volt. A cardialis biztonságosság elsődleges végpontja, pl.: a NYHA szerinti III/IV. stádiumú LVD és LVEF csökkenés, megegyezett a neoadjuváns kezelési szakaszban tapasztalt korábbi adatokkal (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Adjuváns kezelés

Az adjuváns kezelésnél, az APHINITY vizsgálatból származó adatok alapján, azokat a HER2-pozitív, korai emlőkarcinómás betegeket határozták meg magas kiújulási kockázatú betegekként, akiknek nyirokcsomó-pozitív vagy hormonreceptor-negatív betegségük van.

APHINITY (BO25126)

Az APHINITY egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálat, amelyet 4804 HER2-pozitív, korai emlőkarcinómában szenvedő betegnél végeztek, akiknek a primer tumorát sebészeti úton eltávolították a randomizáció előtt. A betegeket ezután randomizálták pertuzumab- vagy placebokra, adjuváns trasztuzumab-kezeléssel és kemoterápiával kombinálva. A vizsgálók az alábbi antraciklin-alapú vagy nem antraciklin-alapú kemoterápiás kezelési protollok egyikét választották az egyes betegeknél:

- 3 vagy 4 ciklus FEC vagy 5-fluorouracil, doxorubicin és ciklofoszfamid (FAC), amelyet 3 vagy 4 ciklus docetaxel vagy 12 ciklus hetente alkalmazott paklitaxel követett
- 4 ciklus AC vagy epirubicin és ciklofoszfamid (EC), amelyet 3 vagy 4 ciklus docetaxel vagy 12 ciklus hetente alkalmazott paklitaxel követett
- 6 ciklus docetaxel karboplatinval kombinációban

A pertuzumabot és a trasztuzumabot intravénásan alkalmazták (lásd 4.2 pont) az első taxántartalmú ciklus 1. napjától háromhetente, összesen 52 héten keresztül (legfeljebb 18 ciklus) vagy a betegség kiújulásáig, vagy a beleegyezés visszavonásáig, vagy kezelhetetlen toxicitás fellépéséig. Az

5-fluorouracil, az epirubicin, a doxorubicin, a ciklofoszfamid, a docetaxel, a paklitaxel és a karboplatin esetében a standard dózisokat alkalmazták. A kemoterápia befejezése után a betegek sugárkezelést és/vagy hormonterápiát kaptak a helyi klinikai gyakorlat szerint.

A vizsgálat elsődleges végpontja az invazívbetegség-mentes túlélés (IDFS) volt, amelyet a randomizációtól az emlőrák azonos oldali lokális vagy regionális invazív kiújulásáig, távoli kiújulásáig, illetve a kontralaterális invazív emlőrák megjelenéséig, vagy bármely okból történő elhalálozásig eltelt időben határoztak meg. A másodlagos hatásossági végpontok az IDFS, beleértve a második primer nem emlődaganat megjelenését, a teljes túlélés (OS), a betegségmentes túlélés (DFS), a kiújulásmentes időszak (RFI) és a távoli kiújulásmentes időszak (DRFI) voltak.

A demográfiai adatok jól kiegyensúlyozottak voltak a két kezelési kar között. A medián életkor 51 év volt, és a betegek több mint 99%-a nő volt. A betegek többségének nyirokcsomó-pozitív (63%) és/vagy hormonreceptor-pozitív betegsége volt (64%), és a fehérbőrű rasszba tartozott (71%).

A 45,4 hónapig tartó (medián érték) követés után az APHINITY vizsgálat a kiújulás vagy a halálozás kockázatának 19%-os csökkenését (HR = 0,81; 95%-os CI: 0,66–1,00, p-érték: 0,0446) mutatta ki azoknál a betegeknél, akiket a pertuzumab-karra randomizáltak összehasonlítva a placebokarra randomizált betegekkal.

Az APHINITY vizsgálat hatásossági eredményeit a 6. áblázat és az 1. ábra mutatja be.

6. táblázat Összesített hatásossági adatok: beválasztás szerinti (ITT) populáció

	Pertuzumab + trasztuzumab + kemoterápia N = 2400	Placebo + trasztuzumab + kemoterápia N = 2404
Elsődleges végpont		
Invazívbetegség-mentes túlélés (IDFS)		
Eseményt mutató betegek száma (%)	171 (7,1%)	210 (8,7%)
HR [95%-os CI]	0,81 [0,66–1,00]	
p-érték (log-rank teszt, stratifikált ¹)	0,0446	
3 éves eseménymentes arány ² [95%-os CI]	94,1 [93,1–95]	93,2 [92,2–94,3]
Másodlagos végpontok¹		
IDFS, beleértve a második primer nem emlődaganat megjelenését is		
Eseményt mutató betegek száma (%)	189 (7,9%)	230 (9,6%)
HR [95%-os CI]	0,82 [0,68–0,99]	
p-érték (log-rank teszt, stratifikált ¹)	0,0430	
3 éves eseménymentes arány ² [95%-os CI]	93,5 [92,5–94,5]	92,5 [91,4–93,6]
Betegségmentes túlélés (DFS)		
Eseményt mutató betegek száma (%)	192 (8%)	236 (9,8%)
HR [95%-os CI]	0,81 [0,67–0,98]	
p-érték (log-rank teszt, stratifikált ¹)	0,0327	
3 éves eseménymentes arány ² [95%-os CI]	93,4 [92,4–94,4]	92,3 [91,2–93,4]
Teljes túlélés (OS)³		
Eseményt mutató betegek száma (%)	80 (3,3%)	89 (3,7%)
HR [95%-os CI]	0,89 [0,66–1,21]	
p-érték (log-rank teszt, stratifikált ¹)	0,4673	
3 éves eseménymentes arány ² [95%-os CI]	97,7 [97–98,3]	97,7 [97,1–98,3]

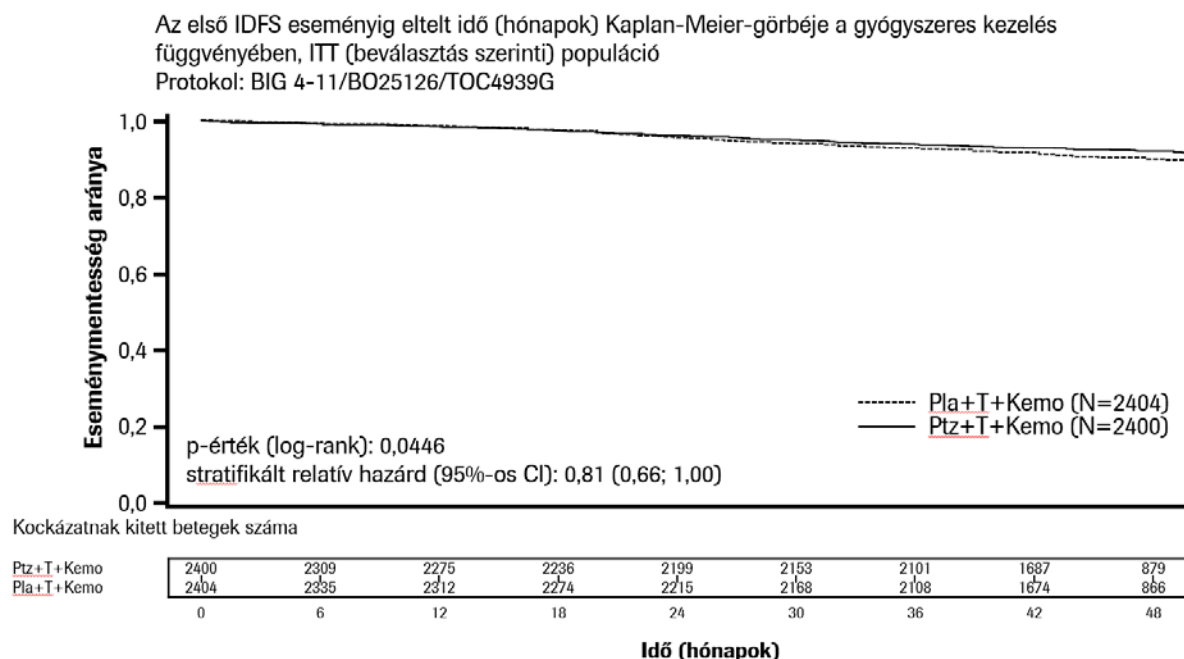
Rövidítések magyarázata (6. táblázat): HR: relatív hazard; CI: konfidenciaintervallum

1. Minden elemzést a nyirokcsomók státusza, a protokoll verziója, a központi hormonreceptor státusz és az adjuváns kemoterápiás kezelési protokoll szerint stratifikáltak.

2. A Kaplan-Meier-becslésekből származtatott 3 éves eseménymentes arány.

3. Az első időközi elemzés adatai.

1. ábra Az invazívbetegség-mentes túlélés Kaplan-Meier-görbéje



IDFS=invazívbetegség-mentes túlélés; CI=konfidenciaintervallum; Pla=placebo; Ptz=pertuzumab; T=trasztuzumab

A 4 éves invazívbetegség-mentes túlélés (IDFS) becslült értéke 92,3% volt a pertuzumab-kezelésben részesülők csoportjában, míg 90,6% volt a placebokezelésben részesülők csoportjában. A becslés időpontjában a medián követési idő 45,4 hónap volt.

Az alcsoportelemzés eredményei

Az elsődleges elemzéskor a pertuzumab előnyei sokkal nyilvánvalóbbak voltak a magas kiújulási kockázatú csoportokban: vagyis a nyirokcsomó-pozitív vagy a hormonreceptor-negatív betegségben szenvedő betegeknél (lásd 7. táblázat).

7. táblázat Hatásossági eredmények a nyirokcsomó-státusz és a hormonreceptor-státusz alapján meghatározott alcsoportokban¹

Populáció	IDFS események száma/összes esemény N (%)		Nem stratifikált Relatív Hazárd (HR) (95%-os CI)
	Pertuzumab + trasztuzumab + kemoterápia	Placebo + trasztuzumab + kemoterápia	
Nyirokcsomó-státusz			
Pozitív	139/1503 (9,2%)	181/1502 (12,1%)	0,77 (0,62–0,96)
Negatív	32/897 (3,6%)	29/902 (3,2%)	1,13 (0,68–1,86)
Hormonreceptor-státusz			
Negatív	71/864 (8,2%)	91/858 (10,6%)	0,76 (0,56–1,04)
Pozitív	100/1536 (6,5%)	119/1546 (7,7%)	0,86 (0,66–1,13)

¹ Előre meghatározott alcsoport elemzések többszörös összehasonlításra irányuló kiigazítás nélkül, ezért az eredmények leíró jellegűnek tekinthetők.

A nyirokcsomó-pozitív alcsoportban az IDFS-arány becsült értéke 3 év után 92% versus 90,2% volt, míg 4 év után 89,9% versus 86,7% volt a pertuzumab-kezelésben részesülő versus placebokezelésben részesülő betegeknél. A nyirokcsomó-negatív alcsoportban az IDFS-arány becsült értéke 3 év után 97,5% versus 98,4% volt, míg 4 év után 96,2% versus 96,7% rendre a pertuzumab-kezelésben részesülő versus placebo-kezelésben részesülő betegeknél. A hormonreceptor-negatív alcsoportban az IDFS-arány becsült értéke 3 év után 92,8% versus 91,2% illetve 4 év után 91% versus 88,7% a pertuzumab-kezelésben részesülő versus placebokezelésben részesülő betegeknél. A hormonreceptor-pozitív alcsoportban az IDFS-arány becsült értéke 3 év után 94,8% versus 94,4% volt, míg 4 év után 93% versus 91,6% volt rendre a pertuzumab-kezelésben részesülő versus placebokezelésben részesülő betegeknél.

A beteg által jelentett kimenetek (Patient reported outcomes - PRO)

A másodlagos végpontok közé tartozott a betegek által jelentett általános egészségi állapot, szerepkör és fizikai állapot, valamint kezeléssel összefüggő tünetek, amelyeket az EORTC QLQ-C30 (Európai Rákkutató és Terápiás Szervezet életminőség kérdőív) és EORTC QLQ-BR23 (Európai Rákkutató és Terápiás Szervezet életminőség kérdőív, emlődaganat-specifikus kiegészítő modul) kérdőívek használatával értékelték. A betegek által jelentett kimenetek elemzésekor a 10 pontos különbséget tekintették klinikailag jelentősnek.

A betegek fizikai funkciójára, általános egészségi állapotára és hasmenésére vonatkozó pontszámai mindkét kezelési karon klinikailag jelentős változást mutattak a kemoterápia során. A kiindulási értékhez viszonyított átlagos csökkenés a fizikai állapot esetében -10,7 (95%-os CI -11,4; -10) volt a pertuzumab-karon és -10,6 (95%-os CI -11,4; -9,9) a placebokaron; az általános egészségi állapot csökkenése -11,2 (95%-os CI -12,2; -10,2) volt a pertuzumab-karon és -10,2 (95%-os CI -11,1; -9,2) a placebokaron. A hasmenéses tünetek +22,3-ra nőttek (95%-os CI 21; 23,6) a pertuzumab-karon és +9,2-re (95%-os CI 8,2; 10,2) a placebokaron.

Ezt követően a célzott kezelés alatt a fizikai funkció és az általános egészségi állapot pontszámai mindkét karon visszatértek a kiindulási értékre. A pertuzumab-karon a hasmenéses tünetek a HER2-terápia után visszatértek a kiindulási értékre. A pertuzumab trasztuzumabhoz és kemoterápiához való hozzáadása nem befolyásolta a betegek általános szerepkörét a vizsgálat időtartama alatt.

Metasztatikus emlőkarcinóma

Pertuzumab trasztuzumabbal és docetaxellel kombinációban

A CLEOPATRA (WO20698) egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálat, amelyben 808 HER2-pozitív metastatikus vagy lokálisan kiújuló, inoperábilis emlőkarcinómában szenvedő beteg vett részt. Klinikailag jelentős cardialis rizikófaktorú betegeket nem választottak be a vizsgálatba (lásd 4.4 pont). Az agyi metasztázisban szenvedő betegek vizsgálatból történő kizárása miatt nincs adat a pertuzumab agyi metasztázisra kifejtett hatásáról. Inoperábilis, lokálisan kiújuló emlőkarcinómában szenvedő betegekre vonatkozóan nagyon korlátozott számú adat áll rendelkezésre. A betegeket 1:1 arányban randomizálták placebo + trasztuzumab + docetaxel- vagy pertuzumab + trasztuzumab + docetaxel-kezelésre.

A pertuzumabot és a trasztuzumabot standard dózisokban, 3 hetente adták. A betegek addig kapták a pertuzumabot és a trasztuzumabot, amíg a betegség progressziója be nem következett, a beleegyezést nem vonták vissza, vagy nem alakult ki kezelhetetlen toxicitás. A docetaxel kezdő dózisa intravénás infúzióban 75 mg/m² volt, háromhetente, legalább 6 cikluson keresztül. A vizsgáló döntése alapján a docetaxel dózist fel lehetett emelni 100 mg/m²-ig, amennyiben az első dózist a beteg jól tolerálta.

A vizsgálat elsődleges végpontja egy független ellenőrző bizottság (IRF) által megállapított progressziómentes túlélés (PFS) volt, amelyet a következők szerint definiáltak: a randomizáció napjától a betegség progressziójáig vagy (bármilyen ok miatt bekövetkezett) elhalálozásig eltelt idő, ha a halál a legutolsó tumorértékelést követő 18 héten belül következett be. A másodlagos hatásossági végpontok a teljes túlélés (OS), a progressziómentes túlélés (PFS) (vizsgálók által értékelt), az

objektív válaszarány (ORR), a válasz időtartama, és a FACT B életminőség-kérdőív szerinti, a tünetek progressziójáig eltelt idő voltak.

Mindkét kezelési csoportban a betegek kb. fele hormonreceptor-pozitív volt (ösztrogén-receptor (ER) pozitív és/vagy progeszteron-receptor (PgR) pozitív), és mindkét kezelési csoportban a betegek kb. fele részesült korábban adjuváns vagy neoadjuváns kezelésben. Ezek közül a betegek közül a legtöbben korábban antraciklin-kezelést kaptak és az összes beteg 11%-a kapott korábban trastuzumabot. Mindkét kezelési csoportban összesen a betegek 43%-a kapott korábban sugárkezelést. A betegeknél a medián LVEF-érték kiinduláskor 65% volt (tartomány: 50% - 88%) mindkét csoportban.

A CLEOPATRA vizsgálat hatásossági eredményeinek összefoglalása a 8. táblázatban található. Az IRF által megállapított PFS statisztikailag szignifikánsan nagyobb volt a pertuzumab-kezelési csoportban, mint a placebóval kezelt csoportban. A vizsgáló által megállapított PFS eredmények hasonlóak voltak az IRF által megállapított PFS eredményekhez.

8. táblázat A CLEOPATRA vizsgálat hatásossági eredményeinek összefoglalása

Paraméter	Placebo+ trastuzumab + docetaxel n=406	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel n=402	HR (95%-os CI)	p-érték
Progressziómentes túlélés (független értékelés) – elsődleges végpont*				
eseményt mutató betegek száma idő (hónapok, medián érték)	242 (59%) 12,4	191 (47,5%) 18,5	0,62 [0,51–0,75]	<0,0001
Teljes túlélés - másodlagos végpont**				
eseményt mutató betegek száma idő (hónapok, medián érték)	221 (54,4%) 40,8	168 (41,8%) 56,5	0,68 [0,56–0,84]	0,0002
Objektív válaszarány (ORR)[†] - másodlagos végpont mérhető elváltozással rendelkező betegek száma	336	343	ORR közti különbség: 10,8% [4,2–17,5]	0,0011
Választ mutató betegek***	233 (69,3%)	275 (80,2%)		
ORR (95%-os CI)	[64,1–74,2]	[75,6–84,3]		
Teljes válasz (CR)	14 (4,2%)	19 (5,5%)		
Részleges válasz (PR)	219 (65,2%)	256 (74,6%)		
Stabil betegség (SD)	70 (20,8%)	50 (14,6%)		
Progresszív betegség (PD)	28 (8,3%)	13 (3,8 %)		
A válasz időtartama [†][†] n=	233	275		
idő (medián érték, hetek)	54,1	87,6		
medián érték, 95%-os CI	[46–64]	[71–106]		

* Elsődleges progressziómentes túlélés elemzése, az adatzárás időpontja: 2011. május 13.

** Eseményvezérelt végső teljes túlélés, az adatzárás időpontja: 2014. február 11.

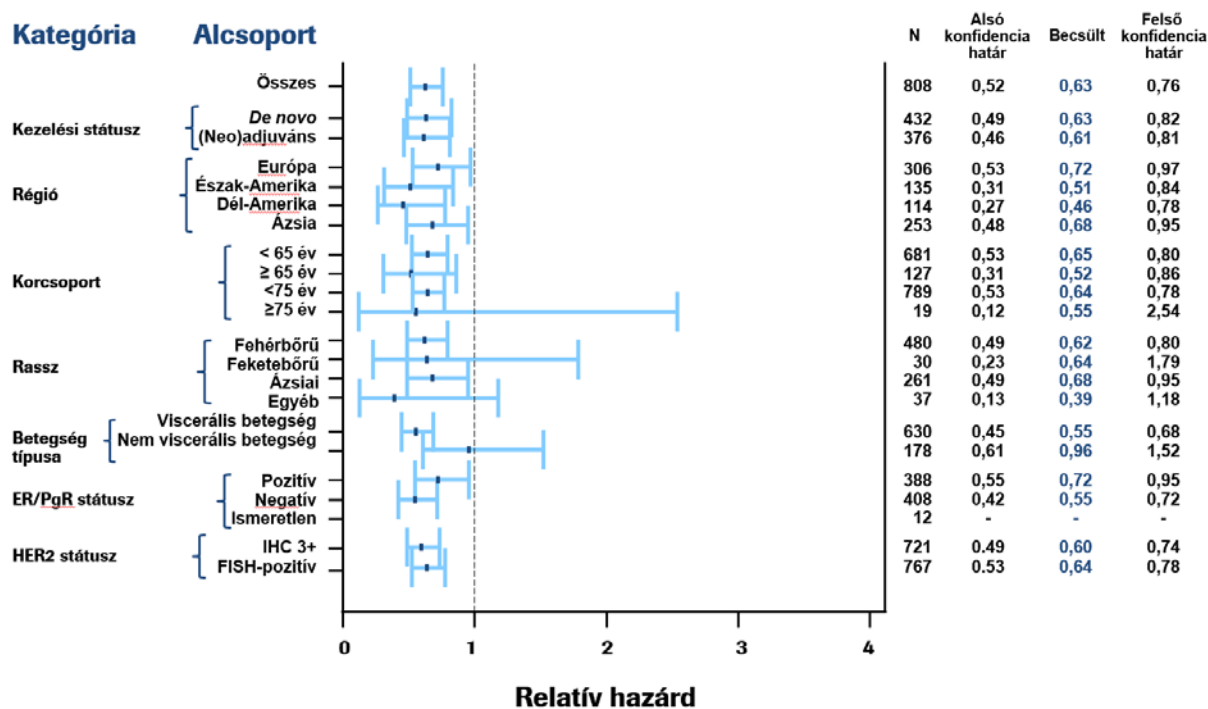
*** Legjobb (RECIST szerint meghatározott CR vagy PR) választ mutató betegek.

† A legjobb teljes választ (CR vagy PR) mutató betegeknél értékelték.

† Az objektív válaszarány és a válasz időtartama az IRF által elemzett tumor-értékeléseken alapul.

Az eredmények konzisztensek voltak a különböző, előre meghatározott alcsoportokban, beleértve a földrajzi hely, illetve korábbi adjuváns/neoadjuváns kezelés vagy de novo metasztatikus emlőkarcinóma stratifikációs faktorok alapján előre meghatározott beteg alcsoportokat (lásd 2. ábra). Egy post hoc feltáró analízis azt mutatta, hogy az IRF által meghatározott PFS érték relatív házárda 0,62 (95%-os CI: 0,35–1,07) volt azoknál a betegeknél, akik kaptak korábban trasztuzumabot (n=88), ill. 0,60 (95%-os CI: 0,43–0,83) volt azoknál, akiknek a korábbi kezelése nem tartalmazott trasztuzumabot (n=288).

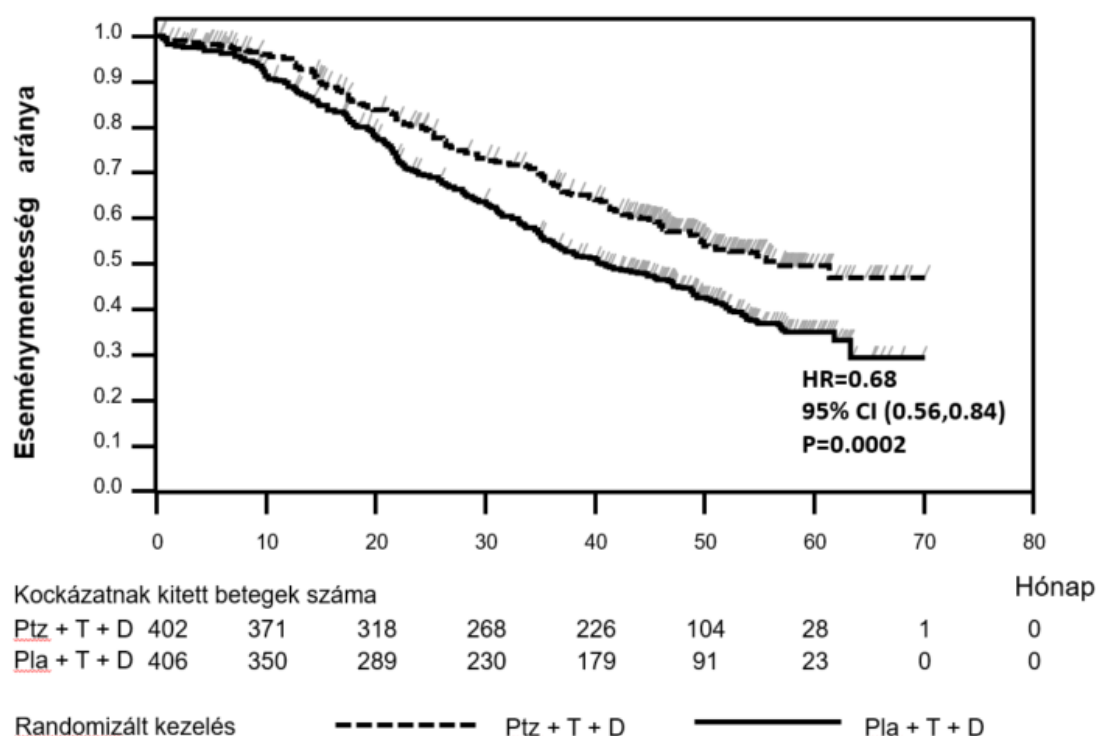
2. ábra IRF által megállapított PFS a betegek alcsoportjai szerint



389 beteg halála után végezték el az eseményvezérelt végső teljes túlélés elemzést (221-en a placebóval kezelt csoportban, 168-an a pertuzumabbal kezelt csoportban voltak). A statisztikailag szignifikáns teljes túlélési előny a pertuzumabbal kezelt csoport javára volt kimutatható (HR = 0,68; log-rank próba p = 0,0002), amelyet korábban egy – 1 évvel az elsődleges elemzés után végzett – időközi teljes túlélés elemzés során már megfigyeltek. A halálozásig eltelt medián időtartam 40,8 hónap volt a placebóval kezelt csoportban és 56,5 hónap volt a pertuzumabbal kezelt csoportban (lásd 8. táblázat, 3. ábra).

A vizsgálat végén, 515 beteg halála után, (280-an a placebóval kezelt csoportban és 235-en a pertuzumabbal kezelt csoportban) végezték el a teljes túlélés leíró elemzését, amely statisztikailag szignifikáns teljes túlélési előnyt mutatott a pertuzumabbal kezelt csoport javára az idő előrehaladtával, 99 hónapos medián utánkövetés után (HR = 0,69; p < 0,0001 log-rank próba; a halálozásig eltelt medián időtartam 40,8 hónap [placebóval kezelt csoport] versus 57,1 hónap [pertuzumabbal kezelt csoport]). A túlélés Landmark becslése 8 évnél, 37% a pertuzumabbal kezelt csoportban és 23% a placebóval kezelt csoportban.

3. ábra Az eseményvezérelt teljes túlélés Kaplan-Meier-görbéje



HR=relatív hazárd; CI=konfidenciaintervallum; Pla=placebo; Ptz=pertuzumab; T=trasztuzumab; D=docetaxel

Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a két kezelési csoport között az egészségügyi életminőség vonatkozásában, amelyet a FACT-B TOI-PFB pontszámok alapján értékelték.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Phesgo emlőrák kezelésére vonatkozó vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően (lásd 4.2 pont, gyermekekre és serdülőkre vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A pertuzumab 7. ciklus C_{trough} (vagyis a következő, 8. ciklus beadása előtti koncentrációja) elsődleges végpontra vonatkozó farmakokinetikai eredményei azt mutatták, hogy a Phesgo-ban adott pertuzumab (mértani középérték: 88,7 mikrogramm/ml) az intravénásan alkalmazott pertuzumabhoz képest nem rosszabb (mértani középérték 72,4 mikrogramm/ml), ahol a mértani középérték arány 1,22 (90%-os CI: 1,14-1,31) volt. A Phesgo-ban adott pertuzumab és az intravénásan beadott pertuzumab mértani középértékarányánál a kétoldalas 90%-os konfidenciaintervallum alsó határa 1,14 volt, vagyis magasabb, mint az előre meghatározott, 0,8-as határérték.

A trasztuzumab 7. ciklus C_{trough} (vagyis a következő, 8. ciklus beadása előtti koncentrációja) másodlagos végpontra vonatkozó farmakokinetikai eredményei azt mutatták, hogy a Phesgo-ban adott trasztuzumab (mértani középérték: 57,5 mikrogramm/ml) az intravénásan alkalmazott trasztuzumabhoz képest nem rosszabb (mértani középérték 43,2 mikrogramm/ml), ahol a mértani középérték arány 1,33 (90%-os CI: 1,24-1,43) volt.

Felszívódás

A Phesgo-ban alkalmazott pertuzumab maximális szérumszintje (C_{max}) 157 mikrogramm/ml (medián érték) volt és a maximális koncentráció eléréséig eltelt idő (t_{max}) 3,82 nap volt. A populációs

farmakokinetikai elemzés alapján az abszolút biológiai hasznosulás 0,712 volt, az elsőrendű abszorpciósi ráta (K_a) pedig 0,348 (1/nap).

A Phesgo-ban alkalmazott trasztuzumab C_{max} értéke 114 mikrogramm/ml illetve t_{max} értéke 3,84 nap volt. A populációs farmakokinetikai elemzés alapján az abszolút biológiai hasznosulás 0,771 volt, és a K_a pedig 0,404 (1/nap).

Eloszlás

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján a Phesgo-ban alkalmazott pertuzumab megoszlási térfogata (V_c) központi kompartmentben egy tipikus betegnél 2,77 liter volt.

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján a szubkután alkalmazott trasztuzumab centrális kompartmentjének térfoga (V_c) egy tipikus betegnél 2,9 liter volt.

Biotranszformáció

A Phesgo metabolizmusát közvetlenül nem vizsgálták. Az antitestek főleg katabolizmus útján ürülnek.

Elimináció

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján a Phesgo-ban alkalmazott pertuzumab clearance-e 0,163 l/nap volt, az eliminációs felezési idő ($t_{1/2}$) körülbelül 24,3 nap volt.

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján a Phesgo-ban alkalmazott trasztuzumab clearance-e 0,111 l/nap volt. A becslések alapján a trasztuzumab a < 1 mikrogramm/ml koncentrációt (köribelül 3%-a a populációs becsült $C_{min,ss}$ értéknek vagy kb. 97%-os kiürülés) a betegek legalább 95%-ánál az utolsó dózist követő 7 hónap múlva éri el.

Idősek

A Phesgo farmakokinetikáját idős betegeknel nem vizsgálták.

A pertuzumab farmakokinetikáját a kor szignifikánsan nem befolyásolta a Phesgo-ban alkalmazott pertuzumab és az intravénásan alkalmazott pertuzumab esetén, populációs farmakokinetikai elemzés szerint.

A szubkután illetve intravénásan alkalmazott trasztuzumab populációs farmakokinetikai elemzéseiben a kor nem befolyásolta a trasztuzumab diszpozícióját.

Vesekárosodás

A Phesgo farmakokinetikáját vesekárosodásban szenvedő betegeknel nem vizsgálták.

A Phesgo-ban alkalmazott pertuzumab és az intravénásan alkalmazott pertuzumab populációs farmakokinetikai elemzéseiben alapján a vesekárosodás a pertuzumab-expozíciót nem befolyásolta; ugyanakkor súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekkel vonatkozó adatok csak korlátozott mennyiségben álltak rendelkezésre a populációs farmakokinetikai elemzések során.

A szubkután illetve intravénásan alkalmazott trasztuzumab populációs farmakokinetikai elemzéseiben szerint a vesekárosodás nem befolyásolta a trasztuzumab diszpozícióját.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknel szakmai szabályoknak megfelelő farmakokinetikai vizsgálatot nem végeztek. A Phesgo-ban alkalmazott pertuzumab populációs farmakokinetikai elemzéseiben alapján az enyhe májkárosodás nem befolyásolta a pertuzumab expozícióját. Azonban enyhe májkárosodásban

szenvedő betegekre vonatkozó adatokat csak korlátozott számban vettek figyelembe a populációs farmakokinetikai elemzéskor. IgG1 molekulák, mint a pertuzumab és trasztuzumab katabolizációja a széles körben jelen lévő, nem csak a májszövetre korlátozódó proteolitikus enzimek által történik. Ezért a májműködés változása nem valószínű, hogy hatással van a pertuzumab és trasztuzumab eliminációjára.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Szubkután alkalmazott pertuzumab, trasztuzumab, és vorhialuronidáz-alfa kombinációjával célzott vizsgálatokat nem végeztek.

Pertuzumab

A pertuzumab hatását vizsgáló specifikus termékenységet vizsgáló állatkísérleteket nem végeztek. A makákóknál végzett ismételt dózisz toxicitási vizsgálatokból nem lehet végleges következtetéseket levonni a hím reproduktív szervek károsodását illetően.

Reprodukcióra kifejtett toxicitási vizsgálatokat végeztek vemhes makákóknál (a 19. és az 50. gesztációs nap között) 30-150 mg/ttkg kezdődőzissal, amelyet kéthetente 10-100 mg/ttkg dózis követett. Ezek a dózisok klinikailag releváns expozíciót eredményeztek, amely a C_{max} alapján a javasolt humán szubkután dózis 2,5-20-szerese. A 19. gesztációs naptól az 50. napig (az organogenezis periódusában) a pertuzumab intravénás adagolása embriotoxikusnak bizonyult, és az embriófötális halálozás dóziszfüggő módon nőtt a 25. és a 70. gesztációs nap között. Az embrió-fötális veszteség 33, 50, ill. 85% volt, kéthetente adagolt 10, 30, ill. 100 mg/ttkg pertuzumab dózissal kezelt (C_{max} alapján a javasolt humán dózis 4-35-szöröse) vemhes majmoknál. A 100. gesztációs napon végzett császármetszés során minden pertuzumab dózis csoportban oligohydramniont, csökkent relatív tüdő és vesesúlyt és a vesefejlődés elmaradására utaló renális hypoplasia mikroszkópikus jeleit észleltek. Továbbá az oligohydramnionnal összefüggő korlátozott magzati növekedésre utaló tüdő hypoplasiát (6-ból 1 eset a 30 mg/ttkg és 2-ből 1 eset a 100 mg/ttkg csoportban), kamrai septum defektust (6-ból 1 eset a 30 mg/ttkg csoportban), vékony kamrafalat (2-ből 1 eset a 100 mg/ttkg csoportban) és kismértékű szkeletális defektusokat (külső- 6-ból 3 eset a 30 mg/ttkg csoportban) is észleltek. Minden kezelt csoportban az utódállatokban kimutatható volt a pertuzumab, amelynek szintje a 100. gesztációs napon mért anyai szint 29–40%-a volt.

Makákók („binding species”) általában jól tolerálták a szubkután beadott pertuzumabot (250 mg/ttkg/hét 4 hétig) és az intravénásan beadott pertuzumabot (hetente legfeljebb 150mg/ttkg legfeljebb 26 hétig), leszámítva a hasmenés kialakulását. 15 mg/ttkg vagy nagyobb dózisoknál intermittáló, enyhe, a kezeléssel összefüggő hasmenést észleltek. A majmok egy alcsoportjában hosszú távú adagolás (26 heti adag) során időszakosan súlyos szekretoros hasmenés jelentkezett. A hasmenés intravénás folyadékpótlással kezelhető volt (kivéve egy állatot az 50 mg/ttkg/dózis csoportban, ahol eutanáziát alkalmaztak).

Trasztuzumab

Makákóknál végzett reprodukciós vizsgálatokban, amelyben olyan intravénásan adagolt dózist alkalmaztak, amely a Phesgo-ban lévő, 600 mg trasztuzumab humán fenntartó dózis legfeljebb 16-szorosának felel meg, nem észleltek fertilitási zavart vagy magzatkárosodást. Megfigyelték, hogy a trasztuzumab a magzatfejlődés korai (20–50. gesztációs nap) és késői (120–150. gesztációs nap) szakaszában átjut a placentába.

Nem észleltek akut vagy ismételt adagolás okozta toxicitást legfeljebb 6 hónapig tartó vizsgálatokban, vagy reproduktív toxicitást a teratológiai, nőstény fertilitási vagy késői gesztációs toxicitási/placentaris transzfer vizsgálatokban. A trasztuzumab nem genotoxikus. Az egyik fő formulálási segédanyaggal, a trehalózzal végzett vizsgálatban nem észleltek semmiféle toxicitást.

Nem végeztek hosszú távú állatkísérleteket a trasztuzumab karcinogén hatásának megállapítására, vagy a hím fertilitásra gyakorolt hatásának meghatározására.

Egy szoptató makákókkal végzett vizsgálatban, melyben olyan intravénásan beadott trasztuzumab dózist alkalmaztak, amely a Phesgo-ban lévő trasztuzumab humán fenntartó (600 mg-os) dózisának legfeljebb 16-szorosának felel meg, azt mutatta, hogy a trasztuzumab szülés után kiválasztódott az anyatejbe. Az *in utero* trasztuzumab-expozíció és a csecsemő majmok szérumában jelen lévő trasztuzumab semmiféle nemkívánatos hatást nem gyakorolt növekedésükre és fejlődésükre születésüktől 1 hónapos korukig.

Hialuronidáz

A hialuronidáz az emberi szervezet legtöbb szövetében megtalálható. A rekombináns hialuronidáz hagyományos ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatai, beleértve a farmakológiai biztonságossági végpontokat is, azt igazolták, hogy humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. A vorhialuronidáz-alfával végzett reprodukív toxikológiai vizsgálatok magas szisztémás expozíció mellett egereknél embriofötális toxicitást igazoltak, de teratogén hatást nem mutattak.

A szubkután beadott trasztuzumabbal nyulaknál egyszeri dózissal vizsgálatot végeztek, míg makákóknál 13 héten keresztül, ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatot végeztek. A nyulakkal végzett vizsgálatot kifejezetten a helyi tolerancia aspektusainak vizsgálatára végezték. A 13 hetes vizsgálatban azt kívánták megerősíteni, hogy a szubkután beadásra való váltás és a vorhialuronidáz-alfa segédanyag használata nem befolyásolja a trasztuzumab biztonságossági jellemzőit. A szubkután alkalmazott trasztuzumab-készítményt lokálisan és szisztémásan is jól tolerálták.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Vorhialuronidáz-alfa (rekombináns humán hialuronidáz)
L-hisztidin
L-hisztidin-hidroklorid monohidrát
 α,α -trehalóz dihidrát
szacharóz
L-metionin
poliszorbát 20 (E432)
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

A Phesgo használatra kész oldat, amelyet más termékekkel keverni vagy hígítani nem szabad.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap

A termék az injekciós üvegből a fecskendőbe való átkerülés után fizikailag és kémiaiilag stabil marad fénytől védve, 2 °C - 8 °C között tárolva, 28 napig, illetve szórt nappali fényben, szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C), 24 óráig (kumulatív idő az injekciós üvegben és a fecskendőben).

Mivel a Phesgo nem tartalmaz antimikrobiális tartósítószert, mikrobiológiai szempontból a gyógyszert azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználás előtti eltartási idő hossza és a tárolás körülményei a felhasználó felelőssége, amely általában nem lehet 24 óránál hosszabb 2 °C – 8 °C közötti hőmérsékleten, kivéve, ha a fecskendő előkészítését kontrollált és validált aszeptikus körülmények között végezték.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2 °C - 8 °C).
Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer első felbontás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 és 6.6 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Phesgo 600 mg/600 mg oldatos injekció

Egy 15 ml-es I. típusú boroszilikát injekciós üveg, fluororesin réteggel laminált dugattyúval ellátva, melyben lévő 10 ml oldat 600 mg pertuzumabot és 600 mg trasztuzumabot tartalmaz.
Alumínium kupakkal, műanyag lepattintható narancsszínű védőlappal lezárva.

Phesgo 1200 mg/600 mg oldatos injekció

Egy 20 ml-es I. típusú boroszilikát injekciós üveg, fluororesin réteggel laminált dugattyúval ellátva, melyben lévő 15 ml oldat 1200 mg pertuzumabot és 600 mg trasztuzumabot tartalmaz.
Alumínium kupakkal, műanyag lepattintható zöld védőlappal lezárva.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Beadás előtt meg kell győződni arról, hogy a Phesgo-ban vannak-e szemcsék vagy elszíneződött-e az oldat. Ha szemcsék vagy elszíneződés figyelhető meg, az injekciós üveget a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell megsemmisíteni.

Ne rázza az injekciós üveget!

A Phesgo oldatot az injekciós üvegből egy fecskendő és egy transzfertű segítségével kell felszívni, és szubkután módon kell beadni. A Phesgo 25G-27G vastagságú és 3/8" (10 mm) - 5/8" (16 mm) hosszúságú subcutan injekciós tűvel adható be. A Phesgo rozsdamentes acéllal, polipropilénnel, polikarbonáttal, polietilénnel, poliuteránnal, polivinil-kloriddal és fluorozott etilén-polipropilénnel kompatibilis.

Mivel a Phesgo nem tartalmaz antimikrobiális tartósítószert, mikrobiológiai szempontból a gyógyszert azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, úgy az előkészítés kontrollált és validált aszeptikus körülmények között kell, hogy történjen. Az oldat fecskendőbe kerülése után a transzfertűt ajánlott lecserélni egy fecskendővédő kupakra, hogy elkerüljük az oldat fecskendőben való kiszáradását és ezáltal a gyógyszer minőségi romlását. Jelölje meg a fecskendőt a leválasztható matricával. A szubkután injekciós tűt közvetlenül a beadás előtt kell a fecskendőhöz csatlakoztatni, majd be kell állítani a mennyiséget: Phesgo 1200 mg/600 mg beadása esetén 15 ml-re, Phesgo 600 mg/600 mg beadása esetén 10 ml-re.

A Phesgo kizárólag egyszer használatos gyógyszer. Bármilyen fel nem használt gyógyszer illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. december 21.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAGOK GYÁRTÓI ÉS
A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS
KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAGOK GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyagok gyártóinak neve és címe

Pertuzumab

Genentech, Inc.
1 Antibody Way
Oceanside, CA 92056-5701
Amerikai Egyesült Államok

Trasztuzumab

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2,
82377 Penzberg
Németország

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Phesgo 600 mg/600 mg oldatos injekció

pertuzumab/trasztuzumab

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

600 mg pertuzumabot és 600 mg trastuzumabot tartalmaz 10 ml oldatban, injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

vorhialuronidáz-alfa (rekombináns humán hialuronidáz)

L-hisztidin

L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát

α,α -trehalóz-dihidrát

szacharóz

poliszorbát 20

L-metionin

injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

600 mg/600 mg/10 ml

1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag szubkután alkalmazásra.

Ne rázza fel!

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/20/1497/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Phesgo 600 mg/600 mg oldatos injekció

pertuzumab/trasztuzumab

Kizárólag szubkután alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

600 mg/600 mg/10 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Phesgo 1200 mg/600 mg oldatos injekció

pertuzumab/trasztuzumab

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

1200 mg pertuzumabot és 600 mg trastuzumabot tartalmaz 15 ml oldatban, injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

vorhialuronidáz-alfa (rekombináns humán hialuronidáz)

L-hisztidin

L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát

α,α -trehalóz-dihidrát

szacharóz

poliszorbát 20

L-metionin

injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1200 mg/600 mg/15 ml

1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag szubkután alkalmazásra.

Ne rázza fel!

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/20/1497/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK AZ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE
--

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)
--

Phesgo 1200 mg/600 mg oldatos injekció
pertuzumab/trasztuzumab
Kizárólag szubkután alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1200 mg/600 mg/15 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Phesgo 600 mg/600 mg oldatos injekció
Phesgo 1200 mg/600 mg oldatos injekció
pertuzumab/trasztuzumab

Mielőtt beadják Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Phesgo és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Phesgo alkalmazása előtt
3. Hogyan fogják beadni Önnek a Phesgo-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Phesgo-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Phesgo és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Phesgo daganatellenes gyógyszer, amely két hatóanyagot tartalmaz: a pertuzumabot és a trasztuzumabot.

- A pertuzumab és a trasztuzumab hatóanyagok a monoklonális antitest nevű gyógyszerek csoportjába tartoznak. Ezeket a hatóanyagokat úgy tervezték, hogy a sejtek felszínén található humán epidermális növekedési faktor receptor 2 vagyis (HER2)-nek nevezett speciális célpontokhoz kötődjenek.
- A HER2 nagy mennyiségben található néhány daganatos sejt felszínén és serkenti a daganatos sejtek növekedését.
- A pertuzumab és a trasztuzumab a daganatos sejten lévő HER2-höz kötődve, lelassítják az ilyen sejtek növekedését, vagy azok pusztulását okozzák.

A Phesgo két különböző hatáserősségű gyógyszerformában érhető el. További információk a 6. pontban találhatók.

A Phesgo emlődaganatban szenvedő felnőtt betegek kezelésére alkalmazható, amennyiben az emlődaganat "HER2-pozitív" típusú – ezt az Ön kezelőorvosa fogja vizsgálattal ellenőrizni. Akkor alkalmazzák, ha:

- a daganat a szervezet más részeire, például tüdőre vagy májra is áttért (áttétes) vagy ha a daganat újból megjelent az emlőben és az emlő körüli területen, de nem operálható és nem kapott daganatellenes kezelést (kemoterápiát) vagy egyéb, a HER2 receptorhoz való kötődésre tervezett gyógyszereket.
- a daganat nem terjedt át a szervezet más részeire és a kezelést vagy az operáció előtt (neoadjuváns terápia) vagy az operáció után (adjuváns terápia) fogja kapni.

A Phesgo-val folytatott kezelése kiegészítéseként Ön más gyógyszereket, úgynevezett kemoterápiát is fog kapni. Ezekre a gyógyszerekre vonatkozó információkat külön betegájékoztatókban ismertetik. Kérje meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, hogy tájékoztassa Önt ezekről a további gyógyszerekről.

2. Tudnivalók a Phesgo alkalmazása előtt

A Phesgo nem alkalmazható Önnél:

- ha allergiás a pertuzumabra vagy a trasztuzumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Ha nem biztos benne, beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Szívproblémák

A Phesgo-kezelés befolyásolhatja a szív működését. A Phesgo-kezelés előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- Önnél korábban szívproblémák fordultak elő (mint például szívelégtelenség, súlyos szívritmuszavar miatti kezelés, nem megfelelően beállított magasvérnyomás-betegség, nemrégiben lezajlott szívroham). Kezelőorvosa vizsgálatokkal ellenőrizni fogja, hogy szíve megfelelően működik-e a Phesgo-kezelés előtt és a kezelés során.
- Önnél szívproblémák fordultak elő korábbi trasztuzumabot tartalmazó kezelés során.
- Ön korábban az antraciklinek osztályába tartozó daganatellenes kemoterápiás gyógyszert kapott, például doxorubicint vagy epirubicint. Ezek a gyógyszerek károsíthatják a szívizmot és fokozzák a Phesgo-kezeléssel összefüggő szívproblémák kialakulásának kockázatát.
- korábban mellkasi területen végzett sugárkezelésben részesült, mivel ez növelheti a szívproblémák kockázatát.

Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel a Phesgo alkalmazása előtt. A szívproblémák jeleiről, amelyekre figyelni kell, további részleteket talál a 4. pont „Súlyos mellékhatások” című fejezetben.

Injekciós reakciók

Injekció okozta reakció előfordulhat. Ezek allergiás reakciók, és súlyosak is lehetnek.

Ha Önnél bármilyen súlyos reakció alakul ki, kezelőorvosa leállíthatja a Phesgo-kezelést. Az injekció beadása alatt és beadása után fellépő esetleges injekciós reakciókkal kapcsolatos további információkért lásd 4. pont „Súlyos mellékhatások” című fejezetet.

Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember az injekció beadása alatt és után ellenőrizni fogja az Önnél jelentkező esetleges mellékhatásokat:

- 30 perccel az első Phesgo-injekció beadása után.
- 15 perccel a rákövetkező Phesgo-injekció beadása után.

Ha Önnél bármilyen súlyos reakció alakul ki, kezelőorvosa leállíthatja a Phesgo-kezelést.

Alacsony fehérvérsejtszám és láz (lázás neutropénia)

A Phesgo-t kemoterápiás gyógyszerekkel együtt adva, csökkenhet a fehérvérsejtek száma és láz léphet fel. Ha Önnek emésztőrendszeri gyulladása van (például szájnyálkahártya-gyulladás vagy hasmenés), akkor nagyobb valószínűséggel alakul ki Önnél ez a mellékhatás. Ha a láz néhány napig fennáll Önnél, akkor ez az Ön állapotromlásának a jele lehet, és fel kell keresnie a kezelőorvosát.

Hasmenés

A Phesgo-kezelés súlyos hasmenést okozhat. A 65 évesnél idősebb betegeknél nagyobb a hasmenés kockázata, mint a 65 évesnél fiatalabb betegeknél. Ha Ön súlyos hasmenést tapasztal a daganatellenes-

terápia alatt, a kezelőorvosa hasmenés elleni kezelést kezdhet el Önnél. A kezelőorvosa leállíthatja a Phesgo-kezelést, amíg a hasmenés normalizálódik.

Gyermekek és serdülők

A Phesgo nem adható 18 évesnél fiatalabb betegeknek, mivel nem ismert, hogy milyen hatásai vannak ebben a korcsoportban.

65 évesnél idősebb betegek

A 65 évesnél idősebb betegeknél gyakrabban alakulnak ki olyan mellékhatások, mint például a csökkent étvágy, vörösvérsejtek számának csökkenése, testtömegcsökkenés, fáradtság, az ízérzékelés változása vagy elvesztése, gyengeség, zsibbadás, bizsergő vagy szűrő érzés amely a lábfejet és a lábat érinti, valamint hasmenés, a 65 évesnél fiatalabb betegekhez képest.

Egyéb gyógyszerek és a Phesgo

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, vagy úgy gondolja, hogy fennáll Önnél a terhesség lehetősége, illetve ha gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt feltétlenül beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel. Tájékoztatni fogják, hogy a Phesgo terhesség alatti alkalmazása Önre és gyermekére nézve milyen előnyökkel és kockázatokkal jár.

- Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha teherbe esik a Phesgo-kezelés alatt vagy a kezelés befejezését követő 7 hónapon belül. A Phesgo károsíthatja a születendő gyermeket. Önnek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a Phesgo-kezelés alatt és a kezelés befejezését követően még 7 hónapig.
- Kérdezze meg kezelőorvosát, hogy szoptathat-e a Phesgo-kezelés alatt vagy után.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Phesgo befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha a kezelés során a 4. pontban leírtaknak megfelelően, olyan tüneteket tapasztal, mint például a szédülés, hidegrázás, láz vagy injekció kiváltotta reakció, illetve allergiás reakció, ne vezessen gépjárművet, és ne kezeljen gépeket, amíg az meg nem szűnik.

A Phesgo nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A Phesgo poliszorbát 20-at (E 432) tartalmaz

A Phesgo poliszorbát 20-at tartalmaz. 6 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 15 ml oldatot tartalmazó injekciós üvegenként. 4 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 10 ml oldatot tartalmazó injekciós üvegenként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan fogják beadni Önnek a Phesgo-t?

A gyógyszer beadása

A Phesgo-t egy orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja Önnek beadni, a bőr alá adott injekció (szubkután injekció) formájában. A kezelést kórházban vagy egészségügyi intézményben kezdik. Ha jól tolerálja a kezelést, kezelőorvosa eldöntheti, hogy a Phesgo-t a kórházon vagy az egészségügyi intézményen kívül kapja-e, például otthonában.

- Az injekciót háromhetente egyszer fogja kapni.
- Az injekciót először az egyik combjába, majd pedig a másikba fogja kapni. Az injekciókat a későbbiekben is egyszer az egyik, majd a másik combjába fogja kapni.
- A kezelőorvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember gondoskodni fog arról, hogy minden injekciót egy új beadási helyen alkalmazzanak (a korábbi injekció beadási helyéhez képest legalább 2,5 cm-es távolságra), ahol a bőr nem kivörösödött, véráláfutásos, érzékeny vagy megkeményedett.
- Más, injekció formájában alkalmazott gyógyszereket eltérő beadási helyre kell beadni.

A kezelés elkezdése (telítő adag)

- A Phesgo 1200 mg/600 mg oldatos injekció beadása a bőr alá 8 perc alatt történik. Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember az injekció beadása alatt és 30 perccel utána ellenőrizni fogja Önt az esetleges mellékhatások észlelése érdekében.
- Ön kemoterápiát is fog kapni.

Rákövetkező injekciók (fenntartó adagok), amelyeket akkor fog megkapni, ha az első injekció nem okozott súlyos mellékhatásokat:

- A Phesgo 600 mg/600 mg oldatos injekció beadása a bőr alá 5 perc alatt történik. Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember az injekció beadása alatt és 15 perccel utána ellenőrizni fogja Önt az esetleges mellékhatások észlelése érdekében.
- A kezelőorvosa által elrendelt kemoterápiát is meg fogja kapni, ha kezelőorvosa rendelt ilyen kezelést.
- A beadott injekciók száma függ attól, hogy:
 - az Ön szervezete hogyan reagál a kezelésre;
 - Ön a kezelést operáció előtt vagy operáció után kapja, illetve hogy a betegsége áttétes-e.

A telítő és fenntartó adagokra vonatkozó további információkat lásd 6. pontban.

A kemoterápia adagolásával kapcsolatos további információkért (amely szintén okozhat mellékhatásokat) olvassa el ezeknek a készítményeknek a betegtájékoztatóját. Ezekre a gyógyszerekre vonatkozó további kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

Egészségügyi intézményen kívüli alkalmazás

Az egészségügyi szakemberek számára a Phesgo előkészítésével és beadásával kapcsolatos információk a betegtájékoztató végén találhatók.

Ha elfelejtette alkalmazni a Phesgo-t

Ha Ön kihagyott egy megbeszélte Phesgo-kezelést, a lehető leghamarabb kérjen egy új időpontot. A két időpont között eltelt időtől függően kezelőorvosa eldönti, hogy melyik hatáserősségű Phesgo-készítményt fogja kapni.

Ha idő előtt abbahagyja a Phesgo-kezelést

Ne hagyja abba ezt a kezelést anélkül, hogy kezelőorvosával megbeszélte volna. Fontos, hogy az Ön számára javasolt valamennyi injekciót, háromhetente, mindig a megfelelő időpontban kapja meg. Ez azt segíti, hogy a gyógyszer a lehető leghatékonyabban fejtsse ki hatását.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Azonnal értesítse kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha az alábbi mellékhatások közül bármelyiket tapasztalja:

- **Szívproblémák:** a szokásosnál lassabb vagy gyorsabb, illetve szabálytalan szívverés és tünetek, amelyek lehetnek: köhögés, légszomj, a lábak vagy a karok duzzanata (folyadékviszatartás).
- **Injekciós reakciók:** amelyek enyhék vagy súlyosabbak lehetnek: hányinger, láz, hidegrázás, fáradtság, fejfájás, étvágycsökkenés, ízületi és izomfájdalmak, hőhullámok.
- **Hasmenés:** amely lehet enyhe vagy közepesen súlyos, de lehet nagyon súlyos vagy tartós hasmenés, naponta 7 vagy több híg széklet ürítésével.
- **Alacsony fehérvérsejtszám:** vérvizsgálattal mutatható ki. Lázzal vagy láz nélkül jelentkezhet.
- **Allergiás reakciók:** az arc és a torok feldagadása, amely légzési nehézséget okozhat, súlyos allergiás reakció jele lehet.

Azonnal értesítse kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a fenti mellékhatások közül bármelyiket tapasztalja.

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- Hajhullás
- Bőrkíütés
- Az emésztőrendszer gyulladása (például szájnyálkahártya-gyulladás)
- Csökkent vörösvértestszám és fehérvérsejtszám – vérvizsgálattal mutatható ki
- Izomgyengeség
- Székrekedés
- Ízérzés elvesztése vagy megváltozása
- Álmatlanság
- Leginkább a lábfejeiken, a lábszáraikon és a kézen jelentkező gyengeség, zsibbadás, bizsergő vagy szúrásszerű érzés
- Orrvérzés
- Gyomorégés
- Száraz, viszkető vagy pattanásos bőr
- Fájdalom, bőrvörösség (erythema) illetve véraláfutás az injekció beadásának helyén
- Körömváltozások, például elszíneződés, fehér vagy sötét csíkok, a köröm színének megváltozása
- Torokfájás, vörös, fájdalmas orr vagy orrfolyás, influenzaszerű tünetek és láz, amely a fül, az orr és a torok fertőzéséhez vezethet
- Fokozott könnyezés
- A test, a karok, a lábak és a has fájdalma
- Éles szúró, lüktető, dermesztő vagy égető fájdalom

- Olyan dolgok fájdalomként való érzékelése, amelyek valójában nem járnak fájdalommal, mint például finom érintés
- Egyensúlyvesztés vagy koordinációs zavar

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Légzési nehézség
- A hőmérsékletváltozás érzékelési képesség csökkenése
- Körömágy (a köröm és a bőr érintkezési helye) gyulladása
- Olyan állapot, amikor a szív bal kamrája nem működik megfelelően, mely tüneteket okozhat vagy tünetek nélküli is lehet
- A szívizom elgyengülésével járó állapot, amely légzési nehézségként nyilvánulhat meg
- Allergiás reakció, amely különféle, enyhétől súlyos fokúig terjedő tüneteket okoz, mint például láz, hidegrázás, fejfájás és légzési nehézség.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Légzőrendszeri tünetek, mint például száraz köhögés vagy légszomj („intersticiális tüdőbetegség” tünetei lehetnek, amely során károsodik a tüdőben lévő léghólyagokat körülvevő szövet)
- Folyadék a tüdőben, amely légzési nehézséget okoz

Előfordultak ritka mellékhatások, mint például a tumorlízis-szindróma (akkor fordulhat elő, ha a daganatsejtek gyorsan elpusztulnak) a pertuzumab intravénás alkalmazásakor, amelyeket Phesgo alkalmazásakor nem tapasztaltak. A tumorlízis-szindróma tünetei a következők lehetnek: veseproblémák – melynek jelei lehetnek a gyengeség, légszomj, fáradtság és zavartság; szívproblémák – melynek jelei lehetnek a szabálytalan, gyorsabb vagy lassabb szívverés, görcsrohamok, hányás vagy hasmenés és a száj, a kéz vagy a lábfej bizsergése.

Ha Önnél bármelyik fenti mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészét.

Ha Ön a fenti tünetek bármelyikét tapasztalja a Phesgo-kezelés befejezése után, azonnal forduljon kezelőorvosához és tájékoztassa őt arról, hogy Ön korábban Phesgo-kezelésben részesült.

Az Önnél kialakuló mellékhatások némelyikét az emlődaganat okozhatja. Ha Ön a Phesgo-t kemoterápiával egyidejűleg kapja, bizonyos mellékhatásokat ezek a gyógyszerek is okozhatnak.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Phesgo-t tárolni?

A Phesgo-t egészségügyi szakszemélyzet tárolja kórházakban vagy egészségügyi intézményekben. A gyógyszer tárolására a következők vonatkoznak:

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- Az injekciós üvegek címkéjén vagy a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2 °C - 8 °C) tárolandó.

- Nem fagyasztható!
- A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.
- Az injekciós üveg kinyitása után az oldatot azonnal fel kell használni. Ne használja fel a gyógyszert, ha az oldatban bármilyen szilárd részecskét, illetve az oldat elszíneződését észleli (lásd 6. pont).
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Phesgo?

A Phesgo hatóanyagai a pertuzumab és a trasztuzumab.

- 600 mg pertuzumabot és 600 mg trasztuzumabot tartalmaz 10 ml oldatban, injekciós üvegenként. 60 mg pertuzumabot és 60 mg trasztuzumabot tartalmaz milliliterenként.
- 1200 mg pertuzumabot és 600 mg trasztuzumabot tartalmaz 15 ml oldatban, injekciós üvegenként. 80 mg pertuzumabot és 40 mg trasztuzumabot tartalmaz milliliterenként.

Egyéb összetevők: vorhialuronidáz-alfa (rekombináns humán hialuronidáz), L-hisztidin, L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, α,α -trehalóz-dihidrát, szacharóz, L-metionin, poliszorbát 20 és injekcióhoz való víz (lásd: 2. pont, „A Phesgo nátriumot tartalmaz” és „A Phesgo poliszorbátot tartalmaz”).

Milyen a Phesgo külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Phesgo oldatos injekció. Tiszta vagy opálos, színtelen vagy kissé barnás színű oldat, mely injekciós üvegben kerül forgalomba. Mindegyik csomagolásban egy 10 ml vagy egy 15 ml oldatot tartalmazó injekciós üveg található.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

България
РошБългарияЕООД
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, Κύπρος
Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
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, Malta
Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

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

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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

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

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Phesgo 600/600 mg oldatos injekció egészségügyi intézményen kívül történő alkalmazása.

Bármely egészségügyi szakembernek, aki az egészségügyi intézményen kívül kezel beteget, jól tájékozottnak kell lennie mind az alkalmazás módjáról, mind a Phesgo-val kapcsolatos lehetséges kockázatokról.

Az egészségügyi szakembernek gondoskodnia kell arról, hogy a túlérzékenységi reakciók kezelésére a helyi standard klinikai gyakorlatnak megfelelő gyógyszerek (a reakció súlyosságától és típusától függően pl. adrenalin, béta-agonisták, antihisztaminok és kortikoszteroidok) azonnali alkalmazásra rendelkezésre álljanak.

A Phesgo-t felhasználásig 2 °C – 8 °C közötti hőmérsékleten, az eredeti dobozában kell tárolni.

Használati utasítás

A Phesgo kizárólag szubkután injekcióként adható. A Phesgo-t nem lehet intravénásan alkalmazni.

A gyógyszerelési hibák elkerülése érdekében fontos, hogy ellenőrizze az injekciós üveg címkéjét, hogy az előkészítendő és beadandó gyógyszer Phesgo 600 /600 mg oldatos injekció (egy 15 ml-es injekciós üveg, amely 10 ml oldatot tartalmaz).

Beadás előtt meg kell győződni arról, hogy a Phesgo-ban vannak-e szemcsék vagy elszíneződött-e az oldat. Ha szemcsék vagy elszíneződés figyelhető meg, az injekciós üveget a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint meg kell semmisíteni. Ne rázza az injekciós üveget.

Alkalmazás előtt tartsa a Phesgo injekciós üveget szobahőmérsékleten körülbelül 15 percig, mielőtt előkészíti az injekciót.

A Phesgo oldatot az injekciós üvegből egy fecskendő és egy transzfertű segítségével kell felszívni, és szubkután módon kell beadni. A Phesgo 25G-27G vastagságú és 3/8"(10 mm) - 5/8"(16 mm) hosszúságú subcutan injekciós tűvel adható be. A Phesgo rozsdamentes acéllal, polipropilénnel, polikarbonáttal, polietilénnel, poliuteránnal, poli(vinil-kloriddal) és fluorozott etilén-polipropilénnel kompatibilis.

Mivel a Phesgo nem tartalmaz antimikrobiális tartósítószert, a gyógyszert azonnal fel kell használni. A szubkután injekciós tűt közvetlenül a beadás előtt kell a fecskendőhöz csatlakoztatni, majd be kell állítani a mennyiséget 10 ml-re.

Az injekció felváltva, kizárólag a bal illetve a jobb combba adható. Az újabb injekciót a korábbi beadás helyétől legalább 2,5 cm távolságra, egészséges bőrbe kell beadni; kivörösödött, véraláfutásos, érzékeny vagy megkeményedett bőrű területen nem alkalmazható. A dózis nem osztható el két fecskendőbe vagy két beadási helyre.

A dózist 5 perc alatt kell beadni. Ha injekció beadásával összefüggő tünetek alakulnak ki a betegnél, csökkenthető az injekció beadásának sebessége vagy az injekció beadása átmenetileg felfüggeszthető.

A Phesgo dózisa után 15 perces megfigyelési idő javasolt az injekcióval összefüggő reakciók és a túlérzékenységi reakciók észlelése érdekében.

A betegnek útmutatást kell adni a túlérzékenységi reakciók tüneteinek vagy más lehetséges súlyos mellékhatások felismeréséhez (a beteg tájékoztató 4. pontjában leírtak szerint), és javasolni kell, hogy forduljon egészségügyi szakemberhez, ha a tünetek azután jelentkeznek, hogy az egészségügyi szakember már nincs a beteg mellett.

A Phesgo kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál. Bármilyen fel nem használt gyógyszer illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani. Az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.