

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Phesgo 600 mg/600 mg šķīdums injekcijām
Phesgo 1 200 mg/600 mg šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Phesgo 600 mg/600 mg šķīdums injekcijām

Vienā flakonā ar 10 ml šķīduma ir 600 mg pertuzumaba (*pertuzumab*) un 600 mg trastuzumaba (*trastuzumab*).

Katrs ml šķīduma satur 60 mg pertuzumaba un 60 mg trastuzumaba.

Phesgo 1 200 mg/600 mg šķīdums injekcijām

Vienā flakonā ar 15 ml šķīduma ir 1 200 mg pertuzumaba (*pertuzumab*) un 600 mg trastuzumaba (*trastuzumab*).

Katrs ml šķīduma satur 80 mg pertuzumaba un 40 mg trastuzumaba.

Pertuzumabs un trastuzumabs ir humanizētas imūnglobulīna (Ig)G1 monoklonālas antivielas, kas tiek iegūtas zīdītāju (Ķīnas kāmjū olnīcu) šūnās, izmantojot rekombinantās dezoksiribonukleīnskābes (DNS) tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs 15 ml Phesgo flakons satur 6 mg polisorbāta 20.

Katrs 10 ml Phesgo flakons satur 4 mg polisorbāta 20.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Dzidrs līdz opalescējošs šķīdums, bezkrāsains līdz gaiši brūngans, pH 5,2–5,8, ar osmolalitāti 270–370 un 275–375 mOsmol/kg, attiecīgi 1 200 mg/600 mg un 600 mg/600 mg šķīdumiem.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Agrīns krūts vēzis (AKV)

Phesgo kombinācijā ar ķīmijterapiju ir indicēts:

- neoadjuvantā terapijā pieaugušiem pacientiem ar HER2 pozitīvu, lokāli progresējošu, iekaisīgu vai agrīnas stadijas krūts vēzi ar augstu recidīva risku (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- adjuvantā terapijā pieaugušiem pacientiem ar HER2 pozitīvu agrīnu krūts vēzi ar augstu recidīva risku (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Metastātisks krūts vēzis (MKV)

Phesgo indicēts lietošanai kombinācijā ar docetakselu pieaugušiem pacientiem ar HER2 pozitīvu metastātisku vai lokāli recidivējošu nerezecējamu krūts vēzi, kuriem metastātiskā slimība iepriekš nav ārstēta ar anti-HER2 terapiju vai ķīmijterapiju.

4.2. Devas un lietošanas veids

Phesgo lietošanu drīkst sākt tikai ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze pretvēža līdzekļu lietošanā. Phesgo ir jāievada veselības aprūpes speciālistam, kurš ir sagatavots anafilakses novēršanai, un apstākļos, kur nekavējoties pieejams pilns reanimācijas aprīkojums.

Kad pertuzumabu saturoša terapija ir droši stabilizēta, ārsts var izvērtēt, vai veselības aprūpes speciālists var veikt Phesgo ievadīšanu ārpus klīniskās vides (piemēram, mājās) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lai novērstu zāļu lietošanas kļūdas, ir svarīgi pārbaudīt flakona marķējumu, lai pārliecinātos, ka sagatavotās un ievadītās zāles ir Phesgo.

Pacientiem, kuriem šobrīd tiek intravenozi ievadīts pertuzumabs un trastuzumabs, šo zāļu vietā var nozīmēt Phesgo.

Pāreja no intravenozi ievadāma pertuzumaba un trastuzumaba lietošanas uz Phesgo lietošanu (vai otrādi) ir vērtēta pētījumā MO40628 (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Devas

Ar Phesgo ārstētiem pacientiem jābūt HER2 pozitīvam audzēja statusam, kas definēts kā 3+ vērtējums imūnhistoķīmiskā (IHC) izmeklēšanā un/vai attiecība ≥ 2 *in situ* hibrizācijā (ISH), novērtējot ar validētu metodi.

Lai nodrošinātu precīzus un atkārtojamus rezultātus, testēšana jāveic specializētā laboratorijā, kas var nodrošināt testēšanas procedūru validāciju. Pilnus norādījumus par testu veikšanu un interpretāciju, lūdzu, skatīt validēto HER2 testēšanas metožu lietošanas instrukcijās.

Ieteikumus par Phesgo devu agrīna un metastātiska krūts vēža gadījumā skatīt 1. tabulā.

1. tabula. Phesgo ieteicamā deva un ievadīšana

	Deva (neatkarīgi no ķermeņa masas)	Subkutānās injekcijas aptuvenais ilgums	Novērošanas laiks ^{ab}
Piesātinošā deva	1 200 mg pertuzumaba/ 600 mg trastuzumaba	8 minūtes	30 minūtes
Uzturošā deva (ik pēc 3 nedēļām)	600 mg pertuzumaba/ 600 mg trastuzumaba	5 minūtes	15 minūtes

^aPacienti jānovēro, vai nerodas injekcijas izraisītas reakcijas un paaugstinātas jutības reakcijas.

^bNovērošanas periodam jābūt sākas pēc Phesgo ievadīšanas, un tas jāpabeidz pirms nākamās ķīmijterapijas ievadīšanas reizes.

Pacientiem, kuri saņem taksānu, Phesgo jāievada pirms taksāna.

Lietojot kopā ar Phesgo, docetaksela ieteicamā sākumdeva ir 75 mg/m², ko pēc tam palielina līdz 100 mg/m² atkarībā no izvēlētajās shēmas un sākumdevas panesamības. Docetakselu var ievadīt arī pa 100 mg/m² ik pēc 3 nedēļām jau no paša sākuma un atkal atkarībā no izvēlētajās shēmas. Ja tiek izmantota karboplatīnu saturoša shēma, docetaksela ieteicamā deva visu laiku ir 75 mg/m² (bez devas

palielināšanas). Ievadot kopā ar Phesgo adjuvantai terapijai, paklitaksela ieteicamā deva ir 80 mg/m² vienu reizi nedēļā 12 nedēļu ciklos.

Pacientiem, kuri saņem antraciklīnu saturošu shēmu, Phesgo ir jāievada pēc tam, kad pilnīgi ir pabeigta antraciklīna shēma (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Metastātisks krūts vēzis

Phesgo jālieto kombinācijā ar docetakselu. Ārstēšanu ar Phesgo var turpināt līdz slimības progresēšanai vai nenovēršamai toksicitātei, pat ja ārstēšana ar docetakselu ir pārtraukta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Agrīns krūts vēzis

Neoadjuvantai terapijai Phesgo jāievada 3–6 ciklus kombinācijā ar ķīmijterapiju, kā daļu no pilnas shēmas agrīna krūts vēža ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Adjuvantas terapijas gadījumā Phesgo ir jāievada kopumā vienu gadu (līdz 18 cikliem vai līdz slimības recidīvam, vai nekontrolējamai toksicitātei atkarībā no tā, kas rodas vispirms) kā daļa no pilnas shēmas agrīna krūts vēža ārstēšanai un neatkarīgi no operācijas laika. Terapijā ir jāiekļauj antraciklīnu un/vai taksānu saturoša standarta ķīmijterapija. Phesgo lietošana ir jāsāk pirmā taksānu saturoša cikla 1. dienā un jāturpina arī tad, ja ķīmijterapija tiek pārtraukta.

Atlikta vai izlaista deva

Ja starplaiks starp divām secīgām injekcijām ir:

- mazāks par 6 nedēļām, Phesgo uzturošā deva 600 mg/600 mg jāievada pēc iespējas drīzāk. Pēc tam jāturpina shēma, zāles ievadot ik pēc 3 nedēļām.
- 6 nedēļas vai vairāk, vēlreiz jāievada Phesgo piesātinošā deva 1 200 mg/600 mg, pēc tam turpmāk ik pēc 3 nedēļām jāievada Phesgo 600 mg/600 mg uzturošā deva.

Devas pielāgošana

Phesgo devu nav ieteicams samazināt. Pēc ārsta ieskatiem var būt nepieciešams pilnīgi pārtraukt Phesgo lietošanu.

Pacienti var turpināt terapiju ķīmijterapijas izraisītas atgriezeniskas mielosupresijas laikā, taču viņi rūpīgi jākontrolē, vai šajā laikā nerodas neitropēnijas komplikācijas.

Informāciju par docetaksela un citu ķīmijterapijas līdzekļu devas pielāgošanu skatīt atbilstošā zāļu aprakstā (ZA).

Kreisā kambara disfunkcija

Ja rodas jebkādas pazīmes un simptomi, kas liecina par sastrēguma sirds mazspēju, Phesgo lietošana jāpārtrauc vismaz uz 3 nedēļām. Phesgo lietošana jāpārtrauc, ja tiek apstiprināta simptomātiska sirds mazspēja (sīkāku informāciju skatīt 4.4. apakšpunktā).

Pacienti ar metastātisku krūts vēzi

Pacientiem kreisā kambara izsviedes frakcijai (KKIF) pirms terapijas ir jābūt $\geq 50\%$. Phesgo lietošana jāpārtrauc vismaz uz 3 nedēļām, ja:

- KKIF kļūst mazāka par 40%;
- KKIF ir 40–45%, kas saistīts ar samazināšanos par $\geq 10\%$ punktiem salīdzinājumā ar pirmsterapijas vērtību.

Phesgo lietošanu drīkst atsākt, ja KKIF atkal ir kļuvusi > 45% vai 40–45% un atšķirība salīdzinājumā ar pirmsterapijas vērtībām ir < 10% punktiem.

Pacienti ar agrīnu krūts vēzi

Pacientiem KKIF pirms terapijas ir jābūt $\geq 55\%$ ($\geq 50\%$ pēc ķīmijterapijas sastāvā iekļautā antraciklīna lietošanas pabeigšanas, ja to lieto).

Phesgo lietošana jāpārtrauc vismaz uz 3 nedēļām, ja KKIF samazināšanās ir līdz mazāk par 50%, kas saistīts ar samazināšanos par $\geq 10\%$ punktiem salīdzinājumā ar pirmsterapijas vērtību.

Phesgo lietošanu var atsākt, ja KKIF atkal ir kļuvusi $\geq 50\%$ vai samazināšanās atšķirība ir kļuvusi < 10% salīdzinājumā ar pirmsterapijas vērtību.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Phesgo efektivitātes vispārējās atšķirības ≥ 65 un < 65 gadus veciem pacientiem nenovēroja. Phesgo deva ≥ 65 gadus veciem pacientiem nav jāpielāgo. Pieejami ierobežoti dati par pacientiem, kuru vecums ir > 75 gadi.

Drošuma novērtējumu gados vecākiem pacientiem skatīt 4.8. apakšpunktā.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem Phesgo deva nav jāpielāgo. Tā kā pieejamie farmakokinētikas (FK) dati nav pietiekami, ieteikumus par devu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav iespējams sniegt (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Phesgo drošums un efektivitāte pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta. Maz ticams, ka pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, būs jāpielāgo Phesgo deva. Specifiska devas pielāgošana nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Phesgo drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Phesgo nav paredzēts lietošanai pediatriskiem pacientiem krūts vēža indikācijai.

Pāreja no intravenozas pertuzumaba un trastuzumaba ievadīšanas uz Phesgo lietošanu

- Pacientiem, kuriem pēc pēdējās intravenozi ievadāmā pertuzumaba un trastuzumaba devas saņemšanas ir pagājušas mazāk nekā sešas nedēļas, Phesgo jāievada kā 600 mg pertuzumaba un 600 mg trastuzumaba uzturošā deva, kas jāatkārto ik pēc trim nedēļām.
- Pacientiem, kuriem pēc pēdējās intravenozi ievadāmā pertuzumaba un trastuzumaba devas saņemšanas ir pagājušas vismaz sešas nedēļas, Phesgo jāievada kā 1 200 mg pertuzumaba un 600 mg trastuzumaba piesātinošā deva un pēc tam ik pēc trim nedēļām jāievada 600 mg pertuzumaba un 600 mg trastuzumaba uzturošā deva.

Lietošanas veids

Phesgo jāievada tikai subkutānas injekcijas veidā. Phesgo nav paredzēts intravenozai ievadīšanai.

Injekcijas vietu jāmaina tikai starp labo un kreiso augšstilbu. Nākamās injekcijas jāievada vismaz 2,5 cm attālumā no iepriekšējās injekcijas vietas veselā ādā un nekādā gadījumā apvidos, kur āda ir

apsārtusi, ar asinsizplūdumu, jutīga vai cieta. Devu nedrīkst sadalīt starp divām šļircēm vai starp divām ievadīšanas vietām. Phesgo terapijas kursa laikā citas subkutāni ievadāmas zāles vēlams injicēt citās vietās.

Piesātinošā deva un uzturošā deva jāievada attiecīgi 8 un 5 minūšu laikā.

Ar injekcijas saistītu reakciju rašanos ieteicams novērot 30 minūtes pēc Phesgo piesātinošās devas ievadīšanas pabeigšanas un 15 minūtes pēc uzturošās devas ievadīšanas pabeigšanas (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Ar injekciju saistītas reakcijas

Ja pacientam rodas ar injekciju saistīti simptomi, injekciju var palēnināt vai apturēt (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Sistēmiskos simptomus var palīdzēt mazināt arī terapija, kas ietver skābekli, bēta agonistus, antihistamīna līdzekļus, strauju intravenozu šķidrumu ievadīšanu un pretdrudža līdzekļus.

Paaugstinātas jutības reakcijas/anafilakse

Ja pacientam rodas 4. pakāpes reakcija pēc NCI-CTCAE klasifikācijas (anafilakse), bronhu spazmas vai akūts respiratorā distresa sindroms, injekcija nekavējoties un pilnīgi jāpārtrauc (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Norādījumus par zāļu lietošanu un rīcību ar tām pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Kreisā kambara disfunkcija (tai skaitā sastrēguma sirds mazspēja)

Lietojot zāles, kas bloķē HER2 darbību, tai skaitā pertuzumabu un trastuzumabu, ziņots par KKIF samazināšanos. Simptomātiskas kreisā kambara sistoliskās disfunkcijas (KKD [sastrēguma sirds mazspējas]) sastopamība pacientiem, kurus ārstēja ar pertuzumabu kombinācijā ar trastuzumabu un ķīmijterapiju, bija lielāka nekā pacientiem, kurus ārstēja ar trastuzumabu un ķīmijterapiju. Adjuvantas terapijas gadījumā par simptomātiskas sirds mazspējas gadījumiem galvenokārt ziņoja pacientiem, kuri saņēma antraciklīnu saturošu ķīmijterapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pamatojoties uz pētījumiem par intravenoza pertuzumaba lietošanu kombinācijā ar trastuzumabu un ķīmijterapiju, KKIF samazināšanās risks var būt augstāks pacientiem, kuri iepriekš ir saņēmuši antraciklīnus vai staru terapiju krūškurvja apvidū.

Pacientus ar nopietnu kardioloģisku slimību vai medicīniskiem traucējumiem anamnēzē, ventrikulāriem sirds ritma traucējumiem anamnēzē vai ventrikulāru ritma traucējumu riska faktoriem (neo-)adjuvanta AKV pivotālajā Phesgo pētījumā FEDERICA neiekļāva.

Phesgo nav pētīts pacientiem, kuriem KKIF pirms terapijas bija < 55% (EBC) vai < 50% (MBC); kuriem anamnēzē bija sastrēguma sirds mazspēja (SSM); kuriem bija traucējumi, kas var pavājināt kreisā kambara darbību, piemēram, nekontrolēta hipertensija, nesen pārciests miokarda infarkts, nopietna sirds aritmija, kuras dēļ nepieciešama ārstēšana, vai kuriem iepriekš bija antraciklīnu kumulatīvā iedarbība ar > 360 mg/m² doksorubicīna vai tam līdzvērtīgu līdzekli. Turklāt pertuzumabs

kombinācijā ar trastuzumabu un ķīmijterapiju nav pētīts pacientiem ar samazinātu KKIF < 50% trastuzumaba adjuvantās terapijas laikā.

KKIF jānovērtē pirms ārstēšanas ar Phesgo uzsākšanas un regulāri ārstēšanas laikā (piemēram, vienu reizi neoadjuvantās terapijas laikā un ik pēc 12 nedēļām adjuvantās vai metastātiska krūts vēža terapijas gadījumā), lai nodrošinātu, ka KKIF atbilst normas robežām. Ja KKIF ir samazinājies, kā norādīts 4.2. apakšpunktā, un nav uzlabojies vai ir vēl vairāk samazinājies nākamajā novērtējumā, nopietni jāapsver Phesgo lietošanas pārtraukšanu, ja vien ieguvums konkrētam pacientam neatsver risku.

Pirms Phesgo lietošanas kopā ar antraciklīnu rūpīgi jāapsver risks sirdij un jāņem vērā konkrēta pacienta medicīniskās vajadzības. Pamatojoties uz HER2 mērķterapijas līdzekļu un antraciklīnu farmakoloģisko iedarbību, sagaidāms, ka, lietojot Phesgo vienlaicīgi ar antraciklīniem, toksiskas iedarbības uz sirdi risks varētu būt lielāks, nekā tos lietojot secīgi.

Secīgu Phesgo lietošanu (kombinācijā ar taksānu) vērtēja pēc divu antraciklīnus saturošu shēmu doksorubicīna komponentes ievadīšanas pētījumā FEDERICA, bet intravenoza pertuzumaba secīgu lietošanu (kombinācijā ar trastuzumabu un taksānu) vērtēja pēc vairāku antraciklīnu saturošu shēmu epirubicīna vai doksorubicīna komponentes ievadīšanas pētījumos APHINITY un BERENICE. Par intravenoza pertuzumaba vienlaicīgu lietošanu kombinācijā ar trastuzumabu un antraciklīnu ir pieejami tikai ierobežoti drošuma dati. Pētījumā TRYPHAENA intravenozu pertuzumabu kombinācijā ar trastuzumabu lietoja vienlaicīgi ar epirubicīnu FEC (5-fluoruracils, epirubicīns, ciklofosfamīds) shēmas ietvaros (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Ārstēti tika tikai pacienti, kuri iepriekš nav saņēmuši ķīmijterapiju un viņi saņēma mazas epirubicīna kumulatīvās devas (līdz 300 mg/m²). Šajā pētījumā kardiālais drošums bija līdzīgs kā pacientiem, kuriem izmantoja tādu pašu shēmu, bet pēc tam (pēc FEC ķīmijterapijas) ievadīja pertuzumabu.

Ar injekciju/infūziju saistītas reakcijas (ISR)

Phesgo lietošana bija saistīta ar injekcijas izraisītām reakcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ar injekciju saistītas reakcijas bija definētas kā jebkāda sistēmiska reakcija ar tādiem simptomiem kā drudzis, drebuļi, galvassāpes, kuru iespējamais cēlonis ir citokīnu atbrīvošanās 24 stundu laikā pēc Phesgo ievadīšanas. Pacientu ieteicams rūpīgi novērot piesātinošās devas ievadīšanas laikā un 30 minūtes pēc tam, kā arī Phesgo uzturošās devas ievadīšanas laikā un 15 minūtes pēc tam. Ja rodas nozīmīga ar injekciju saistīta reakcija, jāsamazina injekcijas ātrums vai tā jāaptur un jānozīmē atbilstoša medikamentoza terapija. Pacienti jānovērtē un rūpīgi jākontrolē līdz pazīmju un simptomu pilnīgai izzušanai. Pacientiem, kuriem rodas smagas ar injekciju saistītas reakcijas, jāapsver pilnīga zāļu lietošanas pārtraukšana. Šis klīniskais novērtējums jāpamato ar pārciestās reakcijas smagumu un atbildes reakciju uz nevēlamās blakusparādības ārstēšanai nozīmēto terapiju (skatīt 4.2. apakšpunktu). Lai gan, lietojot Phesgo, ar injekciju saistītu reakciju letāls iznākums nav novērots, jāievēro piesardzība, jo letālas ar infūziju saistītas reakcijas ir novērotas, lietojot intravenozu pertuzumabu kombinācijā ar intravenozu trastuzumabu un ķīmijterapiju.

Paaugstinātas jutības reakcijas/anafilakse

Pacientus rūpīgi jānovēro, vai nerodas paaugstinātas jutības reakcijas. Lietojot pertuzumabu kombinācijā ar trastuzumabu un ķīmijterapiju, novērotas smagas paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā anafilakse un traucējumi ar letāliem iznākumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lielākā daļa anafilaktisko reakciju radās pirmo 6–8 terapijas ciklu laikā, kad pertuzumabu un trastuzumabu lietoja kombinācijā ar ķīmijterapiju. Jābūt pieejamām zālēm, kā arī neatliekamās palīdzības aprīkojumam, ko nekavējoties varētu izmantot šādu reakciju ārstēšanai.

Ievadot zāles ārpus klīniskās vides, jānodrošina paaugstinātas jutības reakciju ārstēšanai nepieciešamo zāļu pieejamība tūlītējai lietošanai atbilstoši vietējai standarta klīniskajai praksei (atkarībā no reakcijas smaguma un veida, piemēram, epinefrīns, bēta agonisti, antihistamīna līdzekļi un kortikosteroīdi).

Phesgo lietošana pilnīgi jāpārtrauc, ja rodas 4. pakāpes pēc *NCI-CTCAE* klasifikācijas paaugstinātas jutības reakcijas (anafilakse), bronhu spazmas vai akūts respiratorā distresa sindroms (skatīt 4.2. apakšpunktu). Phesgo ir kontrindicēts pacientiem, kuriem ir diagnosticēta paaugstināta jutība pret pertuzumabu, trastuzumabu vai jebkuru šo zāļu palīgvielu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Febrila neitropēnija

Pacientiem, kuru ārstēšanai Phesgo lieto kombinācijā ar taksānu, ir paaugstināts febrilas neitropēnijas risks.

Pacientiem, kuri tiek ārstēti, lietojot intravenozu pertuzumabu kombinācijā ar trastuzumabu un docetakselu, ir paaugstināts febrilas neitropēnijas risks salīdzinājumā ar pacientiem, kurus ārstē ar placebo, trastuzumabu un docetakselu, īpaši pirmo 3 terapijas ciklu laikā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Metastātiska krūts vēža pētījumā CLEOPATRA mazākais neitrofilo leukocītu skaits ar pertuzumabu un ar placebo ārstētiem pacientiem bija līdzīgs. Lielākā febrilas neitropēnijas sastopamība ar pertuzumabu ārstētiem pacientiem bija saistīta ar lielāku mukozīta un caurejas sastopamību šiem pacientiem. Jāapsver simptomātiska mukozīta un caurejas ārstēšana. Pēc docetaksela lietošanas pārtraukšanas par febrilas neitropēnijas gadījumiem nav ziņots.

Caureja

Phesgo var izraisīt smagu caureju. Caureja ir visbiežāk sastopama, ja zāles lieto vienlaicīgi ar taksāna terapiju. Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) caurejas risks ir augstāks nekā jaunākiem pacientiem (< 65 gadi). Caureja jāārstē atbilstoši standarta praksei un vadlīnijām. Jāapsver agrīna iejaukšanās, izmantojot loperamīdu, kā arī šķidrumu un elektrolītu aizvietošana, īpaši gados vecākiem pacientiem un smagas vai ieilgušas caurejas gadījumā. Ja pacienta stāvoklis neuzlabojas, jāapsver Phesgo lietošanas pārtraukšana. Kad caureja ir novērsta, ārstēšanu ar Phesgo drīkst atsākt.

Plaušu darbības traucējumi

Lietojoņi trastuzumabu pēcreģistrācijas periodā, ziņots par smagiem plaušu darbības traucējumiem. Dažos gadījumos šie traucējumi bija letāli. Ziņots arī par intersticiālas plaušu slimības gadījumiem, tai skaitā par infiltrātiem plaušās, akūtu respiratorā distresa sindromu, pneimoniju, pneimonītu, izsvīdumu pleirā, respiratoro distresu, akūtu plaušu tūsku un elpošanas mazspēju. Ar intersticiālu plaušu slimību saistītie riska faktori ietver iepriekšēju vai vienlaicīgu ārstēšanu ar citiem pretaudzēju līdzekļiem, kas, kā zināms, ir saistīti ar intersticiālu plaušu slimību, piemēram, ar taksāniem, gemcitabīnu, vinorelbīnu un staru terapiju. Šie traucējumi var rasties kā ar infūziju saistīta reakcija vai arī sākties vēlīni. Pacientiem ar aizdusu miera stāvoklī, ko ir izraisījušas progresējoša ļaundabīga audzēja komplikācijas un blakusslimības, plaušu darbības traucējumu risks var būt augstāks, tādēļ šādus pacientus nedrīkst ārstēt ar Phesgo. Uzmanība jāpievērš pneimonītam, īpaši pacientiem, kurus vienlaicīgi ārstē ar taksāniem.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Šīs zāles satur polisorbātu 20. Katrs 15 ml šķīduma flakons satur 6 mg polisorbāta 20. Katrs 10 ml šķīduma flakons satur 4 mg polisorbāta 20. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Specifiski zāļu mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Pertuzumabs

Randomizēta, pivotāla metastātiska krūts vēža pētījuma CLEOPATRA 37 pacientu apakšpētījumā nenovēroja FK mijiedarbību starp pertuzumabu un trastuzumabu vai starp pertuzumabu un docetakselu. Turklāt populācijas farmakokinētikas analizē nebija pierādījumu par zāļu savstarpēju mijiedarbību starp pertuzumabu un trastuzumabu vai starp pertuzumabu un docetakselu. Šo zāļu savstarpējās mijiedarbības trūkumu apstiprināja arī pētījumu NEOSPHERE un APHINITY FK dati.

Piecos pētījumos vērtēja pertuzumaba ietekmi uz vienlaicīgi lietoto citotoksisko līdzekļu, docetaksela, paklitaksela, gemcitabīna, kapecitabīna, karboplatīna un erlotinība FK. Pierādījumu par FK mijiedarbību starp pertuzumabu un kādu no šiem līdzekļiem nebija. Pertuzumaba FK šajos pētījumos bija salīdzināma ar to, kāda novērota pētījumos ar vienu līdzekli.

Trastuzumabs

Oficiāli zāļu mijiedarbības pētījumi nav veikti. Klīniski nozīmīga mijiedarbība starp trastuzumabu un klīniskos pētījumos vienlaicīgi lietotajām zālēm nav novērota.

Trastuzumaba ietekme uz citu pretaudzēju līdzekļu farmakokinētiku

Pētījumos BO15935 un M77004 iegūtie FK dati sievietēm ar HER2 pozitīvu metastātisku krūts vēzi liecināja, ka paklitaksela un doksorubicīna (un to galveno metabolītu 6- α hidroksilpaklitaksela, POH, un doksorubicinola, DOL) iedarbība trastuzumaba (8 mg/kg vai 4 mg/kg intravenozā piesātinošā deva, pēc tam attiecīgi 6 mg/kg reizi 3 nedēļās vai 2 mg/kg reizi nedēļā intravenozi) klātbūtnē nemainījās. Taču trastuzumabs var pastiprināt viena doksorubicīna metabolīta (7-dezoksi-13 dihidro-doksorubicinona, D7D) kopējo iedarbību. D7D bioloģiskā aktivitāte un šī metabolīta līmeņa paaugstināšanās klīniskā ietekme nebija skaidra.

Pētījumā JP16003, kas bija vienas grupas trastuzumaba (4 mg/kg intravenozā piesātinošā deva un 2 mg/kg intravenozi reizi nedēļā) un docetaksela (60 mg/m² intravenozi) pētījums japāņu sievietēm ar HER2 pozitīvu metastātisku krūts vēzi, iegūtie dati liecināja, ka vienlaicīga trastuzumaba lietošana neietekmēja docetaksela vienas devas farmakokinētiku. Pētījums JP19959 bija BO18255 (ToGA) apakšpētījums vīriešu un sieviešu dzimuma japāņu izcelsmes pacientiem ar progresējošu kuņģa vēzi, lai pētītu kapecitabīna un cisplatīna farmakokinētiku, lietojot kopā ar trastuzumabu vai bez tā. Šī apakšpētījuma rezultāti liecināja, ka lietošana vienlaicīgi ar cisplatīnu vai vienlaicīgi ar cisplatīnu un trastuzumabu neietekmēja kapecitabīna bioaktīvo metabolītu (piemēram, 5-FU) iedarbību. Taču, lietojot kombinācijā ar trastuzumabu, pašam kapecitabīnam bija augstāka koncentrācija un ilgāks eliminācijas pusperiods. Dati arī liecināja, ka lietošana vienlaicīgi ar kapecitabīnu vai vienlaicīgi ar kapecitabīnu un trastuzumabu neietekmēja cisplatīna farmakokinētiku.

Pētījumā H4613g/GO01305 pacientiem ar metastātisku vai lokāli progresējošu neoperējamu HER2 pozitīvu vēzi iegūtie FK dati liecināja, ka trastuzumabs neietekmē karboplatīna FK.

Pretaudzēju līdzekļu ietekme uz trastuzumaba farmakokinētiku

Salīdzinot simulēto trastuzumaba koncentrāciju serumā pēc trastuzumaba monoterapijas (4 mg/kg piesātinošā deva/2 mg/kg vienu reizi nedēļā intravenozi) un novēroto koncentrāciju serumā japāņietēm ar HER2 pozitīvu metastātisku krūts vēzi (pētījumā JP16003), neieguva pierādījumus par docetaksela vienlaicīgas lietošanas FK ietekmi uz trastuzumaba farmakokinētiku. Salīdzinot FK rezultātus divos 2. fāzes pētījumos (BO15935 un M77004) un vienā 3. fāzes pētījumā (H0648g), kurā pacientus ārstēja vienlaicīgi ar trastuzumabu un paklitakselu, un divos 2. fāzes pētījumos, kuros trastuzumabu lietoja monoterapijā (W016229 un MO16982) sievietēm ar HER2 pozitīvu metastātisku krūts vēzi, atklāja, ka individuālā un vidējā trastuzumaba minimālā koncentrācija serumā viena pētījuma ietvaros un visos pētījumos bija dažāda, taču nebija vienlaicīgi lietota paklitaksela pārlicinošas ietekmes uz trastuzumaba farmakokinētiku.

Salīdzinot FK datus pētījumā M77004, kurā sievietes ar HER2 pozitīvu metastātisku krūts vēzi ārstēja vienlaicīgi ar trastuzumabu, paklitakselu un doksorubicīnu, un pētījumos, kuros trastuzumabu lietoja monoterapijā (H0649g) vai kombinācijā ar antraciklīnu kopā ar ciklofosfamīdu vai paklitakselu (pētījumā H0648g), atklāja, ka doksorubicīns un paklitaksels neietekmē trastuzumaba farmakokinētiku.

Pētījuma H4613g/GO01305 farmakokinētikas dati liecināja, ka karboplatīns neietekmē trastuzumaba FK.

Vienlaicīga anastrozola lietošana neietekmēja trastuzumaba farmakokinētiku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Reproduktīvā vecuma sievietes/kontracepcija

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā ar Phesgo un 7 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas jālieto efektīva kontracepcija.

Grūtniecība

Pētījumos ar dzīvniekiem pertuzumabs izraisīja reproduktīvu toksicitāti. Dati par pertuzumaba lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti.

Pētījumos ar dzīvniekiem nav noskaidrots, vai trastuzumabs var ietekmēt reproduktīvo spēju (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tomēr pēcreģistrācijas periodā ziņots par augļa nieru augšanas un/vai darbības traucējumiem saistībā ar oligohidramniju, kas dažos gadījumos izraisīja letālu augļa plaušu hipoplāziju, ja sievietes grūtniecības laikā saņēma trastuzumabu.

Pamatojoties uz iepriekš minētajiem pētījumiem ar dzīvniekiem un pēcreģistrācijas datiem, no Phesgo lietošanas grūtniecības laikā ir jāizvairās, ja vien iespējamaais ieguvums mātei neatsver iespējamo risku auglim. Sievietēm, kurām iestājas grūtniecība, jāsniedz informācija par iespējamo kaitējumu auglim. Ja grūtniece terapijā saņem Phesgo, vai ja pacientei iestājas grūtniecība Phesgo lietošanas laikā vai 7 mēnešu laikā pēc Phesgo pēdējās devas lietošanas, vēlama rūpīga kontrole, ko īsteno multidisciplināra komanda.

Barošana ar krūti

Tā kā cilvēka IgG izdalās cilvēka pienā un nav zināms, vai tas var uzsūkties un kaitēt zīdaiņim, sievietes nedrīkst barot bērnu ar krūti Phesgo terapijas laikā un vismaz 7 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas.

Fertilitāte

Pertuzumabs

Specifiski fertilitātes pētījumi ar dzīvniekiem pertuzumaba ietekmes novērtēšanai nav veikti. Līdz sešiem mēnešiem ilgos pertuzumaba atkārtotu devu toksicitātes pētījumos makaka sugas mērķaķiem nenovēroja nevēlamu iedarbību uz tēviņu un mātīšu reproduktīvajiem orgāniem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Trastuzumabs

Reproduktīvās spējas pētījumos, kas ar trastuzumabu veikti makaka sugas mērķaķiem, neatklāja fertilitātes traucējumus makaka sugas mērķaķu mātītēm (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Phesgo nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti, kuriem rodas ar injekciju saistītas reakcijas vai reibonis (skatīt 4.4. apakšpunktu), jāiesaka nevadīt transportlīdzekli un neapkalpot mehānismus, kamēr simptomi nav izzuduši.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās ziņotās nevēlamās blakusparādības (NBP) ($\geq 30\%$) pacientiem, kuri ārstēti ar Phesgo vai ar intravenozu pertuzumabu kombinācijā ar trastuzumabu un ķīmijterapiju, bija alopēcija, caureja, slikta dūša, anēmija, astēnija un artralģija.

Biežākās nopietnās nevēlamās blakusparādības (NNBP) ($\geq 1\%$), par kurām ziņots pacientiem, kuri ārstēti ar Phesgo vai ar intravenozu pertuzumabu kombinācijā ar trastuzumabu, bija febrila neitropēnija, sirds mazspēja, drudzis, neitropēnija, neitropēniska sepse, samazināts neitrofilo leikocītu skaits un pneimonija.

Phesgo drošuma profils kopumā bija līdzīgs zināmajam drošuma profilam, kāds ir intravenozi ievadāmajam pertuzumabam, lietojot kombinācijā ar trastuzumabu, vienīgi ar papildu NBP – reakcija injekcijas vietā. (15,3%, salīdzinot ar 0,4%).

Pivotālajā pētījumā FEDERICA NBP sastopamība Phesgo terapijas un pertuzumaba un trastuzumaba kombinācijas intravenozās terapijas grupās bija līdzīga. Salīdzinājumā ar pertuzumaba un trastuzumaba kombinācijas intravenozo terapiju pēc Phesgo lietošanas biežāk (par $\geq 5\%$ gadījumu) ir ziņots par tādām nevēlamajām blakusparādībām kā alopēcija (79%, salīdzinot ar 73%), mialģija (27%, salīdzinot ar 20,6%) un dispnoja (12,1%, salīdzinot ar 6%).

Nvēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Pertuzumaba drošumu, lietojot kombinācijā ar trastuzumabu, vērtēja 3 834 pacientiem ar HER2 pozitīvu krūts vēzi pivotālajos klīniskajos pētījumos CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY un FEDERICA. Tas kopumā bija konsekvents visos pētījumos, lai gan NBP sastopamība un biežākās nevēlamās blakusparādības atšķīrās atkarībā no pertuzumaba lietošanas kombinācijā ar trastuzumabu vienlaicīgi ar vai bez pretaudzēju līdzekļiem.

2. tabulas pirmajā slejā ir norādītas NBP, par kurām ziņots saistībā ar pertuzumaba lietošanu kombinācijā ar trastuzumabu un ķīmijterapiju tālāk minētajos pivotālajos klīniskajos pētījumos ($n = 3\,834$) un pēc zāļu reģistrācijas. Tā kā pertuzumabs ir lietots kombinācijā ar trastuzumabu un ķīmijterapiju, ir grūti noskaidrot nevēlamo blakusparādību cēloņsakarību ar kādu konkrētu zāļu lietošanu. Pēdējās divās slejās ir aprakstītas NBP, par kurām ziņots pētījuma FEDERICA Phesgo grupā ($n = 243$) pēc Phesgo lietošanas kopā ar ķīmijterapijas līdzekli vai monoterapijas veidā.

- CLEOPATRA, kurā pertuzumabu lietoja kombinācijā ar trastuzumabu un docetakselu pacientiem ar metastātisku krūts vēzi ($n = 453$).
- NEOSPHERE ($n = 309$) un TRYPHAENA ($n = 218$), kuros neoadjuvantu pertuzumaba terapiju lietoja kombinācijā ar trastuzumabu un ķīmijterapiju pacientiem ar lokāli progresējošu, iekaisīgu vai agrīnu krūts vēzi.
- APHINITY, kurā adjuvantu pertuzumaba terapiju lietoja kombinācijā ar trastuzumabu un antraciklīnu saturošu terapiju, vai antraciklīnu nesaturošu, taksānu saturošu ķīmijterapiju pacientiem ar agrīnu krūts vēzi ($n = 2\,364$).
- FEDERICA, kurā Phesgo ($n = 243$) vai intravenozu pertuzumabu un trastuzumabu ($n = 247$) pacientiem ar agrīnu krūts vēzi sākotnēji ievadīja kombinācijā ar ķīmijterapiju (neoadjuvantās terapijas fāzē) un pēc tam monoterapijas veidā (adjuvantās terapijas fāzē).

Šīs NBP turpmāk ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasēm (OSK) un biežuma kategorijām:

- ļoti bieži ($\geq 1/10$);
- bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$);
- retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$);
- reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$);
- ļoti reti ($< 1/10\,000$);
- nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā biežuma un OSK grupā NBP ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Kopsavilkums par NBP pivotālos klīniskos pētījumos[^], ^{^^} un pēc zāļu reģistrācijas[†] ar pertuzumabu un trastuzumabu ārstētiem pacientiem[†]

	n = 3 834 [^]	n = 243 ^{^^}	
	Pertuzumabs + trastuzumabs	Phesgo kopā ar ķīmijterapiju	Phesgo monoterapija
NBP (MedDRA ieteiktais termins) Orgānu sistēmu klase	Biežuma grupa	Biežuma grupa	Biežuma grupa
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
Neitropēnija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Bieži
Anēmija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Bieži
Febrila neitropēnija*	Ļoti bieži	Bieži	Nav zināms
Leikopēnija	Ļoti bieži	Bieži	Bieži
Sirds funkcijas traucējumi			
Kreisā kambara disfunkcija**	Bieži	Retāk	Retāk
Sirds mazspēja**	Bieži	Retāk	Bieži
Acu bojājumi			
Pastiprināta asarošana	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi			
Caureja	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Slikta dūša	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Bieži
Vemšana	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Bieži
Stomatīts	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Bieži
Aizcietējums	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Bieži
Dispepsija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Bieži
Sāpes vēderā	Ļoti bieži	Bieži	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			
Nespēks	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Bieži
Ģlotādu iekaisums	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Retāk
Astēnija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Drudzis	Ļoti bieži	Bieži	Bieži
Perifēra tūska	Ļoti bieži	Bieži	Bieži
Reakcija injekcijas vietā ^{ooo}	Ļoti bieži	Bieži	Ļoti bieži

	n = 3 834 [^]	n = 243 ^{^^}	
	Pertuzumabs + trastuzumabs	Phesgo kopā ar ķīmijterapiju	Phesgo monoterapija
Imūnās sistēmas traucējumi			
Paaugstināta jutība*°	Bieži	Retāk	Nav zināms
Paaugstināta jutība pret zālēm*°	Bieži	Retāk	Retāk
Anafilaktiska reakcija*°	Retāk	Nav zināms	Nav zināms
Citokīnu atbrīvošanās sindroms°	Reti	Nav zināms	Nav zināms
Infekcijas un infestācijas			
Nazofaringīts	Ļoti bieži	Bieži	Bieži
Augšējo elpceļu infekcija	Bieži	Bieži	Bieži
Paronīhija	Bieži	Bieži	Bieži
Vielmaiņas un uztures traucējumi			
Vājāka ēstgriba	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Bieži
Audzēja sabrukšanas sindroms†	Reti	Nav zināms	Nav zināms
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			
Artralģija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Mialģija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Bieži
Sāpes ekstremitātēs	Ļoti bieži	Bieži	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi			
Disgeizija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Bieži
Galvassāpes	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Bieži
Perifēra sensora neiropātija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Bieži
Perifēra neiropātija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Bieži
Reibonis	Ļoti bieži	Bieži	Bieži
Parestēzijas	Ļoti bieži	Bieži	Bieži
Psihiskie traucējumi			
Bezmiegs	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Bieži
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			
Deguna asiņošana	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Bieži
Klepus	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Bieži
Dispnoja	Ļoti bieži	Bieži	Bieži
Intersticiāla plaušu slimība°°	Retāk	Nav zināms	Nav zināms
Ādas un zemādas audu bojājumi			
Alopēcija	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Retāk
Izsitumi	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Bieži
Sausa āda	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Bieži
Nagu bojājumi	Ļoti bieži	Bieži	Bieži
Nieze	Ļoti bieži	Bieži	Bieži

	n = 3 834 [^]	n = 243 ^{^^}	
	Pertuzumabs + trastuzumabs	Phesgo kopā ar ķīmijterapiju	Phesgo monoterapija
Asinsvadu sistēmas traucējumi			
Karstuma viļņi	Ļoti bieži	Bieži	Ļoti bieži

[^] Norādīti apvienotie dati no pētījuma CLEOPATRA kopējā terapijas perioda (datu apkopošanas noslēguma datums 2014. gada 11. februāris; pertuzumaba ciklu skaita mediāna bija 24); no neoadjuvantās terapijas perioda pētījumā NEOSPHERE (pertuzumaba ciklu skaita mediāna visās ārstēšanas grupās bija 4) un pētījumā TRYPHAENA (pertuzumaba ciklu skaita mediāna visās ārstēšanas grupās bija 3–6); no pētījuma APHINITY terapijas perioda (pertuzumaba ciklu skaita mediāna bija 18) un no visa pētījuma FEDERICA terapijas perioda (Phesgo ciklu skaita mediāna bija 18).

^{^^} Norādīti visā pētījuma FEDERICA terapijas periodā iegūtie dati par Phesgo (Phesgo ciklu skaita mediāna bija 18).

* Tai skaitā ziņots par NBP ar letālu iznākumu.

** Par kopējo terapijas periodu 5 pētījumos (CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY, FEDERICA). Kreisā kambara disfunkcijas un sastrēguma sirds mazspējas sastopamība atspoguļo MedDRA ieteicamos terminus, kuri minēti konkrēto pētījumu ziņojumos.

°Termini, kas visbiežāk minēti saistībā ar anafilaktiskām reakcijām un ar injekcijām vai infūzijām saistītajām reakcijām, sīkāk ir paskaidroti apakšpunktā “Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”.

°°Pētījumā FeDeriCa nav ziņots ne par vienu intersticiālas plaušu slimības gadījumu, tomēr šādi gadījumi ir novēroti pēc trastuzumaba lietošanas.

°°°Novērots, lietojot tikai Phesgo (ar subkutāno ievadīšanu saistīts). Adjuvantās terapijas fāzē novērotais lielākais sastopamības biežums ir saistīts ar ilgāku ārstēšanu, Phesgo lietojot monoterapijas veidā.

† Pēc zāļu reģistrācijas ziņotās NBP i.v. pertuzumabam un trastuzumabam.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Kreisā kambara disfunkcija

Phesgo

Pivotālā pētījumā FEDERICA simptomātiskas sirds mazspējas (III vai IV funkcionālā klase pēc NYHA klasifikācijas) ar KKIF samazināšanos par vismaz 10% punktiem, salīdzinot ar sākotnējo vērtību, un līdz < 50% sastopamība bija 0,4% ar Phesgo ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar 0% ar intravenozu pertuzumabu un trastuzumabu neoadjuvantās terapijas fāzē (kad tas tika lietots vienlaicīgi ar ķīmijterapiju) ārstētajiem pacientiem. No pacientiem ar simptomātisku sirds mazspēju neviens no pacientiem, kuri ārstēti ar Phesgo nebija atveseļojies datu apkopošanas noslēguma dienā, un vienam pacientam simptomātiskas sirds mazspējas gadījuma dēļ Phesgo lietošana tika pārtraukta.

Simptomātiskas sirds mazspējas un sākotnējās KKIF samazināšanās par vismaz 10% punktiem un līdz < 50% sastopamība adjuvantās terapijas fāzē, kad Phesgo tika ievadīts monoterapijas veidā, un novērošanas fāzē bija līdzīga. Asimptomātisku vai viegli simptomātisku (II funkcionālā klase pēc NYHA klasifikācijas) KKIF samazināšanos par vismaz 10% punktiem, salīdzinot ar sākotnējo vērtību, vai līdz < 50% (ko apstiprina sekundārā KKIF) nenovēroja ar Phesgo ārstētiem pacientiem un neoadjuvantās terapijas fāzē tā tika novērota 0,4% ar intravenozu pertuzumabu un trastuzumabu ārstēto pacientu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Adjuvantās terapijas fāzē par asimptomātisku vai viegli simptomātisku (II funkcionālā klase pēc NYHA klasifikācijas) sākotnējās KKIF samazināšanos par vismaz 10% punktiem un līdz < 50% (ko apstiprina sekundārā KKIF) nevienā grupā nav ziņots. Ziņots, ka novērošanas fāzē šāda veida sirds patoloģijas ir bijušas 1,6% ar Phesgo ārstēto pacientu un 3,6% ar intravenozi ievadītu pertuzumabu un trastuzumabu ārstēto pacientu.

Pertuzumabs intravenozi kombinācijā ar trastuzumabu un ķīmijterapiju

Pivotālajā pētījumā CLEOPATRA KKD sastopamība ārstēšanas laikā bija lielāka ar placebo ārstētajā grupā nekā ar pertuzumabu ārstētajā grupā (attiecīgi 8,6% un 6,6%). Simptomātiskas KKD sastopamība ar pertuzumabu ārstētajā grupā arī bija mazāka (1,8% ar placebo ārstētajā grupā salīdzinājumā ar 1,5% ar pertuzumabu ārstētajā grupā) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Neoadjuvantas terapijas pētījumā NEOSPHERE, kurā pacienti neoadjuvantā terapijā saņēma 4 pertuzumaba ciklus, KKD sastopamība (visā terapijas periodā) ar pertuzumabu, trastuzumabu un docetakselu ārstēto pacientu grupā (7,5%) bija lielāka nekā ar trastuzumabu un docetakselu ārstēto pacientu grupā (1,9%). Ar pertuzumabu un trastuzumabu ārstēto pacientu grupā bija viens simptomātiskas KKD gadījums.

Neoadjuvantas terapijas pētījumā TRYPHAENA KKD sastopamība (visā terapijas periodā) bija 8,3% ar pertuzumabu kopā ar trastuzumabu un FEC (5-fluorouracils, epirubicīns, ciklofosfamīds) ārstēto pacientu grupā, kurus pēc tam ārstēja ar pertuzumabu kopā ar trastuzumabu un docetakselu, 9,3% ar pertuzumabu kopā ar trastuzumabu un docetakselu ārstēto pacientu grupā, kuriem iepriekš bija lietots FEC, un 6,6% ar pertuzumaba un TCH (docetaksels, karboplatīns un trastuzumabs) kombināciju ārstēto pacientu grupā. Simptomātiskas KKD (sastrēguma sirds mazspējas) sastopamība ar pertuzumabu kopā ar trastuzumabu un docetakselu ārstēto pacientu grupā, kuriem iepriekš lietoja FEC, bija 1,3% (neieskaitot pacientu, kuram simptomātiska KKD radās FEC lietošanas laikā pirms pertuzumaba kopā ar trastuzumabu un docetakselu lietošanas), un tā bija 1,3% arī grupā, kurā pacienti tika ārstēti ar pertuzumabu kombinācijā ar TCH. Grupā, kurā pacienti tika ārstēti ar pertuzumabu kopā ar trastuzumabu un FEC, pēc tam lietojot pertuzumabu kopā ar trastuzumabu un docetakselu, simptomātiska KKD nebija nevienam pacientam.

Pētījuma BERENICE neoadjuvantajā periodā simptomātiskas III/IV funkcionālās klases pēc NYHA klasifikācijas KKD (sastrēguma sirds mazspējas atbilstoši NCI-CTCAE 4. versijai) sastopamība bija 1,5% intensīvi ar doksorubicīnu un ciklofosfamīdu (AC) ārstēto pacientu grupā, terapiju pēc tam turpinot ar pertuzumabu kopā ar trastuzumabu un ciklofosfamīdu. Ar FEC ārstēto pacientu grupā, terapiju pēc tam turpinot ar pertuzumabu kombinācijā ar trastuzumabu un ar docetakselu, simptomātiska KKD nebija nevienam pacientam (0%). Asimptomātiskas KKD (izsviedes frakcijas samazinājums atbilstoši NCI-CTCAE 4. versijai) bija 7% intensīvi ar AC ārstēto pacientu grupā, terapiju pēc tam turpinot ar pertuzumabu kopā ar trastuzumabu un ar paklitakselu, un 3,5% ar FEC ārstēto pacientu grupā, terapiju pēc tam turpinot ar pertuzumabu kopā ar trastuzumabu un ar docetakselu.

Pētījumā APHINITY simptomātiskas sirds mazspējas (III vai IV funkcionālā klase pēc NYHA klasifikācijas) ar KKIF samazināšanos par vismaz 10%, salīdzinot ar sākotnējo vērtību, un līdz < 50% sastopamība bija < 1% (0,6% ar pertuzumabu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 0,3% ar placebo ārstēto pacientu). No pacientiem, kuriem attīstījās simptomātiska sirds mazspēja, 46,7% ar pertuzumabu ārstēto pacientu un 57,1% ar placebo ārstēto pacientu atveseļojās (definēta kā 2 secīgi KKIF mērījumi, kas pārsniedz 50%) datu apkopošanas noslēguma dienā. Lielāko daļu šo gadījumu novēroja ar antraciklīnu ārstētiem pacientiem. Asimptomātisku vai viegli simptomātisku (II funkcionālā klase pēc NYHA klasifikācijas) KKIF samazināšanos par vismaz 10% punktiem, salīdzinot ar sākotnējo vērtību, vai līdz < 50% novēroja 2,7% ar pertuzumabu ārstēto pacientu un 2,8% ar placebo ārstēto pacientu, no kuriem 79,7% ar pertuzumabu ārstēto pacientu un 80,6% ar placebo ārstēto pacientu atveseļojās datu apkopošanas noslēguma dienā.

Ar injekciju/infūziju saistītās reakcijas

Phesgo

Pivotālā pētījumā FEDERICA ar injekciju/infūziju saistīta reakcija bija definēta kā jebkura sistēmiska reakcija, par kuru ziņots 24 stundu laikā pēc Phesgo ievadīšanas vai intravenoza pertuzumaba lietošanas kombinācijā ar trastuzumabu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Par reakcijām, kas saistītas ar injekciju, ziņots 0,4% ar Phesgo ārstēto pacientu un par reakcijām, kas saistītas ar infūziju, ziņots 10,7% ar intravenozu pertuzumabu un trastuzumabu ārstētiem pacientiem neoadjuvantās terapijas fāzē. Adjuvantās terapijas fāzē ar Phesgo ārstētajiem pacientiem nav ziņots par ar injekciju saistītām reakcijām, un 1,6% ar intravenozi ievadītu pertuzumabu un trastuzumabu ārstēto pacientu ziņots par ar infūziju saistītām reakcijām. Lielākā daļa ar Phesgo vai intravenozu pertuzumabu un trastuzumabu novēroto sistēmisko reakciju, kas bija saistītas ar injekciju vai infūziju, bija drebuļi, slikta dūša vai vemšana.

Par reakcijām injekcijas vietā, kuras definētas kā jebkura vietēja reakcija, par kuru ziņots 24 stundu laikā pēc Phesgo ievadīšanas, ziņots 6,9% un 12,9% ar Phesgo ārstēto pacientu, attiecīgi neoadjuvantās un adjuvantās terapijas fāzē, un tās visas bija 1. vai 2. smaguma pakāpes traucējumi. Lielākā daļa ar Phesgo novēroto lokālo reakciju injekcijas vietā bija sāpes injekcijas vietā vai eritēma injekcijas vietā.

Pertuzumabs intravenozi kombinācijā ar trastuzumabu un ķīmijterapiju

Ar zāļu ievadīšanu saistīta reakcija pivotālajos pētījumos bija definēta kā jebkurš traucējums, par kuru ziņots kā par paaugstinātu jutību, anafilaktisku reakciju, akūtu ar infūziju saistītu reakciju vai citokīnu atbrīvošanās sindromu, kas rodas infūzijas laikā vai infūzijas dienā. Pivotālā pētījumā CLEOPATRA pertuzumaba sākumdevu ievadīja vienu dienu pirms trastuzumaba un docetaksela, lai varētu novērtēt ar pertuzumabu saistītās reakcijas. Pirmajā dienā, kad ievadīja tikai pertuzumabu, ar infūziju saistīto reakciju kopējais biežums bija 9,8% placebo grupā un 13,2% ar pertuzumabu ārstēto pacientu grupā, lielākā daļa reakciju bija vieglas vai vidēji smagas. Biežākās ar infūziju saistītās reakcijas ($\geq 1\%$) ar pertuzumabu ārstēto pacientu grupā bija drudzis, drebuļi, nogurums, galvassāpes, astēnija, paaugstināta jutība un vemšana.

Otrā cikla laikā, kad visas zāles ievadīja vienā dienā, biežākās ar infūziju saistītās reakcijas ($\geq 1\%$) ar pertuzumabu ārstēto pacientu grupā bija nogurums, paaugstināta jutība pret zālēm, disgeizija, paaugstināta jutība, mialģija un vemšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Neoadjuvantos un adjuvantos pētījumos pertuzumabu ievadīja vienā dienā ar citu pētījuma terapiju. Ar infūziju saistītās reakcijas radās 18,6–25,0% pacientu pertuzumaba ievadīšanas (kombinācijā ar trastuzumabu un ķīmijterapiju) pirmajā dienā. Traucējumu veids un smaguma pakāpe bija līdzīga kā pētījumā CLEOPATRA, lielākā daļa reakciju bija vieglas vai vidēji smagas.

Paaugstinātas jutības reakcijas/anafilakse

Phesgo

Pivotālajā pētījumā FEDERICA ziņoto paaugstinātas jutības/anafilakses gadījumu kopējais biežums saistībā ar HER2 mērķterapiju bija 1,2% ar Phesgo ārstētajiem pacientiem salīdzinājumā ar 0,8% pacientiem, kurus ārstēja ar intravenozu pertuzumabu un trastuzumabu. Neviena no šīm reakcijām neatbilda 3.-4. pakāpei pēc NCI-CTCAE (4.0 versijas) klasifikācijas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Vienam pacientam bija paaugstināta jutība/anafilakse Phesgo ievadīšanas laikā vai tūlīt pēc tās; tas notika pirmajā ciklā, un tā rezultātā terapija tika atcelta (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Neoadjuvantās terapijas fāzē zāļu izraisītas paaugstinātas jutības reakcijas ir novērotas 0,4% ar Phesgo ārstēto pacientu un 0,4% ar intravenozi ievadītu pertuzumabu un trastuzumabu ārstēto pacientu. Adjuvantās terapijas fāzē zāļu izraisītas paaugstinātas jutības reakcijas radās 0,4% ar Phesgo ārstēto pacientu, un nevienam ar intravenozi ievadītu pertuzumabu un trastuzumabu ārstētajam pacientam nebija radušās paaugstinātas jutības vai zāļu izraisītas paaugstinātas jutības reakcijas.

Pertuzumabs intravenozi kombinācijā ar trastuzumabu un ķīmijterapiju

Metastātiska krūts vēža pivotālajā pētījumā CLEOPATRA pētnieka ziņoto paaugstinātas jutības/anafilakses gadījumu kopējais biežums visā ārstēšanas periodā bija 9,3% ar placebo ārstēto pacientu grupā un 11,3% ar pertuzumabu ārstēto pacientu grupā, attiecīgi 2,5% un 2,0% no šiem gadījumiem atbilda 3.–4. smaguma pakāpei pēc NCI-CTCAE klasifikācijas. Kopumā 2 pacientiem ar placebo ārstēto pacientu grupā un 4 pacientiem ar pertuzumabu ārstēto pacientu grupā radās traucējumi, ko pētnieks aprakstīja kā anafilaksi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kopumā lielākā daļa paaugstinātas jutības reakciju bija vieglas vai vidēji smagas un izzuda uzsākot pēc ārstēšanas. Ņemot vērā veiktās pētījuma terapijas izmaiņas, lielākā daļā reakciju novērtētas kā sekundāras docetaksela infūzijai.

Neoadjuvantas un adjuvantas terapijas pētījumos paaugstinātas jutības/anafilakses gadījumi bija atbilstoši pētījumā CLEOPATRA novērotajiem. Pētījumā NEOSPHERE anafilakse bija diviem pacientiem pertuzumaba un docetaksela grupā. Gan pētījumā TRYPHAENA, gan pētījumā APHINITY ar pertuzumabu un TCH ārstēto pacientu grupā bija lielākais kopējais paaugstinātas jutības/anafilakses gadījumu biežums (attiecīgi 13,2% un 7,6%), un attiecīgi 2,6% un 1,3% gadījumu atbilda 3.–4. smaguma pakāpei pēc NCI-CTCAE klasifikācijas.

Febrila neitropēnija

Phesgo

Pivotālā pētījuma FEDERICA neoadjuvantās terapijas fāzē febrila neitropēnija (3. vai 4. pakāpes) radās 6,6% ar Phesgo ārstēto pacientu un 5,6% ar intravenozu pertuzumabu un trastuzumabu ārstētiem pacientiem. Adjuvantās terapijas fāzē febrilas neitropēnijas (3. vai 4. pakāpes) notikumi nav novēroti. Intravenoza pertuzumaba un trastuzumaba pivotālos pētījumos ar intravenozu pertuzumabu un trastuzumabu ārstētiem aziātu izcelsmes pacientiem novēroja lielāku febrilas neitropēnijas (3. vai 4. pakāpes) sastopamību (13,0%) un arī neoadjuvantās terapijas fāzē ar Phesgo ārstētiem aziātu izcelsmes pacientiem febrilas neitropēnijas sastopamība bija lielāka (13,7%). Adjuvantās terapijas fāzē febrilas neitropēnijas (3. vai 4. pakāpes) notikumi nevienā grupā nav novēroti.

Pertuzumabs intravenozi kombinācijā ar trastuzumabu un ķīmijterapiju

Pivotālā pētījumā CLEOPATRA lielākajai daļai pacientu abās terapijas grupās bija vismaz viens ar leukopēnijas gadījums (63% pacientu pertuzumaba grupā un 58,3% pacientu placebo grupā), no kuriem lielākā daļa bija neitropēnijas gadījumi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Febrila neitropēnija radās 13,7% ar pertuzumabu ārstēto pacientu un 7,6% ar placebo ārstēto pacientu. Abās terapijas grupās pacientu daļa, kuriem radās febrila neitropēnija, bija vislielākā terapijas pirmajā ciklā un pēc tam vienmērīgi samazinājās. Palielinātu febrilas neitropēnijas sastopamību novēroja aziātu izcelsmes pacientiem abās terapijas grupās, salīdzinot ar citu rasu pacientiem un pacientiem no citiem ģeogrāfiskiem reģioniem. Starp aziātu izcelsmes pacientiem febrilas neitropēnijas sastopamība ar pertuzumabu ārstētajā grupā bija lielāka (25,8%) nekā ar placebo ārstētajā grupā (11,3%).

Pētījumā NEOSPHERE febrila neitropēnija bija 8,4% ar neoadjuvantas pertuzumaba terapijas, trastuzumaba un docetaksela kombināciju ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 7,5% pacientu, kuri tika ārstēti ar trastuzumaba un docetaksela kombināciju. Pētījumā TRYPHAENA febrila neitropēnija bija 17,1% ar neoadjuvantas pertuzumaba terapijas un TCH kombināciju ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 9,3% pacientu, kas pēc FEC shēmas izmantošanas tika ārstēti ar neoadjuvantas pertuzumaba terapijas, trastuzumaba un docetaksela kombināciju. Pētījumā TRYPHAENA febrilas neitropēnijas sastopamība bija lielāka sešus pertuzumaba ciklus saņēmušiem pacientiem nekā trīs pertuzumaba ciklus saņēmušiem pacientiem, neatkarīgi no saņemtās ķīmijterapijas. Tāpat kā pētījumā CLEOPATRA, lielāku neitropēnijas un febrila neitropēnijas sastopamību novēroja aziātu izcelsmes pacientiem, salīdzinājumā ar citiem abos neoadjuvantas terapijas pētījumos. Pētījumā NEOSPHERE febrila neitropēnija bija 8,3% ar neoadjuvantas pertuzumaba terapijas, trastuzumaba un docetaksela kombināciju ārstēto aziātu izcelsmes pacientu salīdzinājumā ar 4% ar neoadjuvantas trastuzumaba terapijas un docetaksela kombināciju ārstēto aziātu izcelsmes pacientu.

Pētījumā APHINITY febrila neitropēnija attīstījās 12,1% ar pertuzumabu ārstēto pacientu un 11,1% ar placebo ārstēto pacientu. Tāpat kā pētījumos CLEOPATRA, TRYPHAENA un NEOSPHERE, arī pētījumā APHINITY febrilas neitropēnijas sastopamība ar pertuzumabu ārstētiem aziātu izcelsmes pacientiem bija lielāka nekā citu rasu pārstāvjiem (15,9% ar pertuzumabu ārstētiem pacientiem un 9,9% ar placebo ārstētiem pacientiem).

Caureja

Phesgo

Pivotālā pētījuma FEDERICA neoadjuvantās terapijas fāzē caureja radās 60,5% ar Phesgo ārstēto pacientu un 54,8% ar intravenozu pertuzumabu un trastuzumabu ārstētiem pacientiem. Par ≥ 3 . pakāpes caureju ziņoja 6,6% pacientu Phesgo grupā, salīdzinot ar 4% pacientu intravenozi ievadīta pertuzumaba un trastuzumaba grupā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Adjuvantās terapijas fāzē caureja radās 17,7% ar Phesgo ārstēto pacientu un 20,6% ar intravenozu pertuzumabu un trastuzumabu ārstēto pacientu. Par ≥ 3 . pakāpes caureju ziņoja 0% pacientu Phesgo grupā, salīdzinot ar 1,2% pacientu intravenozi ievadīta pertuzumaba un trastuzumaba grupā.

Pertuzumabs intravenozi kombinācijā ar trastuzumabu un ķīmijterapiju

Metastātiska krūts vēža pivotālā pētījumā CLEOPATRA caureja radās 68,4% ar pertuzumabu ārstēto pacientu un 48,7% ar placebo ārstēto pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lielākā daļa traucējumu bija viegli līdz vidēji smagi un radās dažos pirmajos terapijas ciklos. NCI-CTCAE 3.–4. pakāpes caurejas sastopamība bija 9,3% ar pertuzumabu ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar 5,1% ar placebo ārstētiem pacientiem. Ilgākās epizodes ilguma mediāna bija 18 dienas ar pertuzumabu ārstētiem pacientiem un astoņas dienas ar placebo ārstētiem pacientiem. Caurejas gadījumos laba atbildes reakcija bija uz proaktīvu ārstēšanu ar pretcaurejas līdzekļiem.

Pētījumā NEOSPHERE caureja bija 45,8% ar neoadjuvantas pertuzumaba terapijas, trastuzumaba un docetaksela kombināciju ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 33,6% pacientu, kuri tika ārstēti ar trastuzumaba un docetaksela kombināciju. Pētījumā TRYPHAENA caureja bija 72,3% ar neoadjuvantas pertuzumaba terapijas un TCH kombināciju ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 61,4% pacientu, kas pēc FEC shēmas izmantošanas tika ārstēti ar neoadjuvantas pertuzumaba terapijas, trastuzumaba un docetaksela kombināciju. Abos pētījumos vairumā gadījumu nevēlamās blakusparādības bija vieglas vai vidēji smagas.

Pētījumā APHINITY ar pertuzumabu ārstēto pacientu grupā ziņots par lielāku caurejas sastopamību (71,2%) salīdzinājumā ar placebo ārstēto pacientu grupu (45,2%). Par ≥ 3 . pakāpes caureju ziņoja 9,8% pacientu pertuzumaba grupā, salīdzinot ar 3,7% placebo grupā. Lielākā daļa ziņoto notikumu bija 1. vai 2. smaguma pakāpes. Vislielākā (visu pakāpju) caurejas sastopamība tika novērota mērķterapijas+taksānu ķīmijterapijas periodā (61,4% pacientu pertuzumaba grupā, salīdzinot ar 33,8% pacientu placebo grupā). Caurejas sastopamība ievērojami samazinājās pēc ķīmijterapijas pārtraukšanas, un mērķterapijas periodā pēc ķīmijterapijas tā bija 18,1% pacientu pertuzumaba grupā, salīdzinot ar 9,2% pacientu placebo grupā.

Izsitumi

Phesgo

Pivotālā pētījuma FEDERICA neoadjuvantās terapijas fāzē izsitumi radās 10,7% ar Phesgo ārstēto pacientu un 15,5% ar intravenozu pertuzumabu un trastuzumabu ārstēto pacientu. Adjuvantās terapijas fāzē izsitumi radās 8,2% ar Phesgo ārstēto pacientu un 8,7% ar intravenozu pertuzumabu un trastuzumabu ārstēto pacientu. Vairumā gadījumu izsitumi bija 1. vai 2. smaguma pakāpes.

Pertuzumabs intravenozi kombinācijā ar trastuzumabu un ķīmijterapiju

Metastātiska krūts vēža pivotālajā pētījumā CLEOPATRA izsitumi radās 51,7% ar pertuzumabu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 38,9% ar placebo ārstēto pacientu. Lielākā daļa gadījumu bija 1. vai 2. smaguma pakāpes, radās pirmo divu ciklu laikā un reaģēja uz standarta terapiju, piemēram, lokālu vai perorālu aknes terapiju.

Pētījumā NEOSPHERE izsitumi bija 40,2% ar neoadjuvantas pertuzumaba terapijas, trastuzumaba un docetaksela kombināciju ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 29% pacientu, kuri tika ārstēti ar trastuzumaba un docetaksela kombināciju. Pētījumā TRYPHAENA izsitumi bija 36,8% ar neoadjuvantas pertuzumaba terapijas un TCH kombināciju ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 20% pacientu, kuri pēc FEC shēmas izmantošanas tika ārstēti ar neoadjuvantas pertuzumaba terapijas, trastuzumaba un docetaksela kombināciju. Izsitumu sastopamība, neatkarīgi no saņemtajām ķīmijterapijas, bija lielāka tiem pacientiem, kuri saņēma sešus pertuzumaba ciklus nekā pacientiem, kuri saņēma trīs pertuzumaba ciklus.

Pētījumā APHINITY nevēlamā blakusparādība izsitumi radās 25,8% pacientu pertuzumaba grupā salīdzinājumā ar 20,3% pacientu placebo grupā. Vairumā gadījumu izsitumi bija 1. vai 2. smaguma pakāpes.

Laboratorisko rādītāju novirzes

Phesgo

Pivotālajā pētījumā FEDERICA NCI-CTCAE 4. versijas klasifikācijai atbilstošas 3.–4. pakāpes neitropēnijas sastopamība abās terapijas grupās bija līdzīga (13,6% ar Phesgo ārstētiem pacientiem un 13,9% ar intravenozu pertuzumabu un trastuzumabu ārstētiem pacientiem) neoadjuvantās terapijas fāzē, un būtiski mazāka adjuvantās terapijas fāzē (0,8% ar Phesgo ārstētajiem pacientiem un 0% pacientiem, kuri tika ārstēti ar intravenozi ievadot pertuzumabu un trastuzumabu).

Pertuzumabs intravenozi kombinācijā ar trastuzumabu un ķīmijterapiju

Metastātiska krūts vēža pivotālajā pētījumā CLEOPATRA NCI-CTCAE 3. versijas klasifikācijai atbilstošas 3.–4. pakāpes neitropēnijas sastopamība abās terapijas grupās bija līdzīga (86,3% ar pertuzumabu ārstētiem pacientiem un 86,6% ar placebo ārstētiem pacientiem, tajā skaitā attiecīgi 60,7% un 64,8% pacientu bija 4. pakāpes neitropēnija).

Pētījumā NEOSPHERE NCI-CTCAE 3. versijas klasifikācijai atbilstoša 3.–4. pakāpes neitropēnija bija 74,5% pacientu, kurus ārstēja ar neoadjuvantu pertuzumaba, trastuzumaba un docetaksela terapiju, salīdzinot ar 84,5% pacientu, kurus ārstēja ar trastuzumabu un docetakselu, tajā skaitā attiecīgi 50,9% un 60,2% 4. pakāpes neitropēnijas gadījumu. Pētījumā TRYPHAENA NCI-CTCAE 3. versijas klasifikācijai atbilstoša 3.–4. pakāpes neitropēnija bija 85,3% pacientiem, kurus ārstēja ar neoadjuvantu pertuzumaba terapiju +TCH, un 77% pacientiem, kurus ārstēja ar neoadjuvantu pertuzumaba terapiju, trastuzumabu un docetakselu pēc FEC, tajā skaitā attiecīgi 66,7% un 59,5% 4. pakāpes neitropēnijas gadījumu.

Pētījumā APHINITY NCI-CTCAE 4. versijas klasifikācijai atbilstoša 3.–4. pakāpes neitropēnija bija 40,6% pacientiem, kurus ārstēja ar pertuzumabu, trastuzumabu un ķīmijterapiju, salīdzinot ar 39,1% pacientiem, kurus ārstēja ar placebo, trastuzumabu un ķīmijterapiju, tajā skaitā attiecīgi 28,3% un 26,5% 4. pakāpes neitropēnijas gadījumu.

Imūngenitāte

Tāpat kā lietojot jebkuras terapeitiskas olbaltumvielas, pacientiem, kuri ārstēti ar Phesgo, var rasties imūna atbildes reakcija uz pertuzumabu un trastuzumabu.

Pētījumā FEDERICA pacientiem, kuri ārstēti ar intravenozu pertuzumabu un trastuzumabu, terapijas laikā antivielas pret pertuzumabu vai trastuzumabu sastopamība bija attiecīgi 10,6% (26/245) un 0,4% (1/245). Pacientiem, kuriem bija pozitīvs antivielu pret pertuzumabu testa rezultāts, neitralizējošas antivielas pret pertuzumabu atklāja trim pacientiem.

Terapijas laikā antivielas pret pertuzumabu, trastuzumabu vai alfa vorhialuronidāzi sastopamība bija attiecīgi 12,9% (31/241), 2,1% (5/241) un 6,3% (15/238) pacientiem, kuri ārstēti ar Phesgo. No šiem pacientiem, neitralizējošas antivielas pret pertuzumabu atklāja diviem pacientiem un neitralizējošas

antivielas pret trastuzumabu atklāja vienam pacientam. Antivielu veidošanās pret pertuzumabu, trastuzumabu vai alfa vorhialuronidāzi pēc terapijas ar Phesgo klīniskā nozīme nav zināma.

Pāreja no intravenozi ievadāma pertuzumaba un trastuzumaba lietošanas uz Phesgo lietošanu (vai otrādi)

Pētījumā MO40628 tika vērtēts drošums, pārejot no intravenozas pertuzumaba un trastuzumaba ievadīšanas uz subkutānu Phesgo ievadīšanu (A grupa), un otrādi (B grupa), un tā primārais mērķis bija novērtēt pacientu izvēli par labu Phesgo (informāciju par pētījuma plānojumu skatīt 5.1. apakšpunktā).

A grupas pacientiem nevēlamo notikumu (NN) sastopamība 1.–3. cikla (intravenozās terapijas) laikā bija 77,5% (62 no 80 pacientiem), bet 4.–6. cikla (subkutānās terapijas) laikā tā bija 72,5% (58 no 80 pacientiem). B grupas pacientiem NN sastopamība 1.–3. cikla (subkutānās terapijas) laikā bija 77,5% (62 no 80 pacientiem), bet 4.–6. cikla (intravenozās terapijas) laikā tā bija 63,8% (51 no 80 pacientiem), galvenokārt tādēļ, ka Phesgo ievadīšanas laikā biežāk tika novērotas lokālas reakcijas injekcijas vietā (tās visas bija 1. vai 2. smaguma pakāpes). Nopietnu nevēlamu notikumu, 3. pakāpes nevēlamu notikumu un terapijas pilnīgas pārtraukšanas gadījumu nevēlamu notikumu dēļ sastopamība pirms pārejas (1.–3. cikls) bija zema (< 6%) un līdzīga kā pēc pārejas (4.–6. cikls).

Par 4. un 5. pakāpes nevēlamiem notikumiem netika ziņots.

Gados vecāki pacienti

Pētījumā FEDERICA kopumā netika novērotas Phesgo drošuma atšķirības ≥ 65 gadus veciem pacientiem un < 65 gadus veciem pacientiem.

Tomēr pertuzumaba pivotālajos klīniskajos pētījumos, lietojot intravenozu pertuzumabu kombinācijā ar trastuzumabu samazinātas ēstgribas, anēmijas, ķermeņa masas samazināšanās, astēnijas, disgeizijas, perifēras neiropātijas, hipomagnēmijas un caurejas sastopamība ≥ 65 gadus veciem pacientiem ($n = 418$) bija par $\geq 5\%$ lielāka nekā pacientiem, kuru vecums bija < 65 gadi ($n = 2\,926$).

Pieejami ierobežoti klīnisko pētījumu dati par > 75 gadus veciem pacientiem, kuri ārstēti ar Phesgo vai intravenozu pertuzumabu un trastuzumabu. Pēcreģistrācijas dati neliecina par pertuzumaba kombinācijas ar trastuzumabu, drošuma atšķirībām ≥ 65 un < 65 gadus veciem pacientiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.*

4.9. Pārdozēšana

Lielākā pārbaudītā Phesgo deva ir 1 200 mg pertuzumaba/600 mg trastuzumaba. Pārdozēšanas gadījumā pacienti rūpīgi jākontrolē, vai nerodas nevēlamu blakusparādību pazīmes vai simptomi, un jāsaņem atbilstoša simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonālās antivielas, ATĶ kods: L01FY01

Darbības mehānisms

Phesgo satur pertuzumabu un trastuzumabu, kas nodrošina šo zāļu terapeitisko iedarbību, un alfa vorhialuronidāzi, enzīmu, ko lieto zāļu sastāvā esošo vielu dispersijas un uzsūkšanās veicināšanai pēc subkutānas ievadīšanas.

Pertuzumabs un trastuzumabs ir rekombinantas humanizētas IgG1 monoklonālās antivielas, kas ir vērstas pret cilvēka epidermas augšanas faktora receptoru 2 (HER2). Abas vielas, nekonkurējot, piesaistās pie atšķirīgiem HER2 apakšdomēniem un darbojas savstarpēji papildinoši, traucējot HER2 signālu pārvadi:

- pertuzumabs specifiski vēršas pret HER2 ekstracelulāro dimerizācijas domēnu (II apakšdomēnu) un tādējādi bloķē no liganda atkarīgo HER2 heterodimerizāciju ar citiem HER grupas pārstāvjiem, tai skaitā ar epidermas augšanas faktora receptoru (EGFR), HER3 un HER4. Līdz ar to pertuzumabs inhibē liganda aktivizētu intracelulāro signālu pārvadi pa diviem nozīmīgiem signālu pārvades ceļiem, mitogēnaktivizēto proteīnu (MAP) kināzi un fosfoinositīda 3-kināzi (PI3K). Šo signālu pārvades ceļu inhibīcija var izraisīt attiecīgi šūnu augšanas apstāšanos un apoptozi;
- trastuzumabs saistās pie HER2 proteīna ekstracelulārā domēna IV apakšdomēna, lai inhibētu no liganda neatkarīgu HER2 mediētu proliferāciju un izdzīvošanas signālus cilvēka audzēja šūnās ar pārmērīgu HER2 ekspresiju.

Turklāt, abas vielas mediē no antivielām atkarīgu šūnu mediētu citotoksicitāti (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; ADCC*). *In vitro* gan pertuzumaba, gan trastuzumaba ADCC tiek vērsta galvenokārt pret vēža šūnām ar pārmērīgu HER2 ekspresiju, bet mazāk pret vēža šūnām bez pārmērīgas HER2 ekspresijas.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Šajā sadaļā sniegta informācija par klīnisko pieredzi, kas iegūta, lietojot pertuzumaba un trastuzumaba fiksētu devu kombināciju Phesgo un intravenozu pertuzumabu kombinācijā ar trastuzumabu pacientiem ar agrīnu un metastātisku krūts vēzi ar pārmērīgu HER2 ekspresiju.

Klīniskā pieredze, lietojot Phesgo pacientiem ar HER2 pozitīvu agrīnu krūts vēzi

Phesgo klīniskā pieredze pamatojas uz 3. fāzes klīniskā pētījuma (FEDERICA WO40324) un 2. fāzes klīniskā pētījuma (PHRANCESCA MO40628) datiem par pacientiem ar HER2 pārmērīgi ekspresējošu agrīnu krūts vēzi. Turpmāk minētajā pētījumā HER2 pārmērīgu ekspresiju noteica centrālajā laboratorijā un definēja kā 3+ vērtējumu IHC testā vai ISH amplifikācijas attiecību ≥ 2 .

FEDERICA bija atklāts, daudzcentru, randomizēts pētījums, kurā piedalījās 500 pacienti ar HER2 pozitīvu neoperējamu vai lokāli progresējošu (tai skaitā iekaisīgu) agrīnu krūts vēzi neoadjuvantas un adjuvantas terapijas laikā, ja audzēja izmērs bija > 2 cm vai audzējs bija izplatījies limfmezglos. Pacientus randomizēja 8 neoadjuvantas ķīmijterapijas cikliem, vienlaicīgi 5.–8. cikla laikā 4 ciklus lietojot vai nu Phesgo, vai intravenozu pertuzumabu un trastuzumabu. Pētnieki konkrētiem pacientiem izvēlējās vienu no divām turpmāk minētajām neoadjuvantas ķīmijterapijas shēmām:

- 4 cikli doksorubicīna (60 mg/m²) un ciklofosfamīda (600 mg/m²) ik pēc 2 nedēļām, pēc tam paklitaksels (80 mg/m²) vienu reizi nedēļā 12 nedēļas;
- 4 cikli doksorubicīna (60 mg/m²) un ciklofosfamīda (600 mg/m²) ik pēc 3 nedēļām, pēc tam 4 cikli docetaksela (75 mg/m² pirmajā ciklā un tad 100 mg/m² turpmākajos ciklos pēc pētnieka ieskatiem) ik pēc 3 nedēļām.

Pēc operācijas pacienti turpināja terapiju ar Phesgo vai intravenozu pertuzumabu un trastuzumabu papildus vēl 14 ciklus, lai pabeigtu HER2 mērķterapijas 18 ciklus. Pacienti saņēma arī adjuvantu staru terapiju un endokrīno terapiju atbilstoši vietējai praksei. Adjuvantajā periodā bija ļauts intravenozo trastuzumabu nomainīt ar subkutāni ievadāmu trastuzumabu pēc pētnieka ieskatiem. HER2 mērķterapiju ievadīja ik pēc 3 nedēļām saskaņā ar 3. tabulā sniegto informāciju.

3. tabula. Phesgo, intravenoza pertuzumaba, intravenoza trastuzumaba un subkutāna trastuzumaba deva un lietošana

Zāles	Ievadīšana	Deva	
		Piesātināšā deva	Uzturošā deva
Phesgo	Subkutāna injekcija	1 200 mg/600 mg	600 mg/600 mg
Pertuzumabs	Intravenoza infūzija	840 mg	420 mg
Trastuzumabs	Intravenoza infūzija	8 mg/kg	6 mg/kg
Trastuzumabs	Subkutāna injekcija	600 mg	

Pētījuma FEDERICA mērķis bija pierādīt, ka Phesgo sastāvā esošā pertuzumaba seruma C_{trough} pertuzumaba 7. ciklā (t.i., pirms 8. cikla devas ievadīšanas) ir līdzvērtīga tai, kāda tiek sasniegta intravenozas pertuzumaba ievadīšanas gadījumā (primārais mērķa kritērijs). Primārās analīzes laikā galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija Phesgo sastāvā esošā trastuzumaba seruma C_{trough} 7. ciklā līdzvērtība C_{trough}, kāda tiek sasniegta pēc trastuzumaba intravenozas ievadīšanas, efektivitāte (lokāli vērtēta kopējā patoloģiskā pilnīgā atbildes reakcija, tpCR) un uz drošuma iznākumi. Citi sekundārie mērķa kritēriji bija ilgtermiņa drošums un klīniskie iznākumi (*invasive disease free survival*; *iDFS* un *overall survival*; OS). Demogrāfiskais raksturojums bija labi līdzsvarots abās terapijas grupās, un pētījumā ārstēto pacientu vecuma mediāna bija 51 gads. Lielākajai daļai pacientu bija hormonreceptoru pozitīva slimība (61,2%), limfmezglu pozitīva slimība (57,6%), un viņi bija indoeiropieši (65,8%).

Informāciju par līdzvērtīgu pertuzumaba un trastuzumaba iedarbību, lietojot Phesgo, skatīt 5.2. apakšpunktā. Informāciju par drošuma profilu skatīt 4.8. apakšpunktā.

Sekundārā efektivitātes mērķa kritērija tpCR (vērtēta lokāli) analīzes rezultāti ir iekļauti 4. tabulā. tpCR bija definēta kā invazīvas slimības neesamība krūtī un padusē (ypT0/is, ypN0). *iDFS* un OS galīgās analīzes rezultāti (datu apkopošanas noslēguma datums bija 2023. gada 2. jūnijs) pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija līdz 51 mēnesim, ir parādīti arī 4. tabulā.

4. tabula. Kopsavilkums par efektivitāti

	Phesgo (n = 248)	Intravenozs pertuzumabs + trastuzumabs (n = 252)
Patoloģiskas pilnīgas atbildes reakcijas (tpCR) kopējā sastopamība		
n	248	252
tpCR (ypT0/is, ypN0)	148 (59,7%)	150 (59,5%)
95% TI ¹	(53,28; 65,84)	(53,18; 65,64)
Dzīvildze bez invazīvas slimības (iDFS)		
n	234	239
Pacienti, kuriem bijuši notikumi (%)	26 (11,1%)	23 (9,6%)
Nestratificētā riska attiecība (95% TI)	1,13 (0,64; 1,97)	
Kopējā dzīvildze (OS)		
n	248	252
Pacienti, kuriem bijuši notikumi (%)	14 (5,6%)	12 (4,8%)
Riska attiecība ² (95% TI)	1,26 (0,58; 2,72)	

¹ Viena parauga binomiālais ticamības intervāls, izmantojot *Pearson-Clopper* metodi.

² Analīzes rezultāti ir stratificēti pēc centrālo hormonreceptoru statusa, slimības klīniskās stadijas un ķīmijterapijas veida.

PHRANCESCA (MO40628)

Pētījumā MO40628 tika vērtēts drošums, pārejot no intravenozas pertuzumaba un trastuzumaba ievadīšanas uz subkutānu Phesgo ievadīšanu, un otrādi (skatīt 4.8. apakšpunktu), un tā primārais mērķis bija novērtēt pacientu izvēli par labu vai nu intravenozai, vai subkutānai ievadīšanai: 85% pacientu deva priekšroku subkutānai ievadīšanai, savukārt 13,8% deva priekšroku intravenozai ievadīšanai, bet 1,2% nedeja priekšroku nevienam veidam. Šajā divu grupu krustotajā pētījumā kopumā bija iekļauti 160 pacienti: 80 pacienti tika randomizēti iedalīti A grupā (3 cikli intravenozi ievadīta pertuzumaba un trastuzumaba un pēc tam 3 cikli Phesgo), un 80 pacienti tika randomizēti iedalīti B grupā (3 cikli ar Phesgo un pēc tam 3 cikli intravenozi ievadīta pertuzumaba un trastuzumaba). Primārajā analīzē pertuzumaba un trastuzumaba (gan intravenozi, gan subkutāni ievadīta) adjuvantās terapijas mediāna bija 11 cikli (diapazons: no 6 līdz 15 cikliem).

Klīniskā pieredze, lietojot intravenozu pertuzumabu kombinācijā ar trastuzumabu HER2 pozitīva krūts vēža gadījumā

Klīniskā pieredze, lietojot intravenozu pertuzumabu kombinācijā ar trastuzumabu, pamatojas uz datiem, kas iegūti divos randomizētos neoadjuvantās terapijas 2. fāzes pētījumos pacientiem ar agrīnu krūts vēzi (viens no tiem kontrolēts), vienā ne-randomizētā neoadjuvantās terapijas 2. fāzes pētījumā, randomizētā adjuvantās terapijas 3. fāzes pētījumā un randomizētā 3. fāzes pētījumā un vienas grupas 2. fāzes pētījumā pacientiem ar metastātisku krūts vēzi. Turpmāk minētajos pētījumos HER2 pārmērīgu ekspresiju noteica centrālajā laboratorijā un definēja kā 3+ vērtējumu IHC testā vai ISH amplifikācijas attiecību ≥ 2 .

Agrīns krūts vēzis

Neoadjuvantā terapija

Neoadjuvantās terapijas gadījumā lokāli progresējošu un iekaisīgu krūts vēzi uzskata par augsta riska krūts vēzi neatkarīgi no hormonreceptoru statusa. Vērtējot risku pacientam ar krūts vēzi agrīnā stadijā, jāņem vērā audzēja izmērs, malignitāte, hormonreceptora statuss un metastāžu atrade limfmezglos.

Indikācija lietošanai krūts vēža neoadjuvantā terapijā pamatojas uz pierādījumiem par patoloģiskās pilnīgās atbildes reakcijas rādītāja palielināšanos un tendenci uz lielāku dzīvildzi bez slimības

izpausmēm (*disease free survival, DFS*), taču šie rādītāji nepierāda un precīzi neizmēra ieguvumu attiecībā uz ilgtermiņa rezultātiem, piemēram, kopējo dzīvildzi (*OS*) vai *DFS*.

NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE ir 2. fāzes, daudzcentru, starptautisks, randomizēts un kontrolēts pertuzumaba klīniskais pētījums, kurā piedalījās 417 pieaugušas pacientes ar pirmreizēji diagnosticētu, agrīnu, iekaisīgu vai lokāli progresējošu HER2 pozitīvu krūts vēzi (T2-4d; primārais audzējs > 2 cm diametrā), kura iepriekš nebija saņēmusi trastuzumabu, ķīmijterapiju vai staru terapiju. Pacientes ar metastāzēm, abpusēju krūts vēzi, klīniski nozīmīgiem sirds slimību riska faktoriem (skatīt 4.4. apakšpunktu) vai *KKIF* < 55% netika iekļautas pētījumā. Lielākā daļa pacienšu bija līdz 65 gadu vecumam.

Pacientes tika randomizētas, lai saņemtu vienu no šādām neoadjuvantas terapijas shēmām 4 ciklus pirms ķirurģiskās operācijas:

- trastuzumabs kopā ar docetakselu;
- pertuzumabs kopā ar trastuzumabu un docetakselu;
- pertuzumabs kopā ar trastuzumabu;
- pertuzumabs kopā ar docetakselu.

Randomizācija tika stratificēta pēc krūts vēža veida (operējams, lokāli progresējošs vai iekaisīgs) un estrogēna receptoru (ER) vai progesterona receptoru (PgR) pozitīvas atrades.

Pertuzumabs tika ievadīts intravenozi sākumdevā 840 mg, bet turpmāk lietoja 420 mg ik pēc trīs nedēļām. Trastuzumabs tika ievadīts intravenozi sākumdevā 8 mg/kg, bet turpmāk lietoja 6 mg/kg ik pēc trīs nedēļām. Docetakselu ievadīja intravenozi sākumdevā 75 mg/m², bet turpmāk lietoja 75 mg/m² vai 100 mg/m² (ja deva bija panesama) ik pēc 3 nedēļām. Pēc ķirurģiskās operācijas visas pacientes saņēma 3 ciklus 5-fluoruracilu (600 mg/m²), epirubicīnu (90 mg/m²), ciklofosfamīdu (600 mg/m²) (FEC) intravenozi ik pēc trīs nedēļām un trastuzumabu, ko ievadīja intravenozi ik pēc trīs nedēļām, lai pabeigtu vienu gadu ilgu terapiju. Pacientes, kuras pirms ķirurģiskās operācijas bija saņēmušas tikai pertuzumabu kopā ar trastuzumabu, pēc ķirurģiskās operācijas saņēma gan FEC, gan docetakselu.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija patoloģiskas pilnīgas atbildes reakcijas (pCR) rādītājs krūtī (ypT0/is). Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija klīniskas atbildes reakcijas rādītājs, krūti saudzējošas ķirurģiskās operācijas rādītājs (tikai T2-3 audzējiem), *DFS* un dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival, PFS*). Papildus pētnieciskie pCR rādītāji ietvēra limfmezglu statusu (ypT0/isN0 un ypT0N0)

Demogrāfiskie rādītāji bija labi līdzsvaroti (vecuma mediāna bija 49–50 gadi, lielākā daļa pacienšu (71%) bija indoeiropieši), un visi pacienti bija sievietes. Kopā 7% pacienšu bija iekaisīgs krūts vēzis, 32% pacienšu bija lokāli progresējošs krūts vēzis un 61% pacienšu bija operējams krūts vēzis. Aptuveni pusei pacienšu katrā terapijas grupā bija hormonreceptoru pozitīva slimība (to definēja kā ER pozitīvu un/vai PgR pozitīvu slimību).

Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 5. tabulā. Pacientēm, kuras tika ārstētas ar pertuzumabu kopā ar trastuzumabu un docetakselu, novēroja statistiski un klīniski nozīmīgi lielāku pCR rādītāja (ypT0/is) uzlabošanos nekā pacientēm, kuras tika ārstētas ar trastuzumabu un docetakselu (attiecīgi 45,8% un 29%, *p* vērtība = 0,0141). Rezultātos konstatētās tendences nebija atkarīgas no pCR definīcijas. Tiek uzskatīts, ka pCR atšķirība var radīt klīniski nozīmīgas ilgtermiņa iznākumu atšķirības, un to pamato arī pozitīva tendence par *PFS* (riska attiecība [RA] 0,69; 95% TI: 0,34; 1,40) un *DFS* (RA 0,60; 95% TI: 0,28; 1,27).

pCR rādītāji un pertuzumaba (pertuzumabs kopā ar trastuzumabu un docetakselu salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma trastuzumabu un docetakselu) ieguvuma apjoms to pacientu apakšgrupā, kuriem bija hormonreceptoru pozitīvi audzēji, bija mazāks (atšķirība 6%, vērtējot pCR krūtī) nekā pacientiem, kuriem bija hormonreceptoru negatīvi audzēji (atšķirība 26,4%, vērtējot pCR krūtī).

pCR rādītāji pacientiem ar operējamu audzēju bija līdzīgi tiem, kas novēroti pacientiem ar lokāli progresējošu slimību. Pacientu ar iekaisīgu krūts vēzi bija pārāk maz, lai izdarītu precīzus secinājumus, tomēr pacientiem, kuri saņēma pertuzumabu kopā ar trastuzumabu un docetakselu kombināciju bija lielāks pCR rādītājs.

TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA ir daudzcentru, randomizēts 2. fāzes klīniskais pētījums, kurā piedalījās 225 pieaugušas pacientes ar HER2 pozitīvu, lokāli progresējošu, operējamu vai iekaisīgu krūts vēzi (T2-4d; primārais audzējs > 2 cm diametrā), kuras iepriekš nebija saņēmušas trastuzumabu, ķīmijterapiju vai staru terapiju. Pacientes ar metastāzēm, abpusēju krūts vēzi, klīniski nozīmīgiem sirds slimību riska faktoriem (skatīt 4.4. apakšpunktu) vai KKIF < 55% netika iekļautas pētījumā. Lielākā daļa pacienšu bija līdz 65 gadu vecumam. Pacientes tika randomizētas, lai saņemtu vienu no trīs neoadjuvantās terapijas shēmām pirms ķirurģiskās operācijas:

- 3 FEC cikli, kam sekoja 3 docetaksela cikli, visas zāles lietojot paralēli ar pertuzumabu un trastuzumabu;
- 3 tikai FEC cikli, terapiju turpinot ar 3 docetaksela cikliem kombinācijā ar paralēli lietotu trastuzumabu un pertuzumabu;
- 6 TCH cikli kombinācijā ar pertuzumabu.

Randomizācijas tika stratificēta pēc krūts vēža veida (operējams, lokāli progresējošs vai iekaisīgs) un ER un/vai PgR pozitīvās atrades.

Pertuzumabs tika ievadīts intravenozi sākumdevā 840 mg, bet turpmāk lietoja 420 mg ik pēc trīs nedēļām. Trastuzumabs tika ievadīts intravenozi sākumdevā 8 mg/kg, bet turpmāk lietoja 6 mg/kg ik pēc trīs nedēļām. FEC (5-fluoruracils [500 mg/m²], epirubicīns [100 mg/m²], ciklofosfamīds [600 mg/m²]) tika ievadīti intravenozi ik pēc 3 nedēļām 3 ciklus. Docetakselu ievadīja sākumdevā 75 mg/m² intravenozas infūzijas veidā ik pēc trīs nedēļām, un pēc pētnieka ieskata devu varēja palielināt līdz 100 mg/m², ja paciente labi panesa sākumdevu. Tomēr grupā, kurā pacientes ārstēja ar pertuzumabu kombinācijā ar TCH, docetaksels tika ievadīts intravenozi 75 mg/m² devā (devas palielināšana nebija atļauta), un karboplatīns (AUC 6) tika ievadīts intravenozi ik pēc trīs nedēļām. Pēc ķirurģiskās operācijas visām pacientēm tika ievadīts trastuzumabs, lai pabeigtu vienu gadu ilgu terapiju

Primārais mērķa kritērijs šajā pētījumā bija kardioloģiskais drošums pētījuma neoadjuvantās terapijas periodā. Sekundārie mērķa kritēriji bija pCR rādītājs, vērtējot krūti (ypT0/is), DFS, PFS un OS.

Demogrāfiskie rādītāji starp grupām bija labi līdzsvaroti (vecuma mediāna bija 49–50 gadi, lielākā daļa pacienšu bija indoeiropietes [77%]), un visi pacienti bija sievietes. Kopā 6% pacienšu bija iekaisīgs krūts vēzis, 25% pacienšu bija vietēji progresējošs krūts vēzis un 69% pacienšu bija operējams krūts vēzis. Aptuveni pusei pacienšu katrā terapijas grupā bija ER pozitīva un/vai PgR pozitīva slimība.

Salīdzinot ar publicētajiem datiem par līdzīgajām terapijas shēmām bez pertuzumaba, visās 3 terapijas grupās novēroja augstus pCR rādītājus (skatīt 5. tabulu). Rezultātos konstatētās tendences nebija atkarīgas no izmantotās pCR definīcijas. Pacientēm ar hormonreceptoru pozitīvu audzēju pCR rādītājs (intervāls no 46,2% līdz 50%) bija mazāks nekā pacientēm ar hormonreceptoru negatīvu audzēju (intervāls no 65% līdz 83,8%).

pCR rādītāji pacientēm ar operējamu audzēju bija līdzīgi tiem, kas novēroti pacientēm ar lokāli progresējošu audzēju. Pacienšu ar iekaisīgu krūts vēzi bija pārāk maz, lai izdarītu precīzus secinājumus.

5. tabula. NEOSPHERE (WO20697) un TRYPHAENA (BO22280): pārskats par efektivitāti (pacientu, kuri saņēma ārstēšanu, populācijā)

	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
Parametrs	Trastuzumabs+docetaksels N=107	Pertuzumabs+trastuzumabs+docetaksels N=107	Pertuzumabs+trastuzumabs N=107	Pertuzumabs+docetaksels N=96	Pertuzumabs+trastuzumabs+FEC→pertuzumabs+trastuzumabs+docetaksels N=73	FEC→Pertuzumabs+trastuzumabs+docetaksels N=75	Pertuzumabs+TCH N=77
pCR rādītājs, vērtējot krūti (ypT0/is) n (%) [95% TI] 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 rādītāja atšķirība ² [95% TI] ³		+16,8% [3,5; 30,1]	-12,2% [-23,8; -0,5]	-21,8% [-35,1; -8,5]	NP	NP	NP
p vērtība (ar Simes kor. CMH testam) ⁴		0,0141 (salīdzinot ar trastuzumabu+docetakselu)	0,0198 (salīdzinot ar trastuzumabu+docetakselu)	0,0030 (salīdzinot ar pertuzumabu+trastuzumabu+docetakselu)	NP	NP	NP
pCR rādītājs, vērtējot krūti un limfmezglus (ypT0/is N0) n (%) [95% TI]	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% TI]	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]

	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
Parametrs	Trastuzumabs+docetaksels N=107	Pertuzumabs+trastuzumabs+docetaksels N=107	Pertuzumabs+trastuzumabs N=107	Pertuzumabs+docetaksels N=96	Pertuzumabs+trastuzumabs+FEC→pertuzumabs+trastuzumabs+docetaksels N=73	FEC→Pertuzumabs+trastuzumabs+docetaksels N=75	Pertuzumabs+TCH N=77
Klīniskā atbildes reakcija ⁵	79 (79,8%)	89 (88,1%)	69 (67,6%)	65 (71,4%)	67 (91,8%)	71 (94,7%)	69 (89,6%)

FEC: 5-fluoruracils, epirubicīns, ciklofosfamīds; TCH: docetaksels, karboplatīns un trastuzumabs, CMH: *Cochran-Mantel-Haenszel*.

1. Viena parauga binomiāls 95% TI, izmantojot *Pearson-Clopper* metodi.
2. Pertuzumaba+trastuzumaba+docetaksela un pertuzumaba+trastuzumaba lietošana tika salīdzināta ar trastuzumaba+docetaksela lietošanu, bet pertuzumaba+docetaksela lietošana tika salīdzināta ar pertuzumaba+trastuzumaba+docetaksela lietošanu.
3. Divu atbildes reakcijas rādītāju atšķirības aptuveni 95% TI, izmantojot *Hauck-Anderson* metodi.
4. p vērtība iegūta *Cochran-Mantel-Haenszel* testā ar *Simes* multiplicitātes korekciju.
5. Klīniskai atbildes reakcijai atbilst pacienti ar vislabāko kopējo CR vai PR atbildes reakciju neoadjuvantās terapijas laikā (vērtējot primāro bojājumu krūtī).

BERENICE (WO29217)

BERENICE ir nerandomizēts, atklāts, daudzcentru, starptautisks 2. fāzes pētījums, kurā piedalījās 401 pacients ar HER2 pozitīvu, lokāli progresējošu, iekaisīgu krūts vēzi vai krūts vēzi agrīnā stadijā (ar primāro audzēju > 2 cm diametrā vai slimību, kas skārusi limfmezglus).

Pētījumā BERENICE tika iesaistītas divas paralēlas pacientu grupas. Pacientus, kuriem par piemērotu uzskatīja neoadjuvantu ārstēšanu ar trastuzumabu kopā ar antraciklīnu/taksānu saturošu ķīmijterapiju, iedalīja kohortās, lai pirms ķirurģiskas operācijas saņemtu vienu no šādām shēmām:

- A kohorta – 4 ciklus vienu reizi divās nedēļās divas intensīvas doksorubicīna un ciklofosfamīda devas, pēc tam 4 ciklus lietojot pertuzumabu kombinācijā ar trastuzumabu un paklitakselu.
- B kohorta – 4 ciklus FEC shēma, pēc tam 4 ciklus lietojot pertuzumabu kombinācijā ar trastuzumabu un docetakselu.

Pēc ķirurģiskas operācijas visi pacienti ik pēc 3 nedēļām saņēma pertuzumabu un trastuzumabu intravenozi, lai pabeigtu 1 gadu ilgu terapiju.

BERENICE pētījuma primārais mērķa kritērijs ir kardioloģiskais drošums pētījuma neoadjuvantās terapijas periodā. Primārais mērķa kritērijs kardioloģiskais drošums, t.i. III/IV funkcionālās klases pēc NYHA klasifikācijas simptomātiskas KKD un KKIF sastopamības samazināšanās, bija atbilstošs iepriekšējiem datiem neoadjuvantās terapijas gadījumā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Adjuvantā terapija

Adjuvantās terapijas gadījumā, pamatojoties uz APHINITY pētījuma datiem, pacienti ar HER2 pozitīvu agrīnu krūts vēzi, kuriem ir augsts recidīva risks bija definēti, kā tiem, kuru slimība bija limfmezglu pozitīva vai hormonreceptoru negatīva.

APHINITY (BO25126)

APHINITY ir daudzcentru, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts 3. fāzes pētījums, kurā piedalījās 4 804 pacienti ar HER2 pozitīvu agrīnu krūts vēzi, kuru primārais audzējs bija izoperēts pirms randomizēšanas. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu pertuzumabu vai placebo kombinācijā ar adjuvantu trastuzumabu un ķīmijterapiju. Pētnieki katram no pacientiem izvēlējās vienu no turpmāk minētajām antraciklīnu saturošām vai antraciklīnu nesaturošām ķīmijterapijas shēmām:

- 3 vai 4 cikli FEC vai 5-fluorouracila, doksorubicīna un ciklofosfamīda (FAC), kam sekoja 3 vai 4 cikli docetaksela vai 12 cikli paklitaksela vienu reizi nedēļā;
- 4 cikli AC vai epirubicīna un ciklofosfamīda (EC), kam sekoja 3 vai 4 cikli docetaksela vai 12 cikli paklitaksela vienu reizi nedēļā;
- 6 cikli docetaksela kombinācijā ar karboplatīnu.

Pertuzumabs un trastuzumabs tika ievadīti intravenozi (skatīt 4.2. apakšpunktu) ik pēc 3 nedēļām, sākot ar pirmā taksānu saturošā cikla 1. dienu, kopā 52 nedēļas (līdz pat 18 cikliem) vai līdz slimības recidīvam, piekrišanas atsaukšanai vai neārstējamai toksicitātei. 5-fluorouracils, epirubicīns, doksorubicīns, ciklofosfamīds, docetaksels, paklitaksels un karboplatīns tika ievadīts standarta devās. Kad ķīmijterapija bija pabeigta, pacienti saņēma staru terapiju un/vai hormonu terapiju atbilstoši vietējam klīniskajam standartam.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez invazīvas slimības (*invasive disease-free survival; IDFS*), ko definēja kā laiku no randomizēšanas līdz pirmajam ipsilaterāla vietēja vai reģionāli invazīva krūts vēža recidīvam, distālam recidīvam, kontralaterālam invazīvam krūts vēzim vai nāvei jebkura cēloņa dēļ. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija *IDFS*, ieskaitot citu primāru, nevis krūts vēzi, *OS*, *DFS*, intervāls bez recidīviem (*recurrence-free interval; RFI*) un intervāls bez distāla slimības recidīva (*distant recurrence-free interval; DRFI*).

Demogrāfiskie rādītāji starp abām terapijas grupām bija labi līdzsvaroti. Vecuma mediāna bija 51 gads, un vairāk nekā 99% pacientu bija sievietes. Lielākajai daļai pacientu bija limfmezglu pozitīva (63%) un/vai hormonreceptoru pozitīva slimība (64%), un viņi bija indoeiropieši (71%).

Pēc novērošanas (mediāna 45,4 mēneši) pētījumā APHINITY recidīva vai nāves risks samazinājās par 19% (riska attiecība [RA] = 0,81; 95% TI 0,66, 1,00 p = 0,0446) pacientiem, kuri bija randomizēti, lai saņemtu pertuzumabu, salīdzinot ar pacientiem, kuri bija randomizēti, lai saņemtu placebo.

Pētījuma APHINITY efektivitātes rezultāti ir apkopoti 6. tabulā un 1. attēlā.

6. tabula. Kopējā efektivitāte: pacientu, kuri saņēma ārstēšanu, populācija

	Pertuzumabs + trastuzumabs + ķīmijterapija N = 2 400	Placebo + trastuzumabs + ķīmijterapija N = 2 404
<i>Primārais mērķa kritērijs</i>		
Dzīvildze bez invazīvas slimības (IDFS)		
Pacientu ar notikumiem, skaits (%)	171 (7,1%)	210 (8,7%)
RA [95% TI]	0,81 [0,66; 1,00]	
p vērtība (<i>Log-Rank tests</i> , stratificēts ¹)	0,0446	
3 gadu rādītājs bez notikumiem ² [95% TI]	94,1 [93,1; 95,0]	93,2 [92,2; 94,3]
<i>Sekundārie mērķa kritēriji¹</i>		
IDFS, ieskaitot citu primāru, nevis krūts vēzi		
Pacientu ar notikumiem, skaits (%)	189 (7,9%)	230 (9,6%)
RA [95% TI]	0,82 [0,68; 0,99]	
p vērtība (<i>Log-Rank tests</i> , stratificēts ¹)	0,0430	
3 gadu rādītājs bez notikumiem ² [95% TI]	93,5 [92,5; 94,5]	92,5 [91,4; 93,6]
Dzīvildze bez slimības izpausmēm (DFS)		
Pacientu ar notikumiem, skaits (%)	192 (8,0%)	236 (9,8%)
RA [95% TI]	0,81 [0,67; 0,98]	
p vērtība (<i>Log-Rank tests</i> , stratificēts ¹)	0,0327	
3 gadu rādītājs bez notikumiem ² [95% TI]	93,4 [92,4; 94,4]	92,3 [91,2; 93,4]
Kopējā dzīvildze (OS)³		
Pacientu ar notikumiem, skaits (%)	80 (3,3%)	89 (3,7%)
RA [95% TI]	0,89 [0,66; 1,21]	
p vērtība (<i>Log-Rank tests</i> , stratificēts ¹)	0,4673	
3 gadu rādītājs bez notikumiem ² [95% TI]	97,7 [97,0; 98,3]	97,7 [97,1; 98,3]

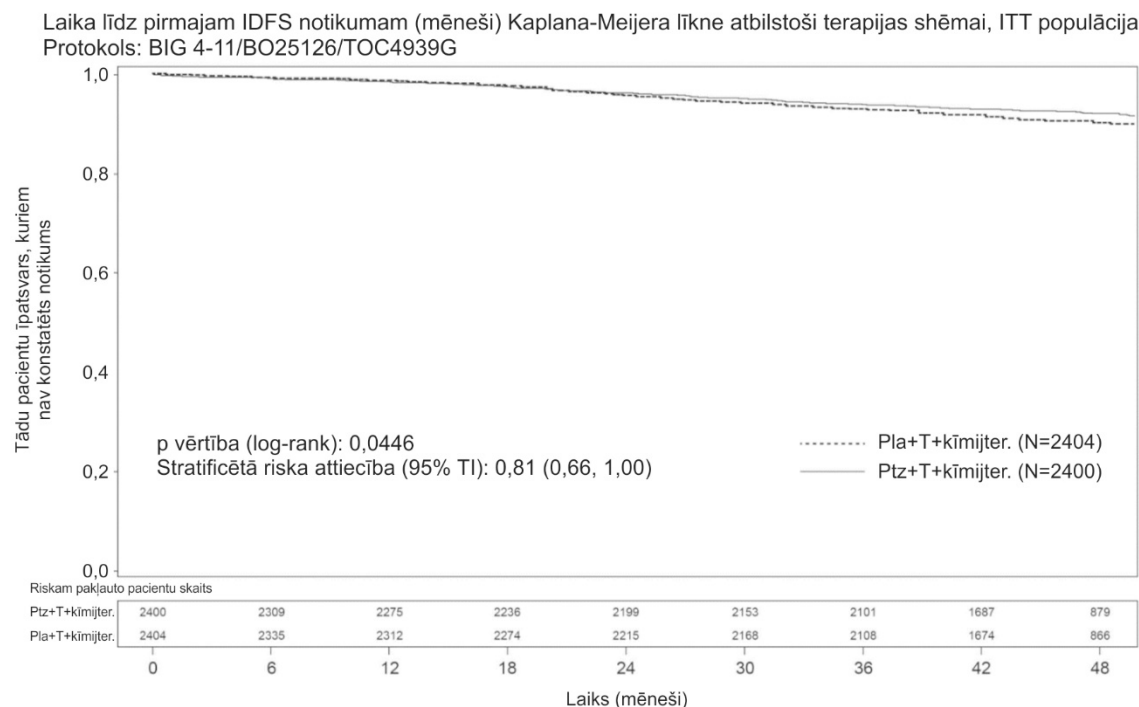
Saīsinājumu skaidrojums (6. tabula): RA: riska attiecība; TI: ticamības intervāls

1. Visas analīzes stratificētas atbilstoši limfmezglu statusam, protokola versijai, centrālajam hormonreceptoru statusam un adjuvantās ķīmijterapijas shēmai.

2. 3 gadu periods bez notikumiem, noteikts pēc Kaplana-Meijera aprēķiniem.

3. Pirmās starpposma analīzes dati.

1. attēls. Dzīvildzes bez invazīvas slimības Kaplana-Meijera līkne



IDFS = Dzīvildze bez invazīvas slimības; TI = ticamības intervāls; Pla = placebo; Ptz = pertuzumabs; T = trastuzumabs

Aprēķinātā IDFS pēc 4 gadiem bija 92,3% ar pertuzumabu ārstēto pacientu grupā, salīdzinot ar 90,6% ar placebo ārstēto pacientu grupā. Aprēķinu veikšanas brīdī novērošanas laika mediāna bija 45,4 mēneši.

Apakšgrupu analīzes rezultāti

Primārās analīzes brīdī pertuzumaba lietošanas ieguvumi uzskatāmāki bija pacientu ar augstu recidīva risku apakšgrupās, konkrēti pacientiem ar limfmezglu pozitīvu un hormonreceptoru negatīvu slimību (skatīt 7. tabulu).

7. tabula. Efektivitātes rezultāti apakšgrupās pēc limfmezglu statusa un hormonreceptoru statusa¹

Populācija	IDFS notikumu skaits/Kopā N (%)		Nestratificēta RA (95% TI)
	Pertuzumabs + trastuzumabs + ķīmijterapija	Placebo + trastuzumabs + ķīmijterapija	
Limfmezglu statuss			
Pozitīvs	139/1 503 (9,2%)	181/1 502 (12,1%)	0,77 (0,62; 0,96)
Negatīvs	32/897 (3,6%)	29/902 (3,2%)	1,13 (0,68; 1,86)
Hormonreceptoru statuss			
Negatīvs	71/864 (8,2%)	91/858 (10,6%)	0,76 (0,56; 1,04)
Pozitīvs	100/1 536 (6,5%)	119/1 546 (7,7%)	0,86 (0,66; 1,13)

¹ Iepriekš noteiktu apakšgrupu analīze, bez vairāku salīdzinājumu korekcijas; līdz ar to iegūtie rezultāti uzskatāmi par aprakstošiem.

Aprēķinātā *IDFS* apakšgrupā, kurā iekļauti pacienti ar limfmezglu pozitīvu slimību, bija 92%, salīdzinot ar 90,2% pēc 3 gadiem, un 89,9%, salīdzinot ar 86,7% pēc 4 gadiem attiecīgi ar pertuzumabu ārstēto pacientu grupā, salīdzinot ar pacientiem, kurus ārstēja ar placebo. Negatīvu limfmezglu apakšgrupā aprēķinātā *IDFS* bija 97,5%, salīdzinot ar 98,4% pēc 3 gadiem, un 96,2%, salīdzinot ar 96,7%, pēc 4 gadiem attiecīgi ar pertuzumabu ārstēto pacientu grupā, salīdzinot ar pacientiem, kurus ārstēja ar placebo. Hormonreceptoru negatīvo audzēju apakšgrupā aprēķinātā *IDFS* bija 92,8%, salīdzinot ar 91,2% pēc 3 gadiem, un 91%, salīdzinot ar 88,7% pēc 4 gadiem, attiecīgi ar pertuzumabu ārstēto pacientu grupā, salīdzinot ar pacientiem, kurus ārstēja ar placebo. Hormonreceptoru pozitīvo audzēju apakšgrupā aprēķinātā *IDFS* bija 94,8%, salīdzinot ar 94,4% pēc 3 gadiem, un 93%, salīdzinot ar 91,6% pēc 4 gadiem, attiecīgi ar pertuzumabu ārstēto pacientu grupā, salīdzinot ar pacientiem, kurus ārstēja ar placebo.

Pacientu ziņotie iznākumi (Patient reported outcomes – PRO)

Sekundārie mērķa kritēriji ietvēra pacientu ziņotā vispārējā veselības stāvokļa, lomas un fiziskās funkcionēšanas, kā arī terapijas simptomu novērtējumu, izmantojot EORTC QLQ-C30 un EORTC QLQ-BR23 anketas. Pacientu ziņoto iznākumu analīzē par klīniski nozīmīgu uzskatīja 10 punktu atšķirību.

Pacientu fiziskā funkcionēšana, vispārējais veselības stāvoklis un caurejas novērtējuma punktu skaits klīniski nozīmīgā apmērā ķīmijterapijas laikā mainījās abās terapijas grupās. Tobrīd fiziskās funkcionēšanas vidējā samazināšanās, salīdzinot ar sākuma stāvokli, bija -10,7 (95% TI -11,4; -10) pertuzumaba grupā un -10,6 (95% TI -11,4; -9,9) placebo grupā; vispārējā veselības stāvokļa vidējās izmaiņas bija -11,2 (95% TI -12,2; -10,2) pertuzumaba grupā un -10,2 (95% TI -11,1; -9,2) placebo grupā. Caurejas simptomi pastiprinājās par +22,3 (95% TI 21; 23,6) pertuzumaba grupā, salīdzinot ar +9,2 (95% TI 8,2; 10,2) placebo grupā.

Pēc tam mērķterapijas laikā fiziskās funkcionēšanas un vispārējā veselības stāvokļa vērtējumi abās grupās atjaunojās līdz sākotnējam līmenim. Caurejas simptomi atjaunojās līdz sākotnējam līmenim pēc HER2 terapijas pertuzumaba grupā. Pertuzumaba pievienošana trastuzumabam un ķīmijterapijai neietekmēja pacientu vispārējo funkcionēšanu pētījuma gaitā.

Metastātisks krūts vēzis

Pertuzumabs kombinācijā ar trastuzumabu un docetakselu

CLEOPATRA (WO20698) ir daudzcentru, randomizēts, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts 3. fāzes klīniskais pētījums, kurā piedalījās 808 pacienti ar HER2 pozitīvu metastātisku vai lokāli recidivējošu nerezecējamu krūts vēzi. Pacientus, kuriem bija klīniski nozīmīgi kardiālā riska faktori, neiekļāva pētījumā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tā kā no pētījuma tika izslēgti pacienti ar metastāzēm galvas smadzenēs, dati par pertuzumaba iedarbību uz metastāzēm galvas smadzenēs nav pieejami. Par pacientiem ar nerezecējamu lokāli recidivējošu slimību pieejams ļoti maz datu. Pacientus randomizēja attiecībā 1:1, lai saņemtu placebo + trastuzumabu + docetakselu vai pertuzumabu + trastuzumabu + docetakselu.

Pertuzumabu un trastuzumabu lietoja standarta devās ik pēc 3 nedēļām. Pacientus ārstēja ar pertuzumabu un trastuzumabu līdz slimības progresēšanai, piekrišanas atsauksanai vai neārstējamai toksicitātei. Docetakselu ievadīja 75 mg/m² sākumdevā intravenozas infūzijas veidā, ik pēc trīs nedēļām, vismaz 6 ciklus. Ja sākumdevas panesamība bija laba, docetaksela devu pēc pētnieka ieskatiem varēja palielināt līdz 100 mg/m².

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija *PFS* neatkarīgas pārskata komitejas (*independent review facility; IRF*) vērtējumā, kas definēta kā laiks no randomizācijas datuma līdz slimības progresēšanas datumam vai nāves iestāšanās brīdim (jebkāda cēloņa dēļ), ja nāve iestājās 18 nedēļu laikā pēc pēdējās audzēja novērtēšanas. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija *OS*, *PFS* (pētnieka vērtējumā), objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (*ORR*), atbildes reakcijas ilgums un laiks līdz simptomu progresēšanai atbilstoši FACT B dzīves kvalitātes anketai.

Aptuveni pusei pacientu katrā terapijas grupā bija hormonreceptoru pozitīva slimība (kas definēta kā ER pozitīva un/vai PgR pozitīva slimība) un aptuveni puse pacientu katrā terapijas grupā iepriekš bija saņēmuši adjuvantu vai neoadjuvantu terapiju. Lielākā daļa šo pacientu iepriekš bija saņēmuši antraciklīna terapiju un 11% visu pacientu iepriekš bija saņēmuši trastuzumabu. Kopā 43% pacientu abās terapijas grupās iepriekš saņēma staru terapiju. Pacientu KKIF mediāna pētījuma sākumā abās grupās bija 65% (diapazons no 50 līdz 88%).

Pētījuma CLEOPATRA efektivitātes rezultāti ir apkopoti 8. tabulā. Ar pertuzumabu ārstēto pacientu grupā salīdzinājumā ar placebo ārstēto pacientu grupu bija statistiski ticama IRF vērtētās PFS uzlabošanās. Pētnieka vērtētās PFS rezultāti bija līdzīgi IRF vērtētās PFS rezultātiem.

8. tabula. Kopsavilkums par efektivitāti pētījumā CLEOPATRA

Rādītājs	Placebo+ trastuzumabs +docetaksels n = 406	Pertuzumabs + trastuzumabs +docetaksels n = 402	RA (95% TI)	p vērtība
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (neatkarīgs pārskats) – primārais mērķa kritērijs*				
Pacientu ar notikumiem, skaits, Mediāna, mēneši	242 (59%) 12,4	191 (47,5%) 18,5	0,62 [0,51; 0,75]	<0,0001
Kopējā dzīvildze – sekundārais mērķa kritērijs**				
Pacientu ar notikumiem, skaits Mediāna, mēneši	221 (54,4%) 40,8	168 (41,8%) 56,5	0,68 [0,56; 0,84]	0,0002
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (ORR)^ – sekundārais mērķa kritērijs				
Pacientu ar izmērāmu slimību, skaits	336	343	ORR atšķirība: 10,8%	0,0011
Pacienti ar atbildes reakciju***	233 (69,3%)	275 (80,2%)		
ORR 95% TI	[64,1; 74,2]	[75,6; 84,3]	[4,2; 17,5]	
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	14 (4,2%)	19 (5,5%)		
Daļēja atbildes reakcija (PR)	219 (65,2%)	256 (74,6%)		
Stabila slimība (SD)	70 (20,8%)	50 (14,6%)		
Progresējoša slimība (PD)	28 (8,3%)	13 (3,8%)		
Atbildes reakcijas ilgums †^				
n=	233	275		
Mediāna, nedēļas	54,1	87,6		
Mediānas 95% TI	[46; 64]	[71; 106]		

* Primārā dzīvildzes bez slimības progresēšanas analīze, datu apkopošanas datums 2011. gada 13. maijs.

** Notikumu virzība kopējās dzīvildzes galīgā analīzē, datu apkopošanas datums 2014. gada 11. februāris.

*** Pacienti ar labāko kopējo atbildes reakciju, apstiprinātu CR vai PR atbilstoši RECIST kritērijiem.

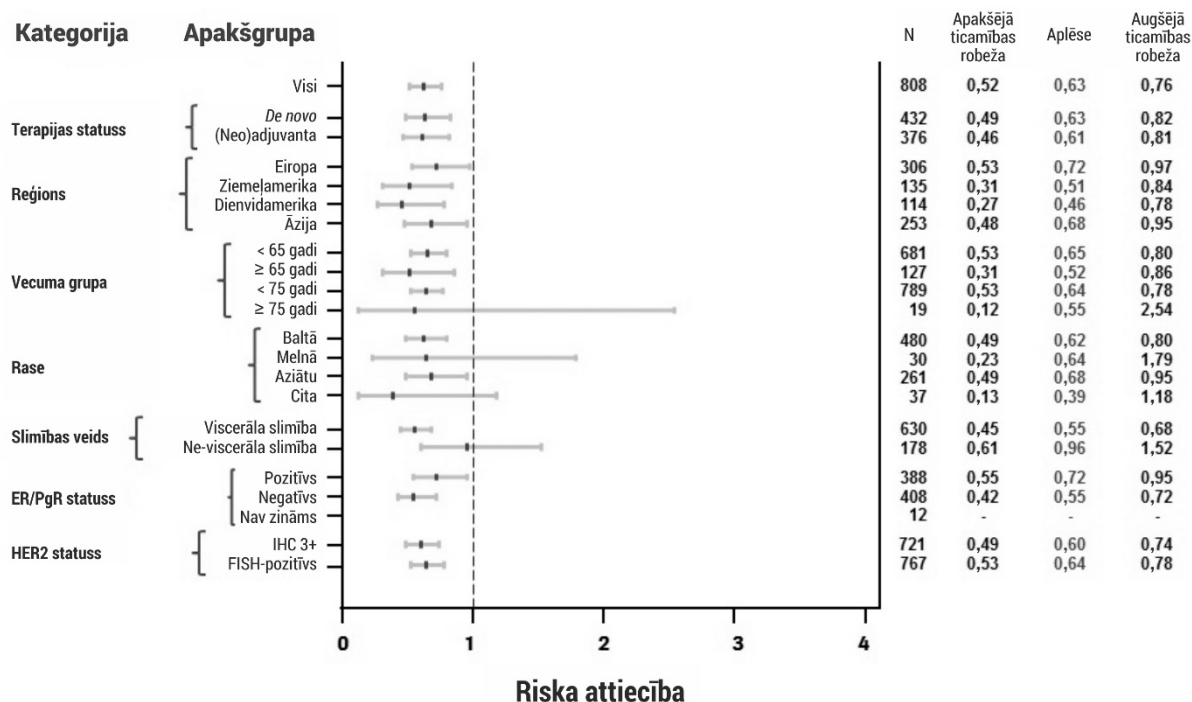
† Vērtēts pacientiem ar labāko kopējo atbildes reakciju, kas ietver CR vai PR.

^ Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs un atbildes reakcijas ilgums ir noteikts, pamatojoties uz IRF sagatavotajiem audzēja vērtējumiem.

Iepriekš definētās pacientu apakšgrupās, tai skaitā apakšgrupās, kas veidotas, pamatojoties uz tādiem stratifikācijas faktoriem kā ģeogrāfiskais reģions un iepriekšēja adjuvanta/neoadjuvanta terapija vai *de novo* metastātisks krūts vēzis, novēroja līdzīgus rezultātus (skatīt 2. attēlu). *Post hoc* pētnieciskā analīzē atklāja, ka pacientiem, kuri iepriekš saņēma trastuzumabu (n = 88) IRF vērtētās PFS riska

attiecība bija 0,62 (95% TI 0,35; 1,07) salīdzinājumā ar 0,60 (95% TI 0,43; 0,83) pacientiem, kuri iepriekš bija saņēmuši terapiju bez trastuzumaba (n = 288).

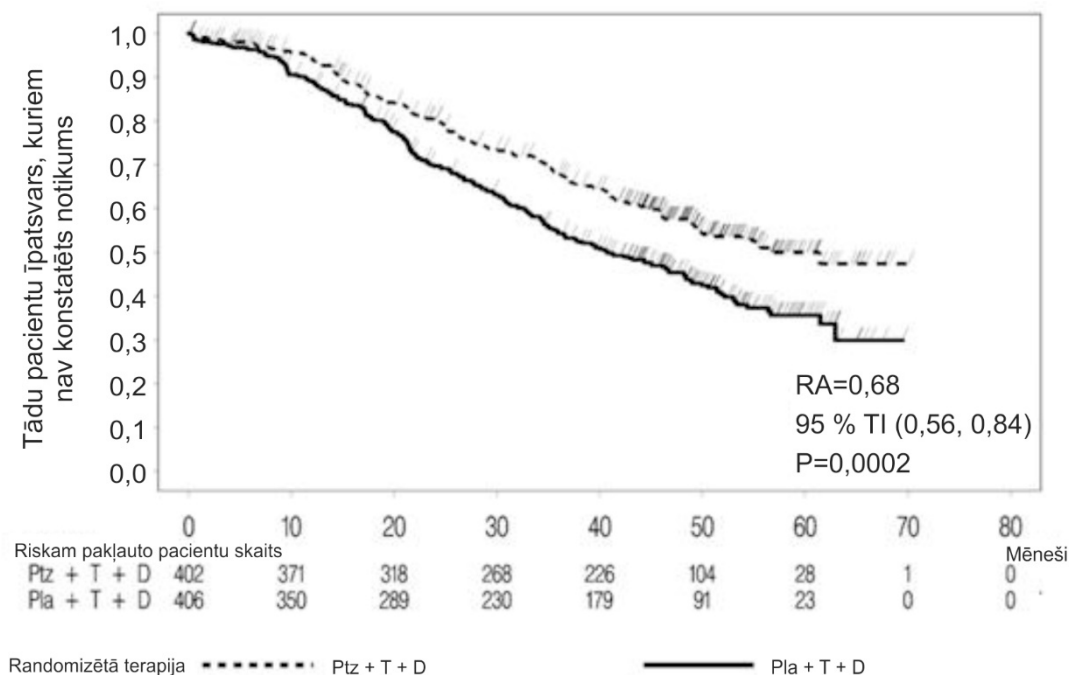
2. attēls. IRF vērtētā PFS atbilstoši pacientu apakšgrupai



Notikumu virzīto OS galīgo analīzi veica, kad 389 pacienti bija miruši (221 ar placebo ārstēto pacientu grupā un 168 ar pertuzumabu ārstēto pacientu grupā). Statistiski ticamais OS ieguvums par labu pertuzumaba terapijas grupai, ko iepriekš novēroja OS starpposma analīzē (kas veikta vienu gadu pēc primārās analīzes), saglabājās (RA = 0,68; p = 0,0002 *log-rank* tests). Laika līdz nāvei mediāna bija 40,8 mēneši ar placebo ārstēto pacientu grupā un 56,5 mēneši ar pertuzumabu ārstēto pacientu grupā (skatīt 8. tabulu, 3. attēlu).

Aprakstošā OS analīze, ko veica pētījuma beigās, kad bija miruši 515 pacienti (280 placebo grupā un 235 pertuzumaba grupā), liecināja par statistiski nozīmīgas OS uzlabošanās saglabāšanos pertuzumaba grupā laika gaitā pēc novērošanas laika mediānas 99 mēneši (RA = 0,69; p < 0,0001 *log-rank* tests; laika līdz nāvei mediāna 40,8 mēneši [placebo grupā] salīdzinājumā ar 57,1 mēnesi [pertuzumaba grupā]). Orientējošā prognozējamā dzīvildze pēc 8 gadiem bija 37% pertuzumaba grupā un 23% placebo grupā.

3. attēls. Notikumu virzības kopējās dzīvildzes Kaplana-Meijera līkne



RA = riska attiecība; TI = ticamības intervāls; Pla = placebo; Ptz = pertuzumabs; T = trastuzumabs; D = docetaksels.

Vērtēšanai izmantojot ar veselību saistītas dzīves kvalitāti, kas noteikta pēc FACT-B TOI-PFB novērtējuma punktu skaita, statistiski ticamas atšķirības starp abām terapijas grupām neatklāja.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Phesgo visās pediatriskās populācijas apakšgrupās krūts vēža ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Primārā mērķa kritērija – pertuzumaba C_{trough} 7. ciklā (t.i., pirms 8. cikla devas ievadīšanas) – FK rezultāti liecināja, ka Phesgo sastāvā esošais pertuzumabs (ģeometriski vidējā vērtība 88,7 µg/ml) ir līdzvērtīgs intravenozam pertuzumabam (ģeometriski vidējā vērtība 72,4 µg/ml) ar ģeometriski vidējo vērtību attiecību 1,22 (90% TI: 1,14-1,33). Divpusējā 90% ticamības intervāla apakšējā robeža Phesgo sastāvā esošā pertuzumaba un intravenozā pertuzumaba ģeometriskai vidējai attiecībai bija 1,14, t.i., lielāka par iepriekš definēto robežu 0,8.

Sekundārā mērķa kritērija – trastuzumaba C_{min} 7. ciklā (t.i., pirms 8. cikla devas ievadīšanas) – FK rezultāti liecināja, ka Phesgo sastāvā esošais trastuzumabs (ģeometriski vidējā vērtība 57,5 µg/ml) ir līdzvērtīgs intravenozam trastuzumabam (ģeometriski vidējā vērtība 43,2 µg/ml) ar ģeometriski vidējo vērtību attiecību 1,33 (90% TI: 1,24-1,43).

Uzsūkšanās

Phesgo sastāvā esošā pertuzumaba maksimālās koncentrācijas serumā (C_{max}) mediāna un laiks līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai (T_{max}) bija attiecīgi 157 µg/ml un 3,82 dienas. Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, absolūtā biopieejamība bija 0,712, un pirmās kārtas uzsūkšanās ātrums (K_a) ir 0,348 (1 dienā).

Phesgo sastāvā esošā trastuzumaba $C_{\max}$ mediāna un $T_{\max}$ bija attiecīgi 114 µg/ml un 3,84 dienas. Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, absolūtā biopieejamība bija 0,771, un K_a ir 0,404 (1 dienā).

Izkliede

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, Phesgo sastāvā esošā pertuzumaba izklijes tilpums centrālajā (V_c) nodalījumā standarta pacientam bija 2,77 litri.

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, subkutāni ievadītā trastuzumaba V_c nodalījumā standarta pacientam bija 2,91 litri.

Biotransformācija

Phesgo metabolisms nav tieši pētīts. Antivielas tiek izvadītas galvenokārt katabolisma veidā.

Eliminācija

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, Phesgo sastāvā esošā pertuzumaba klīrenss bija 0,163 l dienā, un eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) bija aptuveni 24,3 dienas.

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, Phesgo sastāvā esošā trastuzumaba klīrenss bija 0,111 l dienā. Aprēķināts, ka 7 mēnešus pēc pēdējās devas ievadīšanas vismaz 95% pacientu trastuzumabs sasniegs koncentrāciju, kas ir < 1 µg/ml (aptuveni 3% no populācijā prognozētās $C_{\min,ss}$, vai aptuveni 97% izvadīti no organisma).

Gados vecāki cilvēki

Phesgo farmakokinētikas pētījumi gados vecākiem pacientiem nav veikti.

Phesgo sastāvā esošā pertuzumaba un intravenoza pertuzumaba populācijas FK analīzēs atklāja, ka vecums būtiski neietekmē pertuzumaba FK.

Subkutāna vai intravenoza trastuzumaba populācijas FK analīzēs pierādīts, ka vecums neietekmē trastuzumaba sadalījumu.

Nieru darbības traucējumi

Phesgo farmakokinētikas pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti.

Pamatojoties uz Phesgo sastāvā esošā pertuzumaba un intravenoza pertuzumaba populācijas FK analīzēm, nieru darbības traucējumi neietekmē pertuzumaba iedarbību; taču populācijas farmakokinētikas analīzēs bija iekļauti tikai ierobežoti dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem.

Subkutāna un intravenoza trastuzumaba populācijas FK analīzē atklāja, ka nieru darbības traucējumi neietekmē trastuzumaba sadalījumu.

Aknu darbības traucējumi

Oficiāls FK pētījums pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikts. Pamatojoties uz Phesgo sastāvā esošā pertuzumabā populācijas FK analīzi, viegli aknu darbības traucējumi neietekmē pertuzumaba iedarbību. Tomēr populācijas FK analīzē tika iekļauti tikai ierobežoti dati par pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem. IgG1 molekulas, piemēram, pertuzumabu un trastuzumabu, katabolizē plaši izplatīti proteolītiski enzīmi, kas atrodas ne tikai aknu audos. Tādēļ maz ticams, ka izmaiņas aknu darbībā ietekmēs pertuzumaba vai trastuzumaba elimināciju.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Specifiski pētījumi ar subkutānu pertuzumaba, trastuzumaba un alfa vorhialuronidāzes kombināciju nav veikti.

Pertuzumabs

Specifiski fertilitātes pētījumi ar dzīvniekiem pertuzumaba ietekmes novērtēšanai nav veikti. No atkārtotu devu toksicitātes pētījumiem ar makaka sugas mērkāņiem, nevar izdarīt viennozīmīgus secinājumus par nelabvēlīgu ietekmi uz vīriešu kārtas indivīdu reproduktīviem orgāniem.

Reproduktīvās toksikoloģijas pētījumus veica ar grūsnēm makaka sugas mērkāņiem (no 19. līdz 50. gestācijas dienai (GD)), lietojot sākotnējo devu 30–150 mg/kg un pēc tam reizi divās nedēļās 10–100 mg/kg devas. Šāds devu līmenis izraisīja klīniski nozīmīgu iedarbību, kas 2,5–20 reizes pārsniedza cilvēkam ieteicamo subkutāno devu, pamatojoties uz C_{max} . Intravenoza pertuzumaba ievadīšana laikā no 19. līdz 50. GD (organogēnēzes laikā) bija embriotoksiska, laika periodā no 25. līdz 70. GD no devas atkarīgā veidā palielinot embrija/augļa mirstību. Embrija/augļa bojāejas sastopamība bija 33, 50 un 85% grūsnām mērkāņu mātītēm, kuras reizi divās nedēļās ārstēja ar attiecīgi 10, 30 un 100 mg/kg lielām pertuzumaba devām (kas 4–35 reizes pārsniedz cilvēkam ieteicamo devu, pamatojoties uz C_{max}). Veicot ķeizargriezienu 100. GD, visās pertuzumaba devu grupās konstatēja oligohidramniju, samazinātu relatīvo plaušu un nieru masu un mikroskopiskus nieru hipoplāzijas pierādījumus, kas atbilst aizkavētai nieru attīstībai. Turklāt atbilstoši augļa augšanas traucējumiem oligohidramnija dēļ konstatēja arī plaušu hipoplāziju (1 no 6 dzīvniekiem, kas saņēma 30 mg/kg devu, un 1 no 2 dzīvniekiem, kas saņēma 100 mg/kg devu), kambaru starpsienas defektus (1 no 6 dzīvniekiem, kas saņēma 30 mg/kg devu), plānu kambaru sienu (1 no 2 dzīvniekiem, kas saņēma 100 mg/kg devu) un nelielus skeleta defektus (ārējus – 3 no 6 dzīvniekiem, kas saņēma 30 mg/kg devu). Par pertuzumaba ietekmi uz pēcnācējiem ziņots visās ārstētajās grupās, tāda līmeņa gadījumā, kas 100. GD bija 29–40% no līmeņa mātītes serumā.

Subkutāna pertuzumaba (250 mg/kg nedēļā 4 nedēļas) un intravenoza pertuzumaba (līdz 150 mg/kg nedēļā līdz 26 nedēļām) panesamība makaka sugas mērkāņiem (saistošā suga) bija laba, izņemot caurejas rašanos. Ievadot pertuzumabu intravenozi 15 mg/kg un lielākā devā, novēroja periodisku vieglu ar terapiju saistītu caureju. Mērkāņu apakšgrupā ilgstoša lietošana (26 nedēļas devas) izraisīja smagas sekretoras caurejas epizodes. Caureju ārstēja (izņemot viena dzīvnieka eitanāzijas gadījumu, 50 mg/kg deva) ar atbalstošu aprūpi, tai skaitā ar intravenozu šķidruma aizstājterapiju.

Trastuzumabs

Reproduktīvās spējas pētījumi ir veikti ar makaka sugas mērkāņiem, intravenozi lietojot devas, kas līdz 16 reizēm pārsniedz cilvēkam lietojamo trastuzumaba uzturošo devu 600 mg Phesgo, un tajos neatklāja pierādījumus par fertilitātes traucējumiem vai kaitējumu auglim. Novēroja, ka agrīnajā (20.–50. gestācijas dienā) un vēlīnajā (120.–150. gestācijas dienā) augļa attīstības periodā trastuzumabs šķērso placentu.

Līdz 6 mēnešiem ilgos pētījumos nekonstatēja pierādījumus par akūtu vai vairāku devu izraisītu toksicitāti un pētījumos par teratogēnu ietekmi, mātīšu fertilitāti vai toksisku ietekmi vēlīnā gestācijas laikā/spēju šķērsot placentu neatklāja toksisku ietekmi uz reproduktīvo sistēmu. Trastuzumabs nav genotoksisks. Trehalozes, nozīmīgas zāļu formas palīgvielas, pētījumā toksisku ietekmi neatklāja.

Ilgstoši pētījumi ar dzīvniekiem trastuzumaba kancerogenitātes novērtēšanai vai tā ietekmes uz tēviņu fertilitāti noteikšanai nav veikti.

Pētījumā ar makaka sugas mērkāņiem, zīdīšanas periodā lietojot intravenozas trastuzumaba devas, kas līdz 16 reizēm pārsniedz cilvēkam lietojamo trastuzumaba uzturošo devu 600 mg Phesgo sastāvā, konstatēja, ka trastuzumabs pēc dzemdībām izdalās mātītes pienā. Pakļaušana trastuzumaba iedarbībai dzemdē un trastuzumaba klātbūtne mērkāņu mazuļu serumā nebija saistīta ar nekādu nelabvēlīgu ietekmi uz to augšanu vai attīstību no dzimšanas līdz 1 mēneša vecumam.

Hialuronidāze

Hialuronidāze ir atklāta lielākajā daļā cilvēka audu. Neklīniskie dati par rekombinantu cilvēka hialuronidāzi neliecina par īpašu risku cilvēkam, pamatojoties uz tradicionāliem atkārtotu devu toksicitātes pētījumiem un ietverot farmakoloģiskā drošuma mērķa kritērijus. Reproductīvās toksikoloģijas pētījumi ar alfa vorhialuronidāzi liecināja par embriofetālu toksicitāti pelēm pie augsta sistēmiskās iedarbības līmeņa gadījumā, bet neliecināja par teratogēnisku iedarbību.

Ar trastuzumaba subkutāno zāļu formu veica vienas devas pētījumu trušiem un 13 nedēļas ilgu atkārtotu devu toksicitātes pētījumu ar makaka sugas mērķaķiem. Pētījumu ar trušiem veica, lai specifiski pētītu vietējās panesamības aspektus. 13 nedēļas ilgu pētījumu veica, lai apstiprinātu, ka maiņa uz subkutānu ievadīšanas veidu un palīgvielas alfa vorhialuronidāzes izmantošana neietekmē trastuzumaba drošuma raksturojumu. Trastuzumaba subkutānās zāļu formas vietējā un sistēmiskā panesamība bija laba.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Alfa vorhialuronidāze
L-histidīns
L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts
 α,α -trehalozes dihidrāts
Saharoze
L-metionīns
Polisorbāts 20 (E432)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Phesgo ir lietošanai gatavs šķīdums, kurš nav jāsaļauc vai jāatšķaida ar citiem preparātiem.

6.3. Uzglabāšanas laiks

18 mēneši.

Pēc pārņemšanas no flakona uz šļirci zāles ir fizikāli un ķīmiski stabilas 28 dienas 2 °C–8 °C temperatūrā, sargājot no gaismas, un 24 stundas (kopējais laiks flakonā un šļircē) apkārtējās vides temperatūrā (kas nepārsniedz 30 °C) izklaidētā dienas gaismā.

Tā kā Phesgo nesatur nevienu pretmikrobu konservantu, no mikrobioloģiskā viedokļa zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja zāles nelieto nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu lietošanas laikā un apstākļiem līdz zāļu lietošanai ir atbildīgs zāļu lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C–8 °C temperatūrā, izņemot gadījumus, kad šļirce ir sagatavota kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).
Nesalsdēt.
Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Informāciju par zāļu uzglabāšanas apstākļiem atvērtā flakonā skatīt 6.3. un 6.6. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Phesgo 600 mg/600 mg šķīdums injekcijām

Iepakojums ar vienu 1. hidrolītiskās klases borsilikāta stikla 15 ml flakonu, kam ir ar fluora sveķiem laminēts gumijas aizbāznis; flakonā ir 10 ml šķīduma, kas satur 600 mg pertuzumaba un 600 mg trastuzumaba.

Aizbāznis ir noslēgts ar alumīniju un nosepts ar oranžas krāsas noņemamu plastmasas vāciņu.

Phesgo 1 200 mg/600 mg šķīdums injekcijām

Iepakojums ar vienu 1. hidrolītiskās klases borsilikāta stikla 20 ml flakonu, kam ir ar fluora sveķiem laminēts gumijas aizbāznis; flakonā ir 15 ml šķīduma, kas satur 1 200 mg pertuzumaba un 600 mg trastuzumaba.

Aizbāznis ir noslēgts ar alumīniju un nosepts ar gaiši zaļas krāsas noņemamu plastmasas vāciņu.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Phesgo pirms ievadīšanas ir vizuāli jāpārbauda, lai pārlicinātos, ka tas nesatur sīkas daļiņas un ka nav mainījusies tā krāsa. Ja ir redzamas sīkas daļiņas vai mainījusies šķidrums krāsa, flakons ir jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām par atkritumu likvidēšanu.

Nekratīt flakonu.

Phesgo šķīduma atvilkšanai no flakona un subkutānai injicēšanai ir nepieciešama šļirce, pārses adata un injekciju adata. Phesgo drīkst injicēt ar hipodermiskām 25G–27G izmēra injekciju adatām, kuru garums ir no 3/8"(10 mm) līdz 5/8"(16 mm). Phesgo ir saderīgs ar nerūsējošo tēraudu, polipropilēnu, polikarbonātu, polietilēnu, poliuretānu, polivinilhlorīdu un fluorētu etilēna polipropilēnu.

Tā kā Phesgo nesatur nevienu pretmikrobu konservantu, no mikrobioloģiskā viedokļa zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja zāles nelieto nekavējoties, sagatavošanai jānotiek kontrolētos un validētos aspetiskos apstākļos. Pēc šķīduma pārses uz šļirci pārses adatu ieteicams nomainīt ar šļirces noslēgšanas vāciņu, lai izvairītos no šķīduma izžūšanas šļircē un lai nepasliktinātu zāļu kvalitāti. Marķējiet šļirci ar noplēšamo uzlīmi. Hipodermiskā injekciju adata šļircei jāpievieno tieši pirms zāļu ievadīšanas, pēc tam pielāgojot tilpumu līdz 15 ml, ja tiek lietoti 1 200 mg/600 mg Phesgo, vai līdz 10 ml, ja tiek lietoti 600 mg/600 mg Phesgo.

Phesgo ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1497/001 (1 200 mg/600 mg)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 21. decembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVO VIELU RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS,
KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVO VIELU RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvo vielu ražotāju nosaukums un adrese

Pertuzumabs

Genentech, Inc.
1 Antibody Way
Oceanside, CA 92056-5701
ASV

Trastuzumabs

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Vācija

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KARTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Phesgo 600 mg/600 mg šķīdums injekcijām
pertuzumab/trastuzumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Vienā flakonā ir 600 mg pertuzumaba un 600 mg trastuzumaba 10 ml šķīduma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Alfa vorhialuronidāze
L-histidīns
L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts
 α,α -trehalozes dihidrāts
saharoze
polisorbāts 20
L-metionīns
Ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām
600 mg/600 mg 10 ml
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai subkutānai lietošanai
Nekratīt
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī
Nesasaldēt
Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1497/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Phesgo 600 mg/600 mg šķīdums injekcijām
injekcija

pertuzumab/trastuzumab

Tikai subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

600 mg/600 mg 10 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Phesgo 1 200 mg/600 mg šķīdums injekcijām

pertuzumab/trastuzumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Vienā flakonā ir 1 200 mg pertuzumaba un 600 mg trastuzumaba 15 ml šķīduma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Alfa vorhialuronidāze

L-histidīns

L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts

α,α -trehalozes dihidrāts

saharoze

polisorbāts 20

L-metionīns

Ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 200 mg/600 mg 15 ml

1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai subkutānai lietošanai

Nekratīt

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī
Nesasaldēt
Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1497/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Phesgo 1 200 mg/600 mg šķīdums injekcijām
injekcija
pertuzumab/trastuzumab
Tikai subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 200 mg/600 mg 15 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Phesgo 600 mg/600 mg šķīdums injekcijām Phesgo 1 200 mg/600 mg šķīdums injekcijām pertuzumab/trastuzumab

Pirms zāļu ievadīšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Phesgo un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Phesgo lietošanas
3. Kā Phesgo ievada
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Phesgo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Phesgo un kādam nolūkam to lieto

Phesgo ir pretvēža zāles, kas satur divas aktīvās vielas: pertuzumabu un trastuzumabu.

- Pertuzumabs un trastuzumabs ir “monoklonālās antivielas”. Tās ir veidotas tā, lai piesaistītos specifiskam mērķim uz šūnām, tā sauktajam “cilvēka epidermas augšanas faktora receptoram 2” (HER2).
- HER2 lielā daudzumā ir atrodams uz dažu vēža veidu šūnu virsmas, kur tas stimulē to augšanu.
- Piesaistoties HER2 uz vēža šūnām, pertuzumabs un trastuzumabs palēnina vēža šūnu augšanu vai nonāvē tās.

Phesgo ir pieejams divos dažādos stiprumos. Vairāk informācijas skatīt 6. punktā.

Phesgo lieto krūts vēža ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, ja krūts vēzis ir “HER2 pozitīvs” – ārsts pārbaudīs, vai tas ir attiecināms uz Jums. To var lietot, ja:

- vēzis ir izplatījies uz citām organisma daļām, piemēram, plaušām vai aknām (metastazējis), vai arī vēzis ir atjaunojies krūtī un ap to, taču nav operējams, un iepriekš nav ārstēts ar pretvēža zālēm (ķīmijterapiju) vai citām zālēm, kas piesaistās pie HER2;
- vēzis nav izplatījies uz citām organisma daļām un ārstēšanu ir paredzēta pirms operācijas (neoadjuvanta terapija) vai pēc operācijas (adjuvanta terapija).

Ārstēšanas ar Phesgo ietvaros Jūs saņemsiet arī citas zāles, ko sauc par ķīmijterapiju. Informācija par šīm zālēm ir sniegta atsevišķās lietošanas instrukcijās. Lūdziet, lai ārsts, farmaceits vai medmāsa sniegtu Jums informāciju par šīm citām zālēm.

2. Kas Jums jāzina pirms Phesgo lietošanas

Jums nedrīkst ievadīt Phesgo šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret pertuzumabu, trastuzumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu pirms Phesgo ievadīšanas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Sirdsdarbības traucējumi

Ārstēšana ar Phesgo var ietekmēt sirdi. Pirms Phesgo ievadīšanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja:

- Jums kādreiz ir bijuši sirdsdarbības traucējumi (piemēram, sirds mazspēja, nopietnu sirdsdarbības ritma traucējumu terapija, nekontrolēts paaugstināts asinsspiediens, nesen bijusi sirdslēkme). Ārsts Jums nozīmēs pārbaudes, lai pirms ārstēšanas ar Phesgo un tās laikā noteiktu, vai Jūsu sirds darbojas pilnvērtīgi;
- Jums kādreiz iepriekšējas trastuzumabu saturošu zāļu terapijas laikā ir bijuši sirdsdarbības traucējumi;
- Jums kādreiz ir ievadītas antraciklīnu grupas pretvēža ķīmijterapijas zāles, piemēram, doksorubicīns vai epirubicīns - šīs zāles var bojāt sirds muskuli un paaugstināt sirdsdarbības traucējumu risku Phesgo lietošanas laikā;
- Jums kādreiz ir bijusi staru terapija krūškurvja apvidum, jo tā var paaugstināt sirdsdarbības traucējumu risku.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai Jūs neesat pārliecināts), konsultējieties ar ārstu vai medmāsu pirms Phesgo ievadīšanas. Sīkāku informāciju par sirdsdarbības traucējumu pazīmēm, kam jāpievērš uzmanība, skatīt 4. punktā "Nopietnas blakusparādības".

Injekcijas izraisītas reakcijas

Ir iespējama reakcija uz injekciju. Tās ir alerģiskas reakcijas un var būt smagas.

Ja Jums rodas nopietna reakcija, ārsts var pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar Phesgo. Vairāk informācijas par reakcijām, kas saistītas ar injekcijām un kuras jāvēro injekcijas laikā un pēc tās, skatīt 4. punktā "Nopietnas blakusparādības".

Ārsts vai medmāsa pārbaudīs, vai Jums nerodas blakusparādības injekcijas laikā un

- 30 minūtes pēc pirmās Phesgo injekcijas;
- 15 minūtes pēc nākamās Phesgo injekcijas.

Ja Jums rodas nopietna reakcija, ārsts var pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar Phesgo.

Mazs balto asins šūnu skaits un drudzis (febrila neitropēnija)

Ja Phesgo ievada kopā ar ķīmijterapijas zālēm, var samazināties balto asins šūnu skaits un rasties drudzis. Ja Jums ir gremošanas trakta iekaisums (piemēram, iekaisums mutes dobumā vai caureja), Jums šīs blakusparādības iespējamība var būt lielāka. Ja drudzis turpinās vairākas dienas, tas var liecināt, ka Jūsu stāvoklis pasliktinās un Jums ir jāsazinās ar savu ārstu.

Caureja

Ārstēšana ar Phesgo var izraisīt smagu caureju. Par 65 gadiem vecākiem pacientiem ir augstāks caurejas risks nekā par 65 gadiem jaunākiem pacientiem. Ja Jums pretvēža terapijas laikā rodas smaga caureja, ārsts Jums var nozīmēt zāles caurejas kontrolēšanai. Ārsts var pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar Phesgo, līdz caureja tiek kontrolēta.

Bērni un pusaudži

Phesgo nedrīkst lietot pacientiem līdz 18 gadu vecumam, jo nav informācijas par to, kā šīs zāles iedarbojas šajā vecuma grupā.

Gados vecāki pacienti pēc 65 gadu vecuma

Pacientiem pēc 65 gadu vecuma salīdzinājumā ar pacientiem līdz 65 gadu vecumam ir lielāka blakusparādību, piemēram, samazinātas ēstgribas, eritrocītu skaita samazināšanās, ķermeņa masas samazināšanās, noguruma, garšas sajūtas zuduma vai izmaiņu, vājuma, nejutīguma, tirpšanas vai kņudinošas sajūtas, galvenokārt pēdās un kājās, un caurejas, rašanās iespējamība.

Citas zāles un Phesgo

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība, barošana ar krūti un kontracepcija

Pirms ārstēšanas uzsākšanas Jums jāpastāsta ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību. Viņi sniegs Jums informāciju par ieguvumiem un risku, ko Jums un Jūsu bērnam rada Phesgo lietošana grūtniecības laikā.

- Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums iestājas grūtniecība Phesgo terapijas laikā vai 7 mēnešu laikā pēc terapijas pārtraukšanas. Phesgo var nodarīt kaitējumu vēl nedzimušam bērnam. Phesgo lietošanas laikā un vēl 7 mēnešus pēc šo zāļu lietošanas pārtraukšanas Jums jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi.
- Jautājiet ārstam, vai Jūs varat barot bērnu ar krūti Phesgo terapijas laikā vai pēc tās.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Phesgo var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Ja Jums ārstēšanas laikā rodas tādi simptomi kā reibonis, drebuļi, drudzis vai jebkura 4. punktā aprakstītā injekcijas izraisītā vai alerģiska reakcija, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus, kamēr šie simptomi nav izzuduši.

Phesgo satur nātriju

Phesgo satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Phesgo satur polisorbātu 20 (E 432)

Phesgo satur polisorbātu 20. Katrs flakons ar 15 ml šķīduma satur 6 mg polisorbāta 20. Katrs flakons ar 10 ml šķīduma satur 4 mg polisorbāta 20. Polisorbāts 20 var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā Phesgo ievada

Phesgo Jums ievadīs ārsts vai medmāsa zemādas (subkutānas) injekcijas veidā. Ārstēšanu uzsāks slimnīcā vai klīnikā. Ja Jūs panesat terapiju, ārsts var izlemt, ka Jūs saņemsiet Phesgo ārpus slimnīcas vai klīnikas, piemēram, savās mājās.

- Šīs zāles tiks injicētas ik pēc trim nedēļām.
- Jums injekciju vispirms ievadīs vienā augšstilbā un pēc tam – otrā. Arī turpmāk Jums injekcijas ievadīs pārmaiņus vienā un otrā augšstilbā.
- Ārsts vai medmāsa nākamās injekcijas Jums ievadīs katru jaunā vietā (vismaz 2,5 cm attālumā no iepriekšējās injekcijas vietas), izņemot vietas, kur āda ir sarkana, ar asinsizplūdumu, jutīga vai cieta.
- Citas zemādā injicējamas zāles, jāinjicē citās vietās.

Terapijas sākums (piesātinošā deva)

- Phesgo 1 200 mg/600 mg Jums ievadīs zem ādas 8 minūšu laikā. Ārsts vai medmāsa injekcijas laikā un 30 minūtes pēc tās pārbaudīs, vai Jums nerodas blakusparādības.
- Jums ievadīs arī ķīmijterapijas līdzekļus.

Turpmākās injekcijas (uzturošas devas), kuras ievadīs tad, ja pirmā injekcija neizraisīja smagas blakusparādības:

- Phesgo 600 mg/600 mg Jums ievadīs zem ādas 5 minūšu laikā. Ārsts vai medmāsa injekcijas laikā un 15 minūtes pēc tās pārbaudīs, vai Jums nerodas blakusparādības.
- Jums ievadīs arī ārsta nozīmēto ķīmijterapiju.
- Jums veikto injekciju skaits būs atkarīgs no tā:
 - kāda būs Jūsu atbildes reakcija uz terapiju;
 - vai Jūs saņemat ārstēšanu pirms operācijas vai pēc operācijas vai arī izplatītas slimības ārstēšanai.

Papildu informāciju par piesātinošo devu un uzturošo devu skatīt 6. punktā.

Sīkāku informāciju par ķīmijterapijas devām (kas arī var izraisīt blakusparādības) skatīt šo zāļu lietošanas instrukcijās. Ja Jums ir jautājumi par tām, lūdzu, vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Lietošana ārpus klīniskās vides

Informācija veselības aprūpes speciālistiem par Phesgo sagatavošanu un ievadīšanu sniegta šīs instrukcijas beigās.

Ja esat aizmirsis ierasties uz Phesgo injekciju

Ja esat izlaidis Phesgo ievadīšanas vizīti, pēc iespējas ātrāk vienojieties par citu vizīti. Atkarībā no tā, cik daudz laika ir pagājis starp abām vizītēm, ārsts nolems, kurš Phesgo stiprums Jums ir jāievada.

Ja pārtraucat lietot Phesgo

Nepārtrauciet ārstēšanu ar šīm zālēm, ja pirms tam neesat konsultējies ar ārstu. Svarīgi, lai Jums tiktu ievadītas visas kursā paredzētās injekcijas pareizajā laikā ik pēc trim nedēļām. Tas veicina zāļu pilnvērtīgu iedarbību.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja pamanāt kādu no turpmāk minētajām blakusparādībām:

- **sirdsdarbības traucējumi:** lēnāka vai ātrāka sirdsdarbība nekā parasti vai sirdsklauves, un simptomi, kas var ietvert klepu, elpas trūkumu un pietūkumu (šķidruma aizturi) kājās vai rokās.
- ar **injekciju saistītas reakcijas:** tās var būt vieglas vai smagākas un izpausties ar sliktu dūšu, drudzi, drebuļiem, nogurumu, galvassāpēm, ēstgribas zudumu, locītavu un muskuļu sāpēm un karstuma viļņiem.
- **caureja:** tā var būt viegla vai vidēji izteikta, bet var būt arī ļoti smaga vai ilgstoša, ar ūdeņainu vēdera izeju 7 reizes dienā vai biežāk.

- **mazs balto asins šūnu skaits**, kas atklāj asins analīzēs. Vienlaicīgi ar to var būt un var nebūt drudzis.
- **alerģiskas reakcijas**: sejas un rīkles pietūkums ar apgrūtinātu elpošanu, kas var būt nopietnas alerģiskas reakcijas pazīme.

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja pamanāt kādu no iepriekš minētajām blakusparādībām.

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- matu izkrišana;
- izsitumi;
- gremošanas trakta (piemēram, mutes dobuma) iekaisums;
- samazināts sarkano un balto asins šūnu skaits, ko atklāj asins analīzēs;
- muskuļu vājums;
- aizcietējums;
- garšas sajūtas zudums vai izmaiņas;
- nespēja aizmigt;
- vājuma, nejutīguma, tirpšanas vai durstīšanas sajūtas galvenokārt pēdās, kājās un plaukstās;
- deguna asiņošana;
- grēmas;
- sausa, niezoša vai ar aknei līdzīgiem bojājumiem klāta āda;
- sāpes injekcijas vietā, ādas apsārtums (eritēma) un asinsizplūdums injekcijas vietā;
- nagu bojājumi, piemēram, pigmentācijas izmaiņas, kā baltas vai tumšas līnijas vai izmaiņas nagu plātnes krāsā;
- rīkles iekaisums, apsārtis, iekaisis vai tekošs deguns, gripai līdzīgi simptomi un drudzis, kas var izraisīt ausu, deguna vai rīkles infekciju;
- pastiprināta asaru veidošanās;
- sāpes ķermenī, rokās, kājās un vēderā;
- asas durstošas, pulsējošas, stindzinošas vai dedzinošas sāpes;
- sāpju sajūta situācijās, kad sāpēm nevajadzētu rasties, piemēram, no viegla pieskāriena;
- līdzsvara vai koordinācijas zudums.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- apgrūtināta elpošana;
- samazināta spēja just temperatūras pārmaiņas;
- naga gultnes iekaisums naga un ādas savienojšanās vietā;
- stāvoklis, kura gadījumā sirds kreisā daļa nedarbojas pareizi, ar simptomiem vai bez tiem;
- stāvoklis, kad sirds muskuļa novājināšanās dēļ ir iespējama apgrūtināta elpošana;
- alerģiska reakcija, kas izraisa dažādus vieglus līdz smagus simptomus, piemēram, drudzi, drebuļus, galvassāpes un apgrūtinātu elpošanu.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- simptomi krūškurvī, piemēram, sauss klepus vai elpas trūkums (var liecināt par intersticiālu plaušu slimību – šīs slimības gadījumā ir bojāti ap plaušu gaisa maisīniem esošie audi);
- šķidruma uzkrāšanās ap plaušām, kas apgrūtina elpošanu.

Pēc intravenozas pertuzumaba, bet ne Phesgo, ievadīšanas ir novērota tāda reta blakusparādība kā audzēja sabrukšanas sindroms (kad notiek ļoti strauja audzēja šūnu bojāeja). Iespējamie audzēja sabrukšanas sindroma simptomi ir:

nieru darbības traucējumi (to pazīmes ir vājums, elpas trūkums, nespēks un apjukums),
sirds darbības traucējumi (to pazīmes ir sirds plandīšanās vai paātrināta vai palēnināta sirds darbība,
krampji vai to lēkmes, vemšana, caureja un tirpšanas sajūta mutē, plaukstās vai pēdās).

Ja Jums rodas kāda no iepriekš minētajām blakusparādībām, konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu.

Ja Jums kaut kas no iepriekš minētā rodas pēc Phesgo terapijas pārtraukšanas, Jums nekavējoties jāsaazinās ar ārstu un jāizstāsta, ka Jūs iepriekš esat ārstēts ar Phesgo.

Dažas no šīm iespējamām blakusparādībām var būt izraisījis Jūsu krūts vēzis. Ja Jums Phesgo ievada vienlaicīgi ar ķīmijterapiju, dažas blakusparādības var izraisīt arī šīs citas zāles.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Phesgo

Phesgo uzglabās veselības aprūpes speciālisti slimnīcā vai klīnikā. Norādījumi par uzglabāšanu:

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas ir norādīts uz ārējās kastītes un flakona pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).
- Nesasaldēt.
- Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.
- Kad flakons ir atvērts, izlietojiet šķidrumu nekavējoties. Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt šķidrumā sīkas daļiņas vai tas ir nepareizā krāsā (skatīt 6. punktu).
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Phesgo satur

Aktīvās vielas ir pertuzumabs un trastuzumabs.

- vienā flakonā ar 10 ml šķiduma ir 600 mg pertuzumaba un 600 mg trastuzumaba. Katrs ml satur 60 mg pertuzumaba un 60 mg trastuzumaba.
- vienā flakonā ar 15 ml šķiduma ir 1 200 mg pertuzumaba un 600 mg trastuzumaba. Katrs ml satur 80 mg pertuzumaba un 40 mg trastuzumaba.

Citas sastāvdaļas ir alfa vorhialuronidāze, L-histidīns, L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, α,α -trehalozes dihidrāts, saharoze, L-metionīns, polisorbāts 20 un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu "Phesgo satur nātriju", "Phesgo satur polisorbātu").

Phesgo ārējais izskats un iepakojums

Phesgo ir šķidrums injekcijām (injekcija). Tas ir dzidrs līdz opalescējošs šķidrums, bezkrāsains līdz gaiši brūns, stikla flakonā. Katrā iepakojumā ir viens flakons ar 10 ml vai 15 ml šķiduma.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11
България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

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

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

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

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

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

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

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

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

Italia

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{GGGG. gada mēnesis}>.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Phesgo 600 mg/600 mg šķīdums injekcijām ievadīšana ārpus klīniskās vides.

Ikvienam veselības aprūpes speciālistam, kurš ārstē pacientus ārpus klīniskās vides, jābūt labi informētam gan par ievadīšanas metodi, gan par iespējamiem ar Phesgo saistītiem riskiem.

Veselības aprūpes speciālistam jānodrošina, ka paaugstinātas jutības reakciju ārstēšanai nepieciešamās zāles ir pieejamas tūlītējai lietošanai atbilstoši vietējai standarta klīniskajai praksei (atkarībā no reakcijas smaguma un veida, piemēram, epinefrīns, bēta agonisti, antihistamīna līdzekļi un kortikosteroīdi).

Uzglabāt Phesgo oriģinālā iepakojumā 2 °C–8 °C temperatūrā, līdz lietošanai.

Lietošanas norādījumi

Phesgo jāievada tikai subkutānas injekcijas veidā. Phesgo nav paredzēts intravenozai ievadīšanai.

Lai novērstu zāļu lietošanas kļūdas, ir svarīgi pārbaudīt flakona marķējumu, lai pārliecinātos, ka sagatavotās un ievadītās zāles ir Phesgo 600/600 mg (15 ml flakons, kas satur 10 ml šķīduma).

Phesgo ir vizuāli jāpārbauda, lai pārliecinātos, ka pirms ievadīšanas tas nesatur sīkas daļiņas un ka nav mainījusies tā krāsa. Ja ir redzamas sīkas daļiņas vai mainījusies šķidruma krāsa, flakons ir jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām par atkritumu likvidēšanu. Nekratīt flakonu.

Pirms injekcijas sagatavošanas atstājiet Phesgo flakonu aptuveni 15 minūtes istabas temperatūrā.

Phesgo šķīduma atvilkšanai no flakona un tā subkutānai injicēšanai ir nepieciešama šļirce, pārneses adata un injekciju adata. Phesgo var injicēt, lietojot hipodermiskās 25G-27G izmēra injekciju adatas, kuru garums ir no 3/8"(10 mm) līdz 5/8"(16 mm). Phesgo ir saderīgs ar nerūsējošo tēraudu, polipropilēnu, polikarbonātu, polietilēnu, poliuretānu, polivinilhlorīdu un fluorētu etilēna polipropilēnu.

Tā kā Phesgo nesatur nevienu pretmikrobu konservantu, zāles ir jāizlieto nekavējoties. Hipodermiskā injekciju adata jāpievieno šļircei tieši pirms zāļu ievadīšanas, pēc tam pielāgojot tilpumu līdz 10 ml. Injekcijas vietu jāmaina tikai starp labo un kreiso augšstilbu. Jaunas injekcijas jāievada veselā ādā vismaz 2,5 cm attālumā no iepriekšējās injekcijas vietas un nekādā gadījumā apvidos, kur āda ir apsārtusi, ar asinsizplūdumu, jutīga vai cieta. Devu nedrīkst sadalīt starp divām šļircēm vai starp divām ievadīšanas vietām.

Deva jāievada 5 minūšu laikā. Ja pacientam rodas ar injekciju saistīti simptomi, injekciju var palēnināt vai apturēt.

Pēc devas ievadīšanas pabeigšanas ieteicams 15 minūšu novērošanas periods, lai novērotu, vai pacientam nerodas ar injekciju saistītas reakcijas vai paaugstinātas jutības reakcija.

Pacientam jāsniedz norādījumi par paaugstinātas jutības reakciju vai citu iespējamu nopietnu blakusparādību simptomu atpazīšanu (kā aprakstīts lietošanas instrukcijas 4. punktā) un jāiesaka sazināties ar veselības aprūpes speciālistu, ja simptomi parādās pēc tam, kad veselības aprūpes speciālists ir atstājis pacientu.

Phesgo ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs ir skaidri jādokumentē.