

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Phesgo 600 mg/600 mg soluție injectabilă  
Phesgo 1200 mg/600 mg soluție injectabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Phesgo 600 mg/600 mg soluție injectabilă

Un flacon de 10 ml soluție conține pertuzumab 600 mg și trastuzumab 600 mg.  
Fiecare ml de soluție conține pertuzumab 60 mg și trastuzumab 60 mg.

Phesgo 1200 mg/600 mg soluție injectabilă

Un flacon de 15 ml soluție conține pertuzumab 1200 mg și trastuzumab 600 mg.  
Fiecare ml de soluție conține pertuzumab 80 mg și trastuzumab 40 mg.

Pertuzumab și trastuzumab sunt anticorpi monoclonali umanizați de tip imunoglobulina (Ig)G1 produși în celule de mamifer (ovar de hamster chinezesc) prin tehnologia acidului dezoxiribonucleic (ADN) recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție transparentă până la opalescentă, incoloră până la ușor maronie, pH 5,2-5,8, osmolalitate 270-370 mOsm/kg pentru soluția 1200 mg/600 mg și, respectiv 275-375 mOsm/kg pentru soluția 600 mg/600 mg.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Cancer mamar incipient (CMI)

Phesgo este indicat pentru utilizare în asociere cu chimioterapie pentru:

- tratamentul neoadjuvant la pacienții adulți cu cancer mamar HER2 pozitiv, avansat local, inflamator sau în stadiu incipient cu risc crescut de recurență (vezi pct. 5.1)
- tratamentul adjuvant la pacienții adulți cu cancer mamar HER 2 pozitiv, în stadiu incipient, cu risc crescut de recurență (vezi pct. 5.1).

Cancer mamar metastazat (CMM)

Phesgo este indicat pentru utilizare în asociere cu docetaxel la pacienții adulți cu cancer mamar HER2 pozitiv metastazat sau recurent local inoperabil, care nu au urmat anterior tratament anti-HER2 sau chimioterapie pentru boala lor metastatică.

## 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Phesgo trebuie inițiat numai sub supravegherea unui medic cu experiență în administrarea medicamentelor antineoplazice. Phesgo trebuie administrat de către un profesionist din domeniul sănătății instruit pentru controlul anafilaxiei și într-un mediu în care este disponibilă imediat aparatură completă de resuscitare (vezi pct. 4.4).

În scopul prevenirii erorilor de medicație, este important să se verifice etichetele flaconului pentru a fi siguri că medicamentul care urmează să fie pregătit și administrat este Phesgo.

Pacienții tratați în mod curent cu pertuzumab și trastuzumab intravenos pot trece la tratamentul cu Phesgo.

Trecerea de la tratamentul intravenos cu pertuzumab și trastuzumab la cel cu Phesgo (sau invers) a fost investigată în studiul MO40628 (vezi pct. 4.8 și 5.1).

### Doze

Pacienții tratați cu Phesgo trebuie să aibă un status al tumorii HER2-pozitiv, definit printr-un scor 3+ determinat prin imunohistochimie (IHC) și/sau un raport  $\geq 2,0$  evaluat printr-un test validat de hibridizare *in situ* (ISH).

Pentru asigurarea acurateții și reproductibilității rezultatelor, testele trebuie efectuate într-un laborator specializat, care poate asigura validarea procedurilor de testare. Pentru instrucțiuni complete referitoare la performanța metodei și interpretare, vă rugăm să consultați prospectele testelor validate pentru HER2.

Pentru recomandări privind dozele de Phesgo în cancerul mamar incipient și metastazat, consultați Tabelul 1 de mai jos.

**Tabelul 1: Recomandări privind dozele și administrarea Phesgo**

|   | Doza (indiferent de greutatea corporală)  | Durata aproximativă a injecției subcutanate | Timpul de observație <sup>ab</sup> |
|---|---|---|------------------------------------|
| Doza de încărcare                                   | 1200 mg pertuzumab/<br>600 mg trastuzumab | 8 minute                                    | 30 minute                          |
| Doza de întreținere<br>(la interval de 3 săptămâni) | 600 mg pertuzumab/<br>600 mg trastuzumab  | 5 minute                                    | 15 minute                          |

<sup>a</sup>Pacienții trebuie ținuți sub observație pentru depistarea reacțiilor asociate cu injecțiile și a reacțiilor de hipersensibilitate

<sup>b</sup>Perioada de observație va începe după administrarea Phesgo și se va încheia înainte de ședința de chimioterapie ulterioară

În cazul pacienților cărora li se administrează un taxan, Phesgo trebuie administrat anterior taxanului.

Atunci când se administrează în asociere cu Phesgo, doza inițială recomandată de docetaxel este de 75 mg/m<sup>2</sup> și crescută ulterior la 100 mg/m<sup>2</sup>, în funcție de schema terapeutică aleasă și de tolerabilitatea dozei inițiale. Alternativ, docetaxel poate fi administrat în doză de 100 mg/m<sup>2</sup> o dată la 3 săptămâni încă de la început, din nou în funcție de schema terapeutică aleasă. Dacă este utilizată o schemă terapeutică pe bază de carboplatină, doza recomandată de docetaxel pe parcursul întregului tratament este de 75 mg/m<sup>2</sup> (fără creșterea dozei). Atunci când Phesgo este administrat în tratament adjuvant, doza recomandată de paclitaxel este de 80 mg/m<sup>2</sup>, o dată pe săptămână, timp de 12 cicluri săptămânale.

În cazul pacienților care urmează o schemă de tratament pe bază de antracicline, Phesgo trebuie administrat după finalizarea întregii scheme de tratament cu antracicline (vezi pct. 4.4).

#### Cancer mamar metastazat

Phesgo trebuie administrat în asociere cu docetaxel. Tratamentul cu Phesgo poate continua până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile, chiar dacă tratamentul cu docetaxel este întrerupt (vezi pct. 4.4).

#### Cancerul mamar incipient

În cazul tratamentului neoadjuvant, Phesgo trebuie administrat timp de 3 până la 6 cicluri terapeutice, în asociere cu chimioterapie, în cadrul schemei de tratament complet pentru cancerul mamar incipient (vezi pct. 5.1).

În cazul tratamentului adjuvant, Phesgo trebuie administrat o perioadă totală de un an (până la 18 cicluri sau până la recidiva bolii sau apariția toxicității inacceptabile, oricare dintre acestea survine prima), ca parte a unei scheme complete de tratament pentru cancerul mamar incipient și indiferent de momentul intervenției chirurgicale. Tratamentul trebuie să includă chimioterapie standard pe bază de antracicline și/sau taxani. Tratamentul cu Phesgo trebuie inițiat în prima zi a primului ciclu de tratament pe bază de taxani și trebuie continuat chiar dacă se întrerupe chimioterapia.

#### Doze omise sau întârziate

Dacă intervalul de timp dintre două injecții consecutive este:

- mai scurt de 6 săptămâni, doza de întreținere de Phesgo, de 600 mg/600 mg trebuie administrată cât mai curând posibil. Ulterior, se va continua tratamentul conform schemei de administrare o dată la 3 săptămâni.
- 6 săptămâni sau mai lung, doza de încărcare de Phesgo, de 1200 mg/600 mg trebuie administrată din nou, ulterior administrându-se doze de Phesgo de 600 mg/600 mg la intervale de 3 săptămâni.

#### Modificările dozei

Nu sunt recomandate reduceri ale dozei de Phesgo. Întreruperea tratamentului cu Phesgo poate fi necesară, conform deciziei medicului.

Pacienții pot continua tratamentul în timpul perioadelor de mielosupresie reversibilă indusă de chimioterapie, dar în tot acest timp trebuie monitorizați cu atenție pentru decelarea complicațiilor neutropeniei.

Pentru informații privind modificările dozei de docetaxel și a altui tip de chimioterapie, se va consulta Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) relevant.

#### Trecerea de la tratamentul pe cale intravenoasă cu pertuzumab și trastuzumab la Phesgo

- În cazul pacienților la care ultima doză de tratament intravenos cu pertuzumab și trastuzumab a fost administrată cu mai puțin de 6 săptămâni în urmă, Phesgo trebuie administrat în doza de întreținere de 600 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab și la intervale de 3 săptămâni ulterior.
- În cazul pacienților la care ultima doză de tratament intravenos cu pertuzumab și trastuzumab a fost administrată cu 6 sau mai multe săptămâni în urmă, Phesgo se va administra în doza de încărcare de 1200 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab, ulterior administrându-se doze de întreținere de 600 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab la intervale de 3 săptămâni.

### Disfuncție ventriculară stângă

Tratamentul cu Phesgo trebuie întrerupt timp de cel puțin 3 săptămâni în cazul apariției oricăror semne și simptome sugestive de insuficiență cardiacă congestivă. Administrarea de Phesgo trebuie întreruptă dacă este confirmată insuficiența cardiacă simptomatică (vezi pct. 4.4 pentru mai multe detalii).

#### *Pacienții cu cancer mamar metastazat*

Anterior începerii tratamentului, pacienții trebuie să aibă fracția de ejeție ventriculară stângă (FEVS) de  $\geq 50\%$ . Tratamentul cu Phesgo trebuie întrerupt cel puțin 3 săptămâni în cazul:

- unei scăderi a valorilor FEVS sub 40%
- unor valori FEVS de 40% - 45% asociate cu o scădere de  $\geq 10\%$  puncte sub valorile anterioare tratamentului.

Administrarea Phesgo poate fi reluată dacă FEVS a revenit la valori  $> 45\%$  sau cuprinse în intervalul 40-45% și asociate cu o scădere de  $< 10\%$  puncte sub valorile anterioare ale tratamentului.

#### *Pacienții cu cancer mamar incipient*

Anterior începerii tratamentului, pacienții trebuie să aibă FEVS de  $\geq 55\%$  ( $\geq 50\%$  după încheierea administrării componentei de antraciclină în cadrul chimioterapiei, dacă se administrează).

Administrarea de Phesgo trebuie întreruptă timp de cel puțin 3 săptămâni pentru o scădere a FEVS sub 50% asociată cu o scădere de  $\geq 10\%$  puncte sub valorile anterioare ale tratamentului.

Administrarea de Phesgo poate fi reluată dacă FEVS a revenit la o valoare  $\geq 50\%$  sau dacă există o diferență de  $< 10\%$  puncte sub valorile anterioare ale tratamentului.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

Nu au fost observate diferențe generale privind eficacitatea Phesgo la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  de ani și cei cu vârsta  $< 65$  de ani. Nu este necesară ajustarea dozei de Phesgo la pacienții  $\geq 65$  de ani. Datele disponibile cu privire la pacienții cu vârsta  $> 75$  de ani sunt limitate.

Pentru evaluarea siguranței la pacienții vârstnici, consultați punctul 4.8.

#### *Insuficiență renală*

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor de Phesgo la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu se pot face recomandări în ceea ce privește dozele pentru pacienții cu insuficiență renală severă, din cauza volumului limitat de date farmacocinetice (FC) disponibile (vezi pct. 5.2).

#### *Insuficiență hepatică*

Siguranța și eficacitatea Phesgo la pacienții cu insuficiență hepatică nu au fost studiate. Este puțin probabil ca pacienții cu insuficiență hepatică să necesite ajustarea dozei de Phesgo. Nu sunt recomandate ajustări specifice privind dozele (vezi pct. 5.2).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea administrării Phesgo la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date relevante privind utilizarea Phesgo la copii și adolescenți în indicația de cancer mamar.

## Mod de administrare

Phesgo trebuie administrat numai sub formă de injecție subcutanată. Phesgo nu este destinat administrării intravenoase.

Locul de injectare trebuie alternat între coapsa stângă și cea dreaptă. Injecțiile ulterioare trebuie administrate la cel puțin 2,5 cm distanță față de locul anterior și niciodată în zone în care pielea este eritematoasă, cu echimoze, sensibilă sau cu indurații. Doza nu trebuie divizată în două seringi sau între două locuri diferite de administrare. În timpul tratamentului cu Phesgo, este de preferat ca alte medicamente cu administrare subcutanată să fie injectate în locuri diferite.

Doza de încărcare și doza de întreținere trebuie administrate în decurs de 8 minute și, respectiv, 5 minute.

Se recomandă ca pacientul să fie ținut sub observație timp de 30 de minute după administrarea dozei de încărcare cu Phesgo și timp de 15 minute după administrarea dozei de întreținere, pentru depistarea eventualelor reacții legate de injectare (vezi pct. 4.4 și 4.8).

## Reacții asociate cu injecțiile

Injecția se poate administra mai lent sau poate fi întreruptă dacă pacientul manifestă simptome legate de administrarea injecției (vezi pct. 4.4 și 4.8). De asemenea, tratamentul cu oxigen, beta-agoniști, antihistaminice, soluții cu administrare intravenoasă rapidă și antipiretice poate contribui la ameliorarea simptomelor.

## Reacții de hipersensibilitate/anafilaxie

Injecția trebuie întreruptă imediat și permanent dacă pacientul prezintă o reacție adversă de grad 4 conform NCI-CTCAE (anafilaxie), bronhospasm sau sindrom de detresă respiratorie acută (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Pentru instrucțiuni privind utilizarea și manipularea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

### Disfuncție ventriculară stângă (inclusiv insuficiență cardiacă congestivă)

S-au raportat scăderi ale FEVS în cazul administrării de medicamente ce blochează activitatea HER2, inclusiv pertuzumab și trastuzumab. Incidența disfuncției sistolice ventriculare stângi (DVS) simptomatice [insuficiență cardiacă congestivă] a fost mai mare în rândul pacienților tratați cu pertuzumab în asociere cu trastuzumab și chimioterapie, comparativ cu cei tratați cu trastuzumab și chimioterapie. În cazul tratamentului neoadjuvant, majoritatea cazurilor de insuficiență cardiacă simptomatică raportate au fost înregistrate în rândul pacienților tratați cu chimioterapie pe bază de antraciline (vezi pct. 4.8). Pacienții tratați anterior cu antraciline sau radioterapie la nivelul zonei toracice pot avea risc crescut de scădere a valorilor FEVS, conform studiilor efectuate cu pertuzumab administrat intravenos în asociere cu trastuzumab și chimioterapie.

Pacienții cu afectări sau boli cardiace grave în antecedente, cu aritmii ventriculare în antecedente sau care prezintă factori de risc pentru aritmii ventriculare au fost excluși din studiul pivot FEDERICA de investigare a Phesgo în tratamentul (neo-)adjuvant al cancerului mamar incipient (CMI).

Phesgo nu a fost studiat la pacienții cu: valori FEVS anterioare tratamentului de < 55% (CMI) sau < 50% (CMM); antecedente de insuficiență cardiacă congestivă (ICC); afecțiuni care pot deteriora funcția ventriculului stâng, cum sunt hipertensiunea arterială necontrolată, infarctul miocardic recent, aritmiile cardiace grave care necesită tratament sau o expunere anterioară cumulată la antracicline > 360 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicină sau echivalent al acesteia. În plus, pertuzumab în asociere cu trastuzumab și chimioterapie nu a fost studiat la pacienții cu scăderi ale FEVS la < 50% pe parcursul terapiei adjuvante anterioare cu trastuzumab.

Este necesară evaluarea FEVS înainte de a începe tratamentul cu Phesgo și la intervale regulate în timpul acestuia (de exemplu, o dată în timpul tratamentului neoadjuvant și la interval de 12 săptămâni în schema de tratament adjuvant sau pentru boală metastatică) pentru a se asigura că FEVS este în limitele normale. Dacă valoarea FEVS scade așa cum este indicat la pct. 4.2 și nu s-a îmbunătățit sau continuă să scadă la o evaluare ulterioară, se recomandă ferm întreruperea definitivă a tratamentului cu Phesgo, cu excepția cazului în care beneficiile pentru pacientul respectiv sunt considerate mai importante decât riscurile.

Înainte de administrarea Phesgo în asociere cu o antraciclină, riscul de apariție a unei afecțiuni cardiace și nevoia medicală de tratament a fiecărui pacient trebuie analizate și ponderate cu atenție. Pe baza acțiunilor farmacologice ale medicamentelor direcționate împotriva HER2 și a antraciclinelor, se anticipează că riscul de toxicitate cardiacă ar putea fi mai mare în urma administrării concomitente de Phesgo și antracicline, comparativ cu administrarea consecutivă.

Utilizarea consecutivă a Phesgo (în asociere cu un taxan) a fost evaluată după administrarea componentei doxorubicină din cadrul a două scheme de tratament pe bază de antracicline în studiul clinic FEDERICA, în timp ce utilizarea consecutivă a formei intravenoase de pertuzumab (în asociere cu trastuzumab și un taxan) a fost evaluată după administrarea componentei epirubicină sau doxorubicină a mai multor scheme de tratament pe bază de antracicline în cadrul studiilor clinice APHINITY și BERENICE. Există doar date limitate privind siguranța administrării asocierii pertuzumab cu trastuzumab pe cale intravenoasă concomitent cu o antraciclină. În cadrul studiului clinic TRYPHAENA, pertuzumab în asociere cu trastuzumab au fost administrate intravenos concomitent cu epirubicină, componentă a unei scheme de tratament FEC (5-fluorouracil, epirubicină, ciclofosamidă) (vezi pct. 4.8 și 5.1). Doar pacienții care nu au mai utilizat chimioterapie au fost tratați și li s-au administrat doze cumulative scăzute de epirubicină (până la 300 mg/m<sup>2</sup>). În acest studiu, siguranța cardiacă a fost similară cu cea observată la pacienții care au urmat aceeași schemă de tratament, dar cu pertuzumab administrat consecutiv (după chimioterapia FEC).

#### Reacții asociate cu injecțiile/Reacții asociate cu perfuziile (*injection/infusion-related reactions, IRR*)

Tratamentul cu Phesgo a fost asociat cu reacții cauzate de injecție (vezi pct.4.8). Reacțiile asociate cu injecțiile au fost definite ca orice reacții sistemice cu simptome precum febra, frisoanele, cefaleea, cel mai probabil cauzate de eliberarea de citokine în primele 24 de ore după administrarea Phesgo. Se recomandă o supraveghere atentă a pacientului pe durata administrării dozei de încărcare și timp de 30 minute după aceea, precum și pe durata administrării dozei de întreținere de Phesgo și timp de 15 minute după administrarea dozei. Dacă apare o reacție adversă importantă cauzată de injecție, viteza de injectare trebuie încetinită sau injectarea trebuie întreruptă și administrat tratamentul medical adecvat. Pacienții trebuie evaluați și monitorizați cu atenție până la dispariția completă a semnelor și simptomelor. La pacienții cu reacții severe cauzate de injecție trebuie luată în considerare întreruperea definitivă a tratamentului. Această evaluare clinică trebuie să se bazeze pe severitatea reacției precedente și pe răspunsul la tratamentul administrat pentru abordarea terapeutică a reacției adverse (vezi pct. 4.2). Deși în cazul administrării Phesgo nu au fost înregistrate reacții adverse asociate cu injecțiile care să aibă consecințe letale, este necesară prudență, deoarece administrarea de pertuzumab intravenos în asociere cu trastuzumab intravenos și cu chimioterapie s-a corelat cu reacții adverse letale legate de perfuzie.

### Reacții de hipersensibilitate/anafilaxie

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru identificarea reacțiilor de hipersensibilitate. În timpul tratamentului cu pertuzumab în asociere cu trastuzumab și chimioterapie au fost observate reacții de hipersensibilitate severă, inclusiv anafilaxie și evenimente cu o evoluție letală (vezi pct. 4.8). Cele mai multe dintre reacțiile anafilactice au survenit în primele 6-8 cicluri de tratament, atunci când pertuzumab și trastuzumab au fost administrate în asociere cu chimioterapie. Pentru tratarea unor astfel de reacții, trebuie să fie disponibile, pentru a fi utilizate imediat, atât medicamente, cât și echipamente de urgență. Tratamentul cu Phesgo trebuie întrerupt definitiv în cazul apariției reacțiilor de hipersensibilitate de grad 4 conform NCI-CTCAE (anafilaxie), bronhospasmului sau sindromului de detresă respiratorie acută (vezi pct. 4.2). Utilizarea Phesgo este contraindicată la pacienți cu hipersensibilitate cunoscută la pertuzumab, trastuzumab sau la oricare dintre excipienții acestora (vezi pct. 4.3).

### Neutropenie febrilă

Pacienții tratați cu Phesgo în asociere cu un taxan prezintă un risc crescut de neutropenie febrilă.

Pacienții tratați cu pertuzumab intravenos în asociere cu trastuzumab și cu docetaxel, prezintă un risc crescut de apariție a neutropeniei febrile, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo, trastuzumab și docetaxel, în special în primele 3 cicluri de tratament (vezi pct. 4.8). În studiul clinic CLEOPATRA, desfășurat la pacienți cu cancer mamar metastazat, numărul minim de neutrofile a fost similar la pacienții tratați cu pertuzumab și la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Incidența mai mare a neutropeniei febrile la pacienții tratați cu pertuzumab a fost asociată cu incidența crescută a mucozitei și diareei la acești pacienți. Trebuie luat în considerare un tratament simptomatic pentru mucozită și diaree. Nu au fost raportate evenimente de neutropenie febrilă după încetarea administrării de docetaxel.

### Diaree

Phesgo poate determina apariția diareei severe. Diareea apare cel mai frecvent în timpul administrării concomitente a terapiei cu taxani. Pacienții vârstnici ( $\geq 65$  ani) au un risc mai crescut de diaree, comparativ cu pacienții mai tineri ( $< 65$  ani). Diareea se tratează în conformitate cu ghidurile și practicile standard. Trebuie luată în considerare intervenția promptă cu loperamidă și compensarea pierderilor de lichide și electroliți, în special la pacienții vârstnici și în cazul diareei severe și prelungite. Dacă starea pacientului nu se ameliorează, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Phesgo. Tratamentul cu Phesgo poate fi reluat în momentul în care diareea este controlată prin tratament.

### Evenimente pulmonare

În perioada de după punerea pe piață, au fost raportate evenimente pulmonare severe în asociere cu administrarea de trastuzumab. Aceste evenimente au fost ocazional letale. În plus, au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială, inclusiv infiltrații pulmonare, sindromul de detresă respiratorie acută, pneumonie, pneumonită, revărsat pleural, disfuncție respiratorie, edem pulmonar acut și insuficiență respiratorie. Factorii de risc asociați cu boala pulmonară interstițială includ terapia anterioară sau concomitentă cu alte terapii anti-neoplazice, cunoscute a fi asociate cu aceasta, ca de exemplu taxani, gemcitabină, vinorelbina și radioterapie. Aceste evenimente pot apărea ca parte a unei reacții legate de perfuzie sau cu un debut întârziat. Pacienții cu dispnee în repaus din cauza complicațiilor maligne avansate și a comorbidităților pot prezenta un risc crescut de evenimente pulmonare. Prin urmare, acești pacienți nu trebuie tratați cu Phesgo. Trebuie acordată precauție pentru pneumonită, în special la pacienții tratați concomitent cu taxani.



## Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile medicamentoase.

### Pertuzumab

Nu s-au observat interacțiuni FC între pertuzumab și trastuzumab, sau între pertuzumab și docetaxel într-un substudiu efectuat la 37 pacienți din cadrul studiului pivot randomizat CLEOPATRA în cancerul mamar metastazat. În plus, analiza FC la nivelul populației nu a evidențiat nicio interacțiune medicament-medicament între pertuzumab și trastuzumab sau între pertuzumab și docetaxel. Această absență a interacțiunii dintre medicamente a fost confirmată de datele FC din studiile clinice NEOSPHERE și APHINITY.

Cinci studii au evaluat efectele pertuzumab asupra FC medicamentelor citotoxice administrate în asociere, și anume asupra docetaxelului, paclitaxelului, gemcitabinei, capecitabinei, carboplatinei și erlotinibului. Nu au existat dovezi ale vreunei interacțiuni de tip FC între pertuzumab și oricare dintre aceste medicamente. FC pertuzumab în aceste studii a fost comparabilă cu cea observată în studiile cu administrare în monoterapie.

### Trastuzumab

Nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile medicamentoase. Nu au fost observate interacțiuni semnificative clinic între trastuzumab și medicamentele administrate concomitent în studiile clinice.

### *Efectul trastuzumab asupra farmacocineticii altor medicamente antineoplazice*

Datele FC din studiile clinice BO15935 și M77004 efectuate la femei cu cancer mamar HER2 pozitiv metastazat au sugerat faptul că expunerea la paclitaxel și la doxorubicină (și la metaboliții lor principali, 6- $\alpha$ -hidroxil-paclitaxel, POH și doxorubicinol, DOL) nu s-a modificat în prezența trastuzumab (doză de încărcare de 8 mg/kg sau 4 mg/kg intravenos urmată de 6 mg/kg intravenos la intervale de 3 săptămâni sau, respectiv, de 2 mg/kg intravenos la intervale de 1 săptămână). Cu toate acestea, trastuzumab poate determina creșterea expunerii totale la unul dintre metaboliții doxorubicinei (7-deoxi-13-dihidro-doxorubicinonă, D7D). Bioactivitatea D7D și impactul clinic al creșterii concentrației acestui metabolit nu au fost clare.

Datele din studiul JP16003, un studiu clinic cu un singur braț, în care s-a administrat trastuzumab (doză de încărcare de 4 mg/kg administrată intravenos și apoi doza de 2 mg/kg administrată intravenos, la intervale de 1 săptămână) și docetaxel (60 mg/m<sup>2</sup> pe cale intravenoasă) la femei din Japonia cu cancer mamar HER2 pozitiv metastazat, au indicat că administrarea concomitentă de trastuzumab nu a avut efect asupra farmacocineticii docetaxel administrat în doză unică. Studiul clinic JP19959 a fost un substudiu al BO18255 (ToGA) desfășurat la pacienți de sex masculin și feminin din Japonia, cu cancer gastric avansat, în scopul investigării farmacocineticii capecitabinei și a cisplatinei atunci când sunt administrate în asociere sau nu cu trastuzumab. Rezultatele acestui substudiu au sugerat că expunerea la metaboliții bioactivi ai capecitabinei (de exemplu, 5-FU) nu a fost influențată de administrarea concomitentă a cisplatinei sau de administrarea concomitentă a cisplatinei în asociere cu trastuzumab. Cu toate acestea, capecitabina a prezentat concentrații mai mari și un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mai lung, atunci când a fost administrată în asociere cu trastuzumab. De asemenea, datele sugerează că farmacocinetica cisplatinei nu a fost afectată de administrarea concomitentă a capecitabinei sau a capecitabinei plus trastuzumab.

Datele FC din studiul H4613g/GO01305 desfășurat la pacienți cu cancer local avansat inoperabil sau HER2 pozitiv metastazat, au sugerat faptul că trastuzumab nu a avut niciun efect asupra FC carboplatinei.

#### Efectul medicamentelor antineoplazice asupra farmacocineticii trastuzumab

La compararea concentrațiilor plasmatiche de trastuzumab obținute prin simulare după administrarea trastuzumab în monoterapie (doză de încărcare de 4 mg/kg administrată intravenos /doza de 2 mg/kg administrată intravenos la intervale de 1 săptămână) și a concentrațiilor plasmatiche observate la femei în Japonia cu cancer mamar HER2 pozitiv metastazat (studiul clinic JP16003), nu au fost identificate dovezi ale vreunui efect FC al administrării concomitente de docetaxel asupra farmacocineticii trastuzumab. Compararea rezultatelor FC din două studii clinice de fază II (BO15935 și M77004) și un studiu clinic de fază III (H0648g) în care pacienții au fost tratați concomitent cu trastuzumab și paclitaxel, cu rezultatele din două studii clinice de fază II în care trastuzumab a fost administrat în monoterapie (W016229 și MO16982), la femei cu CMM HER2 pozitiv, indică faptul că valorile individuale și medii ale concentrațiilor plasmatiche minime de trastuzumab au variat în cadrul studiilor clinice și între studii, dar nu a existat un efect clar al administrării concomitente de paclitaxel asupra farmacocineticii trastuzumab.

Compararea datelor FC din studiul M77004, în care pacientele cu cancer mamar HER2 pozitiv metastazat au fost tratate concomitent cu trastuzumab, paclitaxel și doxorubicină, cu datele FC din studiile în care trastuzumab a fost administrat în monoterapie (studiul H0649g) sau în asociere cu o antracilină plus ciclofosfamidă sau paclitaxel (studiul H0648g), nu au sugerat niciun efect al doxorubicinei și al paclitaxelului asupra farmacocineticii trastuzumab.

Datele FC din studiul H4613g/GO01305 au sugerat faptul că, farmacocinetica trastuzumab nu a fost influențată de carboplatină.

Administrarea concomitentă de anastrozol nu a părut să influențeze farmacocinetica trastuzumab.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Femeile cu potențial fertil/contracepția

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Phesgo și pe o perioadă de 7 luni după administrarea ultimei doze.

### Sarcina

Studiile efectuate la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere. Există doar o cantitate limitată de date provenite din utilizarea pertuzumab la femeile gravide.

Studiile derulate la animale nu au relevat dacă trastuzumab poate afecta capacitatea de reproducere (vezi pct. 5.3). Cu toate acestea, în perioada de după punerea pe piață, la femeile gravide tratate cu trastuzumab au fost raportate cazuri de afectare a dezvoltării renale și/sau a funcției renale la făt, în asociere cu oligohidramnioză, unele având drept consecință hipoplazie pulmonară letală.

Pe baza studiilor la animale menționate anterior și a datelor colectate după punerea pe piață, tratamentul cu Phesgo trebuie așadar evitat pe durata sarcinii, cu excepția situațiilor în care beneficiul potențial pentru mamă depășește riscul posibil pentru făt. Femeile care rămân gravide trebuie informate despre posibilitatea unor efecte nocive asupra fătului. În cazul în care o femeie gravidă este tratată cu Phesgo sau dacă o pacientă rămâne gravidă în timpul tratamentului cu Phesgo sau în interval de 7 luni de la administrarea ultimei doze de Phesgo, se recomandă monitorizarea atentă a acesteia de către o echipă multidisciplinară de medici.

## Alăptarea

Având în vedere că IgG este secretată în laptele uman iar potențialul de absorbție la sugari și de efecte nocive asupra sugarului nu este cunoscut, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul terapiei cu Phesgo și timp de 7 luni după ultima doză.

## Fertilitatea

### Pertuzumab

Nu s-au efectuat studii specifice care să evalueze efectul pertuzumabului asupra fertilității la animale. Nu s-au observat efecte adverse asupra organelor de reproducere masculine și feminine în studiile de evaluare a toxicității după doze repetate de pertuzumab, administrate pe o perioadă de până la șase luni la maimuțe cynomolgus (vezi pct. 5.3).

### Trastuzumab

În studiile privind efectele trastuzumab asupra funcției de reproducere derulate la maimuțele cynomolgus nu au fost identificate semne de afectare a fertilității la femelele de maimuță cynomolgus (vezi pct. 5.3).

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Phesgo are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8). Pacienții care prezintă reacții legate de administrarea injecției sau amețeli (vezi pct. 4.4) trebuie atenționați să nu conducă vehicule și să nu utilizeze utilaje până la dispariția simptomelor.

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente RA ( $\geq 30\%$ ) raportate la pacienții tratați cu Phesgo sau cu asocierea pertuzumab-trastuzumab administrate pe cale intravenoasă și chimioterapie au fost alopecia, diareea, greața, anemia, astenia și artralgia.

Reacțiile adverse grave (RAG) raportate cel mai frecvent ( $\geq 1\%$ ) la pacienții tratați cu Phesgo sau cu pertuzumab administrat intravenos în asociere cu trastuzumab administrat intravenos au fost neutropenia febrilă, insuficiența cardiacă, pirexia, neutropenia, sepsisul neutropenic, scăderea numărului de neutrofile și pneumonia.

Profilul de siguranță al Phesgo a fost per ansamblu consecvent cu profilul de siguranță cunoscut al tratamentului combinat cu pertuzumab și trastuzumab, administrat pe cale intravenoasă, cu o RA suplimentară de reacție la locul injectării (14,9% versus 0,4%).

### Listă tabelară a reacțiilor adverse

Siguranța pertuzumab în asociere cu trastuzumab a fost evaluată la 3834 pacienți cu cancer mamar HER2-pozitiv în studiile pivot CLEOPATRA, NEOSFERA, TRIFAENA, APHINITY și FEDERICA. În general, a fost consecventă între studii, deși incidența și cea mai frecventă reacție adversă la medicament (RA) au variat, depinzând de administrarea concomitentă a pertuzumab în asociere cu trastuzumab cu sau fără medicamente antineoplazice.

Tabelul 2 prezintă RA care au fost raportate în asociere cu administrarea de pertuzumab în asociere cu trastuzumab și chimioterapie în studiile clinice pivot menționate mai jos (n= 3834) și după punerea pe piață a medicamentelor.

- CLEOPATRA, în care pertuzumab a fost administrat în asociere cu docetaxel și trastuzumab pacienților cu cancer mamar metastazat (n= 453)
- NEOSPHERE (n= 309) și TRYPHAENA (n= 218), în care tratamentul neoadjuvant cu pertuzumab a fost administrat în asociere cu trastuzumab și chimioterapie pacienților cu cancer mamar incipient, inflamator sau avansat local
- APHINITY, în care tratamentul adjuvant cu pertuzumab a fost administrat în asociere cu trastuzumab și chimioterapie pe bază de antracicline sau pe bază de alte medicamente decât antraciclinele, precum taxanii, pacienților cu cancer mamar incipient (n= 2364)
- FEDERICA, în care Phesgo (n= 243) sau tratamentul combinat cu pertuzumab și trastuzumab (n= 247), administrat pe cale intravenoasă, a fost administrat în asociere cu chimioterapie pacienților cu cancer mamar incipient.

Deoarece pertuzumab este utilizat în asociere cu trastuzumab și chimioterapie este dificil să se stabilească o relație de cauzalitate între o reacție adversă și un anumit medicament.

RA sunt enumerate mai jos în conformitate cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO) și pe categorii de frecvență:

- Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )
- Frecvente ( $\geq 1/100$  și  $<1/10$ )
- Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $<1/100$ )
- Rare ( $\geq 1/10000$  și  $<1/1000$ )
- Foarte rare ( $< 1/10000$ )
- Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

În cadrul fiecărei categorii de frecvență și clase (ASO), RA sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 2 Rezumatul RA la pacienții tratați cu pertuzumab și trastuzumab în studiile clinice<sup>^</sup> și în perioada de după punerea pe piață<sup>†</sup>**

| <b>Aparate, sisteme și organe</b>                        | <b><i>Foarte frecvente</i></b>  | <b><i>Frecvente</i></b>   | <b><i>Mai puțin frecvente</i></b>                 | <b><i>Rare</i></b>                               |
|--|---|---|---|--|
| Infecții și infestări                                    | Rinofaringită   | Paronichie<br>Infecție la nivelul tractului respirator superior                           |   |  |
| Tulburări hematologice și limfactice                     | Neutropenie febrilă*<br>Neutropenie<br>Leucopenie<br>Anemie   |   |   |  |
| Tulburări ale sistemului imunitar                        | Reacții asociate cu perfuziile <sup>°°</sup> , *  | Hipersensibilitate <sup>°</sup> , *<br>Hipersensibilitate la medicamente <sup>°</sup> , * | Reacții anafilactice <sup>°</sup> , *             | Sindrom de eliberare a citokinelor <sup>°°</sup> |
| Tulburări metabolice și de nutriție                      | Scădere a apetitului alimentar  |   |   | Sindrom de liză tumorală <sup>†</sup>            |
| Tulburări psihice  | Insomnie  |   |   |  |
| Tulburări ale sistemului nervos                          | Neuropatie periferică<br>Cefalee<br>Disgeuzie<br>Neuropatie periferică senzitivă<br>Amețeli<br>Parestezie |   |   |  |
| Tulburări oculare  | Creștere a secreției lacrimale  |   |   |  |
| Tulburări cardiace                                       |   | Disfuncție ventriculară stângă**  | Insuficiență cardiacă congestivă**                |  |
| Tulburări vasculare                                      | Bufeuri   |   |   |  |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale         | Tuse<br>Epistaxis<br>Dispnee  |   | Boală pulmonară interstițială<br>Revărsat pleural |  |
| Tulburări gastrointestinale                              | Diaree<br>Vărsături<br>Stomatită<br>Greață<br>Constipație<br>Dispepsie<br>Dureri abdominale               |   |   |  |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat           | Alopecie<br>Erupție cutanată tranzitorie<br>Afecțiuni ale unghiilor<br>Prurit<br>Xerodermie               |   |   |  |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | Mialgie<br>Artralgie<br>Dureri la nivelul extremităților  |   |   |  |

| <b>Aparate, sisteme și organe</b>                        | <b><i>Foarte frecvente</i></b>   | <b><i>Frecvente</i></b>    | <b><i>Mai puțin frecvente</i></b> | <b><i>Rare</i></b> |
|--|--|----------------------------|-----------------------------------|--------------------|
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Inflamare a mucoasei<br>Edem periferic<br>Febră<br>Fatigabilitate<br>Astenie<br>Reacție la locul de injectare <sup>ooo</sup> | Frisoane<br>Durere<br>Edem |                                   |                    |

^ Tabelul 2 prezintă date centralizate din perioada totală de tratament din studiul CLEOPATRA (data limită 11 februarie 2014; numărul median de cicluri terapeutice cu pertuzumab a fost 24); și din perioada de tratament neoadjuvant din cadrul studiului NEOSPHERE (numărul median de cicluri terapeutice cu pertuzumab a fost 4 în toate brațele de tratament) și TRYPHAENA (numărul median de cicluri terapeutice cu pertuzumab a fost 3-6 în cadrul brațelor de tratament); din perioada de tratament din cadrul studiului APHINITY (numărul median de cicluri terapeutice cu pertuzumab a fost 18) și din perioada de tratament din cadrul studiului FEDERICA (numărul median al ciclurilor de tratament cu Phesgo a fost 7).

\* Inclusiv raportări de RA cu evoluție letală.

\*\* Pe perioada totală a tratamentului în cele 4 studii (CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY, FEDERICA). Incidența disfuncției ventriculare stângi și a insuficienței cardiace congestive reflectă termenii preferați MedDRA, raportați în studiile individuale.

° Reacția de hipersensibilitate/anafilactică se bazează pe un grup de termeni.

°° Reacția asociată cu perfuzia include o serie de termeni diferiți într-un interval de timp, fiind definită prin orice evenimente sistemice care survin pe durata perfuziei sau în primele 24 de ore după perfuzie.

°°° Observate doar cu Phesgo (asociate cu administrarea subcutanată)

† RA raportate în perioada de după punerea pe piață

## Descrierea reacțiilor adverse selectate

### Disfuncția ventriculară stângă (DVS)

#### *Phesgo în asociere cu chimioterapie*

În cadrul studiului pivot FEDERICA, incidența insuficienței cardiace simptomatice (clasa NYHA III sau IV) cu o scădere a FEVS de minimum 10% puncte sub valorile inițiale și la valori < 50% a fost de 1,2% în rândul pacienților tratați cu Phesgo comparativ cu 0,8% în rândul pacienților tratați intravenos cu pertuzumab și trastuzumab. Dintre pacienții care au manifestat insuficiență cardiacă simptomatică, niciunul dintre pacienții tratați cu Phesgo nu a revenit la valorile normale la momentul limită pentru colectarea datelor și la un pacient s-a întrerupt tratamentul cu Phesgo din cauza unui eveniment de insuficiență cardiacă simptomatică. Scăderi asimptomatice sau ușor simptomatice (clasa NYHA II) ale FEVS de cel puțin 10% puncte față de valorile inițiale și la valori < 50% (confirmate prin a doua măsurare a FEVS) au fost raportate la 0,8% dintre pacienții tratați cu Phesgo și la 4% dintre pacienții tratați cu pertuzumab și trastuzumab pe cale intravenoasă, dintre care un pacient tratat cu Phesgo a revenit la valorile normale la momentul limită pentru colectarea datelor și la doi pacienți li s-a întrerupt tratamentul cu Phesgo (vezi pct. 4.2. și 4.4).

#### *Pertuzumab intravenos în asociere cu trastuzumab și chimioterapie*

În studiul clinic pivot CLEOPATRA, incidența DVS pe durata tratamentului din studiu a fost mai ridicată în grupul la care s-a administrat placebo, comparativ cu grupul tratat cu pertuzumab (8,6% și, respectiv, 6,6%). Incidența DVS simptomatice a fost, de asemenea, mai scăzută în grupul tratat cu pertuzumab (1,8% în grupul căruia i s-a administrat placebo, comparativ cu 1,5% în grupul tratat cu pertuzumab) (vezi pct. 4.4).

În studiul cu tratament neoadjuvant NEOSPHERE, în care pacienților li s-au administrat patru cicluri de pertuzumab ca tratament neoadjuvant, incidența DVS (pe durata totală a tratamentului) a fost mai mare în grupul tratat cu pertuzumab, trastuzumab și docetaxel (7,5%), comparativ cu grupul tratat cu trastuzumab și docetaxel (1,9%). A existat un caz de DVS simptomatică în grupul tratat cu pertuzumab și trastuzumab.

În studiul cu tratament neoadjuvant TRYPHAENA, incidența DVS (pe durata totală tratamentului) a fost de 8,3% în grupul tratat cu pertuzumab plus trastuzumab și FEC (5-fluorouracil, epirubicină, ciclofosfamidă), urmat de pertuzumab plus trastuzumab și docetaxel; 9,3% în grupul tratat cu pertuzumab plus trastuzumab și docetaxel după FEC; și 6,6% în grupul tratat cu pertuzumab în asociere cu TCH (docetaxel, carboplatină și trastuzumab). Incidența DVS simptomatice (insuficiență cardiacă congestivă) a fost de 1,3% în grupul tratat cu pertuzumab plus trastuzumab și docetaxel după FEC (este exclus astfel pacientul care a avut DVS simptomatice pe durata tratamentului cu FEC înainte de a i se administra pertuzumab plus trastuzumab și docetaxel) și, de asemenea, 1,3% în grupul tratat cu pertuzumab în asociere cu TCH. Niciun pacient din grupul tratat cu pertuzumab plus trastuzumab și FEC, urmate de pertuzumab plus trastuzumab și docetaxel, nu a avut DVS simptomatice.

În perioada de tratament neoadjuvant din studiul clinic BERENICE, incidența DVS simptomatice din clasa NYHA III/IV (insuficiență cardiacă congestivă potrivit NCI-CTCAE v.4) a fost de 1,5% în grupul tratat cu un regim “dose dense” de doxorubicină și ciclofosfamidă (AC), urmat de pertuzumab plus trastuzumab și paclitaxel și niciunul dintre pacienți (0%) nu a înregistrat DVS simptomatice în grupul tratat cu FEC, urmat de pertuzumab în asociere cu trastuzumab și docetaxel. Incidența DVS simptomatice (scădere a fracției de ejeție conform NCI-CTCAE v.4) a fost de 7% în grupul tratat cu terapia AC “dose dense”, urmată de pertuzumab plus trastuzumab și paclitaxel și de 3,5% în grupul tratat cu FEC, urmată de pertuzumab plus trastuzumab și docetaxel.

În cadrul studiului clinic APHINITY, incidența insuficienței cardiace simptomatice (clasa III sau IV NYHA), cu o scădere a FEVS de cel puțin 10% față de momentul inițial și la valori < 50%, a fost mai mică de 1% (0,6% la pacienții tratați cu pertuzumab comparativ cu 0,3% la pacienții tratați cu placebo). Dintre pacienții care au prezentat insuficiență cardiacă simptomatice, 46,7% dintre pacienții tratați cu pertuzumab și 57,1% dintre pacienții tratați cu placebo au revenit la valorile normale (definite prin 2 valori FEVS consecutive de peste 50%) la momentul limită pentru colectarea datelor. Majoritatea evenimentelor au fost raportate la pacienții tratați cu antracicline. Scăderi asimptomatice sau ușor simptomatice (clasa II NYHA) ale FEVS de cel puțin 10% față de momentul inițial și < 50% au fost raportate la 2,7% dintre pacienții tratați cu pertuzumab și la 2,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Dintre aceștia, 79,7% pacienți tratați cu pertuzumab și 80,6% pacienți tratați cu placebo reveniseră la valorile normale la momentul colectării datelor.

### Reacții asociate cu injecțiile/perfuziile

#### *Phesgo în asociere cu chimioterapie*

În studiul pivot FEDERICA, reacția asociată cu injecția/perfuzia a fost definită prin orice reacție sistemică raportată în primele 24 de ore de la administrarea Phesgo sau a tratamentului intravenos cu pertuzumab în asociere cu trastuzumab (vezi pct. 4.2. și 4.4).

Reacțiile asociate cu administrarea injecțiilor au fost raportate la 0,8% dintre pacienții tratați cu Phesgo, iar reacțiile legate de perfuzie au fost raportate la 10,7% dintre pacienții tratați intravenos cu pertuzumab și trastuzumab. Majoritatea reacțiilor sistemice asociate cu tratamentul injectabil/perfuzabil observate la pacienții tratați cu Phesgo sau cu pertuzumab și trastuzumab pe cale intravenoasă au fost frisoanele, pirexia sau vărsăturile.

Reacțiile la locul injectării, definite drept orice reacție la nivel local raportată în primele 24 de ore de la administrare, au fost raportate la 14,9% dintre pacienții tratați cu Phesgo și toate au fost evenimente cu grad de severitate 1 sau 2. Cele mai multe dintre reacțiile la locul injectării observate cu Phesgo au fost fie durerea, fie eritemul la locul administrării injecției.

### *Pertuzumab intravenos în asociere cu trastuzumab și chimioterapie*

O reacție asociată administrării a fost definită în studiile clinice pivot prin orice reacție adversă raportată ca hipersensibilitate, reacție anafilactică, reacție acută cauzată de perfuzie sau sindrom de eliberare de citokine, care apare în timpul perfuziei sau în ziua administrării perfuziei. În studiul clinic pivot CLEOPATRA, doza inițială de pertuzumab a fost administrată cu o zi înainte de a se administra trastuzumab și docetaxel, pentru a permite examinarea reacțiilor asociate cu pertuzumab. În prima zi în care a fost administrat numai pertuzumab, frecvența globală a reacțiilor asociate perfuziei a fost de 9,8% în grupul la care s-a administrat placebo și de 13,2% în grupul tratat cu pertuzumab, majoritatea reacțiilor asociate perfuziei fiind de intensitate ușoară sau moderată. Cele mai frecvente reacții asociate perfuziei ( $\geq 1,0\%$ ) în grupul tratat cu pertuzumab au fost febră, frisoane, fatigabilitate, cefalee, astenie, hipersensibilitate și vărsături.

În timpul celui de-al doilea ciclu, atunci când toate medicamentele au fost administrate în aceeași zi, cele mai frecvente reacții asociate perfuziei în grupul tratat cu pertuzumab ( $\geq 1,0\%$ ) au fost fatigabilitate, hipersensibilitate la medicament, disgeuzie, mialgie și vărsături (vezi pct. 4.4).

În studiile cu tratament adjuvant și neoadjuvant, pertuzumab a fost administrat în aceeași zi cu celelalte medicamente din tratamentul studiului. Reacțiile asociate cu administrarea în perfuzie au apărut la 18,6%-25,0% dintre pacienți în prima zi a administrării de pertuzumab (în asociere cu trastuzumab și chimioterapie). Tipul și severitatea evenimentelor au fost similare celor observate în studiul CLEOPATRA, majoritatea reacțiilor fiind ușoare sau moderate ca severitate.

### Reacții de hipersensibilitate/anafilaxie

#### *Phesgo în asociere cu chimioterapie*

În studiul clinic pivot FEDERICA, frecvența totală a evenimentelor de hipersensibilitate/anafilaxie raportate în asociere cu terapia țintită anti-HER2 a fost de 1,6% la pacienții tratați cu Phesgo versus 1,2% la cei care au primit tratament intravenos cu pertuzumab și trastuzumab. Niciunul dintre evenimente nu a avut gradul de severitate 3-4 conform NCI-CTCAE (versiunea 4.0) (vezi pct. 4.4). Un pacient a avut o reacție de hipersensibilitate/anafilaxie în timpul și imediat după administrarea Phesgo în primul ciclu de tratament, ceea ce a determinat întreruperea acestuia (vezi pct. 4.2. și 4.4).

#### *Pertuzumab intravenos în asociere cu trastuzumab și chimioterapie*

În studiul clinic pivot CLEOPATRA, privind cancerul mamar metastazat, frecvența globală a reacțiilor de hipersensibilitate/anafilaxie raportate de către investigator pe parcursul întregii perioade de tratament a fost de 9,3% în grupul la care s-a administrat placebo și de 11,3% în grupul tratat cu pertuzumab, dintre care 2,5% și 2,0% au fost de gradul 3, respectiv 4 conform NCI-CTCAE. În total, 2 pacienți din grupul la care s-a administrat placebo și 4 pacienți din grupul tratat cu pertuzumab au prezentat reacțiile adverse descrise de investigator ca anafilaxie (vezi pct. 4.4).

În general, majoritatea reacțiilor de hipersensibilitate au fost de severitate ușoară sau moderată și au dispărut după întreruperea tratamentului. Pe baza modificărilor aduse schemei de tratament din studiu, majoritatea reacțiilor au fost evaluate ca secundare perfuziilor cu docetaxel.

În studiile cu tratament adjuvant și neoadjuvant, evenimentele de hipersensibilitate/anafilaxie au fost similare celor observate în studiul CLEOPATRA. În studiul NEOSPHERE, doi pacienți din grupul tratat cu pertuzumab și docetaxel au prezentat anafilaxie. Atât în studiul TRYPHAENA, cât și în studiul APHINITY, frecvența globală a reacțiilor de hipersensibilitate/anafilaxie a fost cea mai mare în grupul tratat cu pertuzumab și TCH (13,2% și, respectiv 7,6%), 2,6% și, respectiv 1,3% dintre evenimente fiind de gradul 3-4 conform NCI-CTCAE.



## Neutropenia febrilă

### *Phesgo în asociere cu chimioterapie*

În studiul pivot FEDERICA, cazurile de neutropenie febrilă au fost înregistrate la 6,5% dintre pacienții tratați cu Phesgo și la 5,6% dintre pacienții tratați cu pertuzumab și trastuzumab pe cale intravenoasă.

La fel ca în studiile clinice pivot asupra tratamentului intravenos cu pertuzumab și trastuzumab, unde a fost observată o incidență mare a neutropeniei febrile în rândul pacienților asiatici tratați cu pertuzumab și trastuzumab, administrate intravenos (13,0%), similar, incidența neutropeniei febrile la pacienții asiatici cărora li s-a administrat Phesgo a fost, de asemenea, mare (13,7%).

### *Pertuzumab intravenos în asociere cu trastuzumab și chimioterapie*

În studiul clinic pivot CLEOPATRA, majoritatea pacienților din ambele grupuri de tratament a prezentat cel puțin o reacție leucopenică (63,0% dintre pacienții din grupul tratat cu pertuzumab și 58,3% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo), dintre care majoritatea au fost reacții neutropenice (vezi pct. 4.4). Neutropenia febrilă a apărut la 13,7% dintre pacienții tratați cu pertuzumab și la 7,6% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. În ambele grupuri de tratament, proporția pacienților care au prezentat neutropenie febrilă a fost mai mare în primul ciclu de tratament și a scăzut ulterior în mod constant. O incidență crescută a neutropeniei febrile a fost observată la pacienții asiatici din ambele grupuri de tratament, în comparație cu pacienții de alte rase și din alte regiuni geografice. În rândul pacienților asiatici, incidența neutropeniei febrile a fost mai mare în grupul tratat cu pertuzumab (25,8%), comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (11,3%).

În studiul clinic NEOSPHERE, 8,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat tratament neoadjuvant cu pertuzumab, trastuzumab și docetaxel au prezentat neutropenie febrilă, comparativ cu 7,5% dintre pacienții tratați cu trastuzumab și docetaxel. În studiul TRYPHAENA, neutropenia febrilă a apărut la 17,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat tratament neoadjuvant cu pertuzumab + TCH și la 9,3% dintre cei cărora li s-a administrat tratament neoadjuvant cu pertuzumab, trastuzumab și docetaxel, după FEC. În studiul clinic TRYPHAENA, incidența neutropeniei febrile a fost mai mare la pacienții cărora li s-au administrat șase cicluri de tratament cu pertuzumab, comparativ cu pacienții cărora li s-au administrat trei cicluri de tratament cu pertuzumab, independent de chimioterapia administrată. Ca și în studiul clinic CLEOPATRA, a fost observată o incidență mai mare a neutropeniei și a neutropeniei febrile în rândul pacienților asiatici, comparativ cu alți pacienți, în ambele studii privind tratamentul neoadjuvant. În studiul clinic NEOSPHERE, 8,3% dintre pacienții asiatici cărora li s-a administrat tratament neoadjuvant cu pertuzumab, trastuzumab și docetaxel, au prezentat neutropenie febrilă, comparativ cu 4,0% dintre pacienții asiatici cărora li s-a administrat tratament neoadjuvant cu trastuzumab și docetaxel.

În studiul APHINITY, neutropenia febrilă a apărut la 12,1% dintre pacienții tratați cu pertuzumab și 11,1% dintre pacienții tratați cu placebo. La fel ca în cazul studiilor clinice CLEOPATRA, TRYPHAENA și NEOSPHERE, s-a observat o incidență mai mare a neutropeniei febrile în rândul pacienților asiatici tratați cu pertuzumab, comparativ cu alte rase din cadrul studiului APHINITY (15,9% dintre pacienții tratați cu pertuzumab și 9,9% dintre pacienții tratați cu placebo).

## Diareea

### *Phesgo în asociere cu chimioterapie*

În studiul clinic pivot FEDERICA, diareea a apărut la 61,7% dintre pacienții tratați cu Phesgo și la 59,1% dintre cei tratați intravenos cu pertuzumab și trastuzumab. Cazurile de diaree de grad  $\geq 3$  au fost raportate la 7,3% dintre pacienții brațului de tratament cu Phesgo, comparativ cu 5,2% dintre pacienții brațului de tratament intravenos cu pertuzumab și trastuzumab. Evenimentele raportate au fost, în majoritate, de gradul 1 sau 2 ca severitate. Cea mai mare incidență a diareei (toate gradele) a fost raportată în perioada în care s-a administrat terapia țintită și chimioterapia cu taxani (57,7% dintre

pacienții brațului tratat cu Phesgo, comparativ cu 53,6% dintre pacienții brațului de tratament intravenos cu pertuzumab și trastuzumab)-(vezi pct. 4.4).

#### *Pertuzumab intravenos în asociere cu trastuzumab și chimioterapie*

În studiul clinic pivot CLEOPATRA, în cancerul mamar metastazat, diareea a apărut la 68,4% dintre pacienții tratați cu pertuzumab și la 48,7% dintre pacienții la care s-a administrat placebo (vezi pct. 4.4). Cele mai multe reacții au fost de severitate ușoară până la moderată și au apărut în cursul primelor cicluri de tratament. Incidența diareei de grad 3-4 conform NCI-CTCAE a fost de 9,3% la pacienții tratați cu pertuzumab comparativ cu 5,1% la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Durata mediană a celui mai lung episod a fost de 18 zile la pacienții tratați cu pertuzumab și de 8 zile la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Evenimentele diareice au răspuns bine la tratamentul proactiv cu medicamente anti-diareice.

În studiul clinic NEOSPHERE, diareea a apărut la 45,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat tratament neoadjuvant cu pertuzumab, trastuzumab și docetaxel, comparativ cu 33,6% dintre pacienții tratați cu trastuzumab și docetaxel. În studiul TRYPHAENA, diareea a apărut la 72,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat tratament neoadjuvant cu pertuzumab + TCH și la 61,4% dintre cei cărora li s-a administrat tratament neoadjuvant cu pertuzumab, trastuzumab și docetaxel, după FEC. În ambele studii, majoritatea evenimentelor au fost de severitate ușoară până la moderată.

În studiul clinic APHINITY, s-a raportat o incidență mai mare a diareei în brațul tratat cu pertuzumab (71,2%) decât în brațul cu administrare de placebo (45,2%). Diareea de grad  $\geq 3$  a fost raportată la 9,8% dintre pacienții din brațul tratat cu pertuzumab, comparativ cu 3,7% din brațul tratat cu placebo. Majoritatea evenimentelor raportate au fost de gradul 1 sau 2 ca severitate. Cea mai mare incidență a diareei (toate gradele) a fost raportată în perioada administrării terapiei țintite + chimioterapie cu taxani (61,4% dintre pacienții brațului tratat cu pertuzumab, comparativ cu 33,8% dintre pacienții brațului cu administrare de placebo). Incidența diareei a fost mai scăzută după încetarea chimioterapiei, afectând 18,1% dintre pacienții brațului cu pertuzumab, comparativ cu 9,2% dintre pacienții brațului cu placebo după perioada de chimioterapie țintită.

#### *Erupția cutanată tranzitorie*

##### *Phesgo în asociere cu chimioterapie*

În studiul clinic pivot FEDERICA, erupția cutanată tranzitorie a apărut la 18,1% dintre pacienții tratați cu Phesgo și la 21,8% dintre cei tratați cu pertuzumab și trastuzumab pe cale intravenoasă. Majoritatea erupțiilor cutanate tranzitorii au fost de gradul 1 sau 2.

##### *Pertuzumab intravenos în asociere cu trastuzumab și chimioterapie*

În studiul clinic pivot CLEOPATRA, în cancerul mamar metastazat, erupția cutanată tranzitorie a apărut la 51,7% dintre pacienții tratați cu pertuzumab, comparativ cu 38,9% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Majoritatea reacțiilor au fost de severitate gradul 1 sau 2, au apărut în primele două cicluri de tratament și au răspuns la tratamentele standard, cum sunt tratamentul topic sau oral pentru acnee.

În studiul clinic NEOSPHERE, erupția cutanată tranzitorie a apărut la 40,2% dintre pacienții cărora li s-a administrat tratament neoadjuvant cu pertuzumab, trastuzumab și docetaxel, comparativ cu 29,0% dintre pacienții tratați cu trastuzumab și docetaxel. În studiul clinic TRYPHAENA, erupția cutanată tranzitorie a apărut la 36,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat tratament neoadjuvant cu pertuzumab + TCH și la 20,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat tratament neoadjuvant cu pertuzumab, trastuzumab și docetaxel, după tratamentul cu FEC. Incidența erupției cutanate tranzitorii a fost mai mare la pacienții cărora li s-au administrat șase cicluri de tratament cu pertuzumab, comparativ cu pacienții cărora li s-au administrat trei cicluri de tratament cu pertuzumab, independent de chimioterapia administrată.

În studiul clinic APHINITY, evenimentul advers de erupție cutanată tranzitorie a apărut la 25,8% dintre pacienții brațului de tratament cu pertuzumab, comparativ cu 20,3% dintre pacienții grupului cu placebo. Majoritatea evenimentelor de erupție cutanată tranzitorie au fost de gradul 1 sau 2.

#### Rezultate anormale ale testelor de laborator

##### *Phesgo în asociere cu chimioterapie*

În studiul clinic pivot FEDERICA, incidența neutropeniei de grad 3-4 conform NCI-CTCAE v.4 a avut o distribuție echilibrată în cele două grupuri de tratament (14,5% la pacienții tratați cu Phesgo și 13,9% la pacienții tratați cu pertuzumab și trastuzumab pe cale intravenoasă).

##### *Pertuzumab intravenos în asociere cu trastuzumab și chimioterapie*

În studiul clinic pivot CLEOPATRA, în cancerul mamar metastazat, incidența de apariție a neutropeniei de grad 3-4 conform NCI-CTCAE v.3 a fost echilibrată între cele două grupuri de tratament (86,3% la pacienții tratați cu pertuzumab și 86,6% la pacienții cărora li s-a administrat placebo, incluzând neutropenie de grad 4 la 60,7%, respectiv 64,8% dintre pacienți).

În studiul clinic NEOSPHERE, incidența neutropeniei de grad 3-4 conform NCI-CTCAE v.3 a fost de 74,5% la pacienții cărora li s-a administrat tratament neoadjuvant cu pertuzumab, trastuzumab și docetaxel, comparativ cu 84,5% dintre pacienții tratați cu trastuzumab și docetaxel, incluzând neutropenie de grad 4 la 50,9%, respectiv 60,2% dintre pacienți. În studiul clinic TRYPHAENA, incidența neutropeniei de grad 3-4 conform NCI-CTCAE v.3 a fost de 85,3% la pacienții cărora li s-a administrat tratament neoadjuvant cu pertuzumab + TCH și de 77,0% la pacienții cărora li s-a administrat tratament neoadjuvant cu pertuzumab, trastuzumab și docetaxel după tratamentul cu FEC, incluzând neutropenie de grad 4 la 66,7%, respectiv 59,5% dintre pacienți.

În studiul clinic APHINITY, incidența neutropeniei de gradul 3-4 conform NCI-CTCAE v.4 a fost de 40,6% la pacienții tratați cu pertuzumab, trastuzumab și chimioterapie, comparativ cu 39,1% la pacienții tratați cu placebo, trastuzumab și chimioterapie, inclusiv 28,3%, respectiv 26,5%, în cazul neutropeniei de gradul 4.

#### Imunogenitate

Ca în cazul tuturor proteinelor de uz terapeutic, există posibilitatea de apariție a unui răspuns imunitar la pertuzumab și trastuzumab la pacienții tratați cu Phesgo.

În cadrul studiului clinic FEDERICA, incidența cazurilor de apariție a anticorpilor anti-pertuzumab și anti-trastuzumab pe durata tratamentului a fost de 6,1% (15/245) și, respectiv de 0,4% (1/245) la pacienții tratați intravenos cu pertuzumab și trastuzumab. În rândul pacienților pozitivi la testul pentru anticorpi anti-pertuzumab, prezența anticorpilor neutralizanți anti-pertuzumab a fost detectată la doi pacienți.

Incidența apariției anticorpilor anti-pertuzumab și anti-trastuzumab, detectați la orice moment al evaluării (inclusiv la evaluarea inițială) a fost de 10,3% (26/252) și, respectiv de 1,2% (3/252), la pacienții cărora li s-a administrat intravenos pertuzumab și trastuzumab. În rândul acestor pacienți, prezența anticorpilor neutralizanți anti-pertuzumab a fost detectată la trei pacienți.

Cazurile de apariție a anticorpilor anti-pertuzumab, anti-trastuzumab și anti-vorhialuronidază alfa pe durata tratamentului au avut o rată de incidență de 8,3% (20/241), 1,7% (4/241) și, respectiv de 3,8% (9/238), în rândul pacienților tratați cu Phesgo. În rândul acestor pacienți, prezența anticorpilor neutralizanți anti-pertuzumab a fost detectată la doi pacienți și prezența anticorpilor neutralizanți anti-trastuzumab a fost detectată la un pacient.

Incidența anticorpilor anti-pertuzumab, anti-trastuzumab și anti-vorhialuronidază alfa detectați la orice moment al evaluării (inclusiv la momentul inițial) a fost de 12,1% (30/248), 3,2% (8/248) și, respectiv de 9% (22/245) la pacienții tratați cu Phesgo. În rândul acestor pacienți, prezența anticorpilor neutralizanți anti-pertuzumab a fost detectată la trei pacienți, prezența anticorpilor neutralizanți anti-trastuzumab a fost detectată la un pacient, și prezența anticorpilor neutralizanți anti-vorhialuronidază alfa a fost detectată la un pacient.

Relevanța clinică a apariției anticorpilor anti-pertuzumab, anti-trastuzumab sau anti-vorhialuronidază alfa după tratamentul cu Phesgo nu este cunoscută.

#### Trecerea de la tratamentul intravenos cu pertuzumab și trastuzumab la Phesgo (sau invers)

Studiul MO40628 a investigat siguranța trecerii de la tratamentul cu pertuzumab și trastuzumab administrate intravenos la Phesgo administrat subcutanat (brațul A) și invers (brațul B) având ca obiectiv principal evaluarea preferinței pacientului pentru Phesgo (vezi pct. 5.1 pentru detaliile designului studiului).

În rândul pacienților din brațul A, incidența EA pe parcursul ciclurilor 1-3 (tratament intravenos) a fost de 77,5% (62/80 pacienți) comparativ cu ciclurile 4-6 (tratament subcutanat), în care incidența a fost de 72,5% (58/80 pacienți). În rândul pacienților din brațul B, incidența EA pe parcursul ciclurilor 1-3 (tratament subcutanat) a fost de 77,5% (62/80 pacienți) comparativ cu ciclurile 4-6 (tratament intravenos), în care incidența a fost de 63,8% (51/80 pacienți), în special din cauza incidenței mai mari a reacțiilor la locul injectării (toate de gradul 1 sau 2) pe parcursul administrării Phesgo. În perioada anterioară trecerii de la o formă la alta (Ciclurile 1-3), incidențele reacțiilor adverse grave, reacțiilor adverse de gradul 3 și ale întreruperilor de tratament din cauza reacțiilor adverse, au fost scăzute (< 6%), acest lucru fiind similar cu incidențele din perioada ulterioară trecerii (Ciclurile 4-6).

Nu s-au raportat reacții adverse de grad 4 sau 5.

#### Pacienți vârstnici

În studiul clinic FEDERICA nu au fost observate în general diferențe din punct de vedere al siguranței Phesgo între pacienții cu vârsta  $\geq 65$  ani și cei cu vârsta < 65 ani.

Cu toate acestea, în studiile clinice pivot cu pertuzumab în care acesta a fost administrat intravenos în asocieră cu trastuzumab, cazurile de scădere a apetitului alimentar, anemie, scădere ponderală, astenie, disgeuzie, neuropatie periferică, hipomagneziemie și diaree au apărut cu o frecvență cu  $\geq 5\%$  mai mare la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  ani (n= 418), comparativ cu pacienții cu vârsta < 65 ani (n= 2926).

Sunt disponibile date clinice limitate de la pacienții cu vârsta > 75 ani tratați cu Phesgo sau cu pertuzumab și trastuzumab pe cale intravenoasă. Datele colectate după punerea pe piață nu relevă existența unor diferențe din punct de vedere al siguranței tratamentului combinat cu pertuzumab și trastuzumab între pacienții cu vârsta  $\geq 65$  ani și cei cu vârsta < 65 ani.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

Cea mai mare doză testată de Phesgo este de 1200 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab. În cazul supradozajului, pacienții trebuie atent monitorizați pentru decelarea semnelor sau simptomelor reacțiilor adverse și trebuie instituit tratament simptomatic adecvat.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, anticorpi monoclonali, codul ATC: L01XY02

#### Mecanism de acțiune

Phesgo conține pertuzumab și trastuzumab, generând efectul terapeutic al acestui medicament și vorhialuronidază alfa, o enzimă utilizată pentru a crește gradul de dispersie și absorbție a substanțelor din compoziția formulei la administrarea pe cale subcutanată.

Pertuzumab și trastuzumab sunt anticorpi monoclonali umanizați recombinanți de tip IgG1, care acționează asupra receptorului 2 al factorului de creștere epidermal uman (HER2). Ambele substanțe active se leagă de subdomenii distincte ale HER2 fără a concura pentru acestea și au mecanisme complementare de întrerupere a semnalizării pe calea HER2:

- Pertuzumab țintește în mod specific domeniul extracelular de dimerizare (subdomeniul II) al HER2, blocând astfel heterodimerizarea dependentă de ligand a HER2 cu alți membri ai familiei HER, printre care receptorul factorului de creștere epidermal uman (EGFR), HER3 și HER4. Ca rezultat, pertuzumab inhibă semnalizarea intracelulară inițiată de liganzi prin două căi de semnalizare importante, protein kinaza - activată de mitogeni (MAP) și fosfoinozitol 3- kinaza (PI3K). Inhibarea acestor căi de semnalizare poate avea ca efect oprirea creșterii celulelor și, respectiv apoptoza.
- Trastuzumab se leagă de subdomeniul IV al porțiunii extracelulare a proteinei HER2 pentru a inhiba proliferarea mediată de HER2 independent de ligand și semnalele de supraviețuire de la nivelul celulelor tumorale umane care supraexprimă HER2.

În plus, ambele substanțe influențează citotoxicitatea mediată celular, dependentă de anticorpi (ADCC). *In vitro*, ADCC mediată de pertuzumab și trastuzumab se exercită preferențial la nivelul celulelor canceroase care exprimă HER2 în exces, comparativ cu celulele canceroase care nu supraexprimă HER2.

#### Eficacitate și siguranță clinică

În cadrul acestei secțiuni este prezentată experiența clinică a utilizării combinației în doză fixă de pertuzumab și trastuzumab, Phesgo, și a utilizării pertuzumab în asociere cu trastuzumab, ambele administrate intravenos, la pacienți cu cancer mamar incipient și metastazat care supraexprimă HER2.

#### Experiența clinică a utilizării Phesgo la pacienți cu cancer mamar incipient HER2 pozitiv

Experiența clinică cu Phesgo se bazează pe datele provenite dintr-un studiu clinic de fază III (FEDERICA WO40324) și un studiu clinic de fază II (PHRANCESCA MO40628), efectuat la pacienți cu cancer mamar incipient care exprimă HER2 în exces. Supraexpresia HER2 a fost determinată de un laborator central și definită printr-un scor de 3+ stabilit prin imunohistochimie (IHC) sau un raport de amplificare ISH (hibridizare in situ)  $\geq 2,0$  în cadrul studiului prezentat mai jos.

## FEDERICA (WO40324)

FEDERICA este un studiu clinic randomizat, multicentric, deschis, derulat la 500 pacienți cu cancer mamar incipient HER2-pozitiv, operabil sau avansat local (inclusiv de tip inflamator), cu o dimensiune a tumorii > 2 cm sau cu status ganglionar pozitivi, în contextul tratamentului neoadjuvant sau adjuvant. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra 8 cicluri de chimioterapie neoadjuvantă, concomitent cu 4 cicluri de tratament fie cu Phesgo, fie cu pertuzumab și trastuzumab pe cale intravenoasă, pe parcursul ciclurilor 5-8. Investigatorii au selectat unul dintre următoarele regimuri de chimioterapie neoadjuvantă pentru fiecare dintre pacienți:

- 4 cicluri de doxorubicină (60 mg/m<sup>2</sup>) și ciclofosamidă (600 mg/m<sup>2</sup>), administrate la intervale de 2 săptămâni și urmate de paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) administrat săptămânal timp de 12 săptămâni
- 4 cicluri de doxorubicină (60 mg/m<sup>2</sup>) și ciclofosamidă (600 mg/m<sup>2</sup>), administrate la intervale de 3 săptămâni și urmate de 4 cicluri de docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> în primul ciclu și apoi în doză de 100 mg/m<sup>2</sup> pe parcursul ciclurilor ulterioare, la decizia investigatorului) administrat la intervale de 3 săptămâni

După intervenția chirurgicală, pacienții au continuat tratamentul cu Phesgo sau pertuzumab și trastuzumab pe cale intravenoasă, conform schemei de administrare aplicate anterior intervenției, timp de încă 14 cicluri pentru a finaliza 18 cicluri de terapie țintită anti-HER2. Pacienților li s-a administrat de asemenea radioterapie adjuvantă și terapie endocrină conform practicii clinice locale. În perioada de tratament adjuvant a fost permisă substituția tratamentului intravenos cu trastuzumab prin forma cu administrare subcutanată, la decizia investigatorului. Terapia țintită împotriva HER2 a fost administrată la intervale de 3 săptămâni după cum este specificat în Tabelul 3 de mai jos:

**Tabelul 3: Dozele și modul de administrare pentru Phesgo, pertuzumab intravenos, trastuzumab intravenos și trastuzumab subcutanat**

| Medicamente | Administrare          | Doză           |                |
|-------------|-----------------------|----------------|----------------|
|             |                       | de încărcare   | de întreținere |
| Phesgo      | Injecție subcutanată  | 1200 mg/600 mg | 600 mg/600 mg  |
| Pertuzumab  | Perfuzie intravenoasă | 840 mg         | 420 mg         |
| Trastuzumab | Perfuzie intravenoasă | 8 mg/kg        | 6 mg/kg        |
| Trastuzumab | Injecție subcutanată  | 600 mg         |                |

Studiul clinic FEDERICA a fost planificat să demonstreze non-inferioritatea pertuzumab din componența Phesgo din punct de vedere al concentrațiilor plasmatice minime (C<sub>min</sub>) înregistrate în ciclul 7 (anterior administrării dozei din ciclul 8) față de pertuzumab administrat intravenos (criteriu de evaluare principal). Alte criterii de evaluare secundare au inclus non-inferioritatea trastuzumab din componența Phesbo din punct de vedere al C<sub>min</sub> plasmatice de trastuzumab în ciclul 7, comparativ cu trastuzumab administrat intravenos, rezultatele privind eficacitatea (răspuns complet patologic total [RCpt] determinat la nivel local) și siguranța. Caracteristicile demografice ale pacienților au fost bine echilibrate între cele două brațe de tratament, iar vârsta mediană a pacienților tratați în cadrul studiului a fost de 51 de ani. Pacienții au prezentat în majoritate tumori cu status pentru receptorul hormonal pozitive (61,2 %), status ganglionar pozitiv (57,6 %) și au fost de rasă caucaziană (65,8 %).

Pentru date privind non-inferioritatea pertuzumab și trastuzumab din componența Phesgo în ceea ce privește nivelurile de expunere, consultați punctul 5.2. Pentru informații referitoare la profilul de siguranță, consultați punctul 4.8.

Analiza rezultatelor conform criteriului secundar de evaluare a eficacității, RCpt (evaluat la nivel local), definit prin absența invaziei tumorale la nivelul sânului și axilei (ypT0/is, ypN0) este prezentată în Tabelul 4.

**Tabelul 4: Rezumatul datelor privind răspunsul complet patologic total (RCpt)**

|  | Phesgo<br>(n= 248) | Tratament<br>intravenos cu<br>pertuzumab +<br>trastuzumab<br>(n= 252) |
|--|--------------------|---|
| RCpt (ypT0/is, ypN0)   | 148 (59,7 %)       | 150 (59,5 %)  |
| Î 95 % exact pentru rata RCpt <sup>1</sup>   | (53,28; 65,84)     | (53,18; 65,64)  |
| Diferența dintre ratele RCpt (rata din brațul cu tratament subcutanat minus rata din brațul cu tratament intravenos) | 0,15               |   |
| Î 95 % pentru diferența între ratele RCpt <sup>2</sup>   | -8,67 până la 8,97 |   |

<sup>1</sup> Interval de încredere pentru distribuția binomială la nivelul unui eșantion utilizând metoda Pearson-Clopper

<sup>2</sup> În acest calcul a fost utilizată corecția Hauck-Anderson pentru continuitate

### PHRANCESCA (MO40628)

Studiul MO40628 a investigat siguranța trecerii de la tratamentul cu pertuzumab și trastuzumab administrate intravenos la Phesgo administrat subcutanat și invers având ca obiectiv principal evaluarea preferinței pacientului fie pentru calea de administrare intravenoasă sau subcutanată (85% dintre pacienți preferă calea de administrare subcutanată, în timp ce 13,8% preferă administrarea pe cale intravenoasă, iar 1,2% nu au o preferință). Un total de 160 pacienți au fost incluși în acest studiu încrucișat cu 2 brațe: 80 de pacienți au fost randomizați în brațul A (3 cicluri de pertuzumab și trastuzumab pe cale intravenoasă, urmat de 3 cicluri de Phesgo) și 80 de pacienți au fost randomizați în brațul B (3 cicluri de Phesgo urmate de 3 cicluri de pertuzumab și trastuzumab pe cale intravenoasă). La analiza primară, expunerea mediană în tratamentul adjuvant cu pertuzumab și trastuzumab (atât administrarea pe cale intravenoasă, cât și administrarea subcutanată) a fost de 11 cicluri (interval: 6 până la 15).

#### Experiența clinică cu pertuzumab administrat intravenos în asociere cu trastuzumab la pacienții cu cancer mamar HER2 pozitiv

Experiența clinică cu pertuzumab administrat intravenos în asociere cu trastuzumab se bazează pe datele din două studii de fază II randomizate asupra tratamentului neoadjuvant în cancerul mamar incipient (cu un grup de control), un studiu de fază II non-randomizat asupra tratamentului neoadjuvant, un studiu de fază III randomizat în context adjuvant și un studiu de fază III randomizat și un studiu de fază II cu un singur braț la pacienți cu cancer mamar metastazat. Supraexpresia HER2 a fost determinată de un laborator central și definită printr-un scor de 3+ stabilit prin imunohistochimie (IHC) sau un raport de amplificare ISH  $\geq 2,0$  în cadrul studiilor prezentate mai jos.

#### *Cancerul mamar incipient*

##### Tratament neoadjuvant

În cazul tratamentului neoadjuvant, cancerul mamar avansat local și cel inflamator sunt considerate cu risc crescut, indiferent de statusul receptorilor hormonali. În cancerul mamar în stadiu incipient, evaluarea riscului trebuie să țină cont de dimensiunea tumorii, de grad, de statusul receptorilor hormonali și de metastazele ganglionare.

Indicația privind tratamentul neoadjuvant al cancerului mamar se bazează pe demonstrarea unei îmbunătățiri a ratei de răspuns complet patologic și pe tendințele de creștere a supraviețuirii fără semne de boală (SFSB) care, însă, nu stabilesc sau determină în mod precis un beneficiu în privința rezultatelor pe termen lung, cum sunt supraviețuirea globală (SG) sau SFSB.

## NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE este un studiu clinic de fază II cu pertuzumab, multicentric, multinațional, randomizat, controlat, efectuat la 417 paciente adulte cu cancer mamar nou diagnosticat, în stadiu incipient, inflamator sau avansat local, HER2-pozitiv (T2-4d; tumora primară cu diametrul > 2 cm), care nu au fost tratate anterior cu trastuzumab, chimioterapie sau radioterapie. Nu au fost incluse pacientele cu metastaze, cancer mamar bilateral, factori de risc cardiac importanți din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.4) sau FEVS < 55%. Majoritatea pacientelor au avut vârsta sub 65 de ani.

Pacientele au fost randomizate pentru a li se administra una dintre următoarele scheme de tratament neoadjuvant timp de 4 cicluri terapeutice, înainte de intervenția chirurgicală:

- Trastuzumab plus docetaxel
- Pertuzumab plus trastuzumab și docetaxel
- Pertuzumab plus trastuzumab
- Pertuzumab plus docetaxel

Randomizarea a fost stratificată în funcție de tipul de cancer mamar (operabil, avansat local sau inflamator) și de pozitivitatea receptorului de estrogen (RE) sau receptorului de progesteron (RPg).

Pertuzumab a fost administrat intravenos în doză inițială de 840 mg, urmat de administrarea dozei de 420 mg la interval de trei săptămâni. Trastuzumab a fost administrat intravenos în doză inițială de 8 mg/kg, urmat de administrarea dozei de 6 mg/kg la interval de trei săptămâni. Docetaxel a fost administrat intravenos în doză inițială de 75 mg/m<sup>2</sup>, urmat de administrarea dozelor de 75 mg/m<sup>2</sup> sau 100 mg/m<sup>2</sup> (dacă este tolerată), la interval de trei săptămâni. După intervenția chirurgicală, tuturor pacientelor li s-au administrat 3 cicluri de 5-fluorouracil (600 mg/m<sup>2</sup>), epirubicină (90 mg/m<sup>2</sup>), ciclofosamidă (600 mg/m<sup>2</sup>) (FEC) pe cale intravenoasă la interval de trei săptămâni, și trastuzumab intravenos la intervale de trei săptămâni, până la finalizarea unui an de terapie. Pacientelor cărora li s-a administrat numai pertuzumab plus trastuzumab înainte de intervenția chirurgicală, li s-au administrat apoi atât FEC, cât și docetaxel după intervenția chirurgicală.

Criteriul de evaluare principal al studiului a fost rata de răspuns complet patologic (RCp) la nivelul sânului (ypT0/is). Criteriile finale de evaluare secundare privind eficacitatea au fost rata de răspuns clinic, rata intervențiilor chirurgicale de conservare a sânului (numai tumori T2-3), SFSB și supraviețuirea fără progresia bolii (SFP). Ratele RCp suplimentare exploratorii au inclus statusul ganglionar (ypT0/isN0 și ypT0N0).

Caracteristicile demografice au fost bine echilibrate (vârsta mediană a pacientelor a fost de 49-50 ani, majoritatea au fost de rasă caucaziană (71%) și toți pacienții au fost femei. În general, 7% dintre paciente au avut cancer mamar inflamator, 32% cancer mamar avansat local și 61% cancer mamar operabil. Aproximativ jumătate dintre pacientele din fiecare grup de tratament au avut boală cu status pozitiv pentru receptor hormonal (definită ca RE pozitivă și/sau RPg pozitivă).

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 5. O ameliorare semnificativă din punct de vedere statistic a ratei RCp (ypT0/is) a fost observată la pacientele cărora li s-au administrat pertuzumab plus trastuzumab și docetaxel, comparativ cu cele cărora li s-au administrat trastuzumab și docetaxel (45,8% comparativ cu 29,0%, valoarea p = 0,0141). A fost remarcat un tipar constant de rezultate, indiferent de definiția RCp. Se consideră că există probabilitatea ca diferența asociată ratei RCp să se transpună într-o diferență semnificativă clinic în ceea ce privește rezultatele pe termen lung și aceasta este susținută de tendința pozitivă a SFP (risc relativ [RR] = 0,69; ÎI 95% 0,34; 1,40) și SFSB (RR = 0,60; ÎI 95% 0,28; 1,27).

Ratele RCp, precum și amplitudinea beneficiului tratamentului cu pertuzumab (pertuzumab plus trastuzumab și docetaxel, comparativ cu pacientele cărora li s-au administrat trastuzumab și docetaxel) au fost mai scăzute în subgrupul de paciente cu tumori pozitive pentru receptor hormonal (diferență de 6% a RCp la nivelul sânului), decât la pacientele cu tumori negative pentru receptor hormonal (diferență de 26,4% a RCp la nivelul sânului). Ratele RCp au fost similare la pacientele cu boală



operabilă, comparativ cu cele cu boală avansată local. Au existat prea puține paciente cu cancer mamar inflamator pentru a formula concluzii ferme, însă rata RCp a fost mai mare la cele cărora li s-au administrat pertuzumab plus trastuzumab și docetaxel.

### **TRYPHAENA (BO22280)**

TRYPHAENA este un studiu clinic de fază II, multicentric, randomizat, efectuat la 225 de femei adulte cu cancer mamar HER2-pozitiv avansat local, operabil sau inflamator (T2-4d; tumora primară cu diametrul > 2 cm), cărora nu li s-a administrat anterior tratament cu trastuzumab, chimioterapie sau radioterapie. Nu au fost incluse paciente cu metastaze, cancer mamar bilateral, factori de risc cardiac importanți din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.4) sau FEVS < 55%. Majoritatea pacienților au avut vârsta sub 65 de ani. Pacientele au fost randomizate pentru a li se administra una dintre următoarele trei scheme de tratament neoadjuvant înainte de intervenția chirurgicală, după cum urmează:

- 3 cicluri de FEC, urmate de 3 cicluri de docetaxel, toate administrate simultan cu pertuzumab și trastuzumab
- 3 cicluri de FEC administrată separat, urmate de 3 cicluri de docetaxel administrate simultan cu trastuzumab și pertuzumab
- 6 cicluri de TCH în asociere cu pertuzumab.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de tipul de cancer mamar (operabil, avansat local sau inflamator) și pozitivitatea tumorii pentru RE și/sau RPg.

Pertuzumab a fost administrat intravenos în doză inițială de 840 mg, urmat de administrarea dozei de 420 mg, la interval de trei săptămâni. Trastuzumab a fost administrat intravenos în doză inițială de 8 mg/kg, urmat de administrarea dozei de 6 mg/kg la interval de trei săptămâni. FEC (5-fluorouracil [500 mg/m<sup>2</sup>], epirubicină [100 mg/m<sup>2</sup>], ciclofosfamidă [600 mg/m<sup>2</sup>]) a fost administrată intravenos, la interval de trei săptămâni, timp de 3 cicluri. Docetaxel a fost administrat în doză inițială de 75 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie i.v., la interval de trei săptămâni, cu posibilitatea creșterii dozei la 100 mg/m<sup>2</sup> la alegerea investigatorului, dacă doza inițială a fost bine tolerată. Cu toate acestea, în grupul tratat cu pertuzumab în asociere cu TCH, docetaxel a fost administrat intravenos în doză de 75 mg/m<sup>2</sup> (nu a fost permisă creșterea dozei) și carboplatina (ASC 6) a fost administrată intravenos, la interval de trei săptămâni. După efectuarea intervenției chirurgicale, tuturor pacienților li s-a administrat trastuzumab, pentru a finaliza un an de tratament.

Criteriul principal de evaluare în acest studiu a fost siguranța la nivel cardiac pe durata tratamentului neoadjuvant din studiu. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost rata RCp la nivelul sânului (ypT0/is), SFSB, SFP și SG.

Caracteristicile demografice au fost echilibrate între brațe (vârsta mediană a pacienților a fost de 49-50 ani, majoritatea au fost de rasă caucaziană [77%] și toți pacienții au fost femei. În general, 6% dintre paciente au avut cancer mamar inflamator, 25% cancer mamar local avansat și 69% cancer mamar operabil. Aproximativ jumătate din pacientele din fiecare grup de tratament au avut boală cu status RE pozitiv și/sau RPg pozitiv.

Comparativ cu datele publicate pentru schemele similare de tratament fără pertuzumab, au fost observate rate mari de RCp în toate cele 3 brațe de tratament (vezi Tabelul 5). S-a observat un tipar consecvent al rezultatelor, indiferent de definiția RCp utilizată. Ratele RCp au fost mai scăzute în subgrupul de paciente cu tumori pozitive pentru receptor hormonal (în intervalul 46,2% - 50,0%), comparativ cu pacientele cu tumori negative pentru receptor hormonal (rate în intervalul 65,0% - 83,8%).

Ratele de RCp au fost similare la pacientele cu boală operabilă și boală avansată local. Au existat prea puține paciente cu cancer mamar inflamator pentru a formula concluzii ferme.

**Tabelul 5 Studiile NEOSPHERE (WO20697) și TRYPHAENA (BO22280): Rezultatele privind eficacitatea (Populația cu intenție de tratament)**

| Parametru   | NEOSPHERE (WO20697)               |  |  |   | TRYPHAENA (BO22280)  |   |                            |
|---|-----------------------------------|--|--|---|--|---|----------------------------|
|   | Trastuzumab + docetaxel<br>N= 107 | Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel<br>N= 107 | Pertuzumab + trastuzumab<br>N= 107     | Pertuzumab + docetaxel<br>N= 96                     | Pertuzumab + trastuzumab + FEC → pertuzumab + trastuzumab + docetaxel<br>N= 73 | FEC → Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel<br>N= 75 | Pertuzumab + TCH<br>N= 77  |
| Rata RCp la nivelul sânului (ypT0/is) n (%) [Î 95%] <sup>1</sup>                    | 31 (29,0%)<br>[20,6; 38,5]        | 49 (45,8%)<br>[36,1; 55,7]                     | 18 (16,8%)<br>[10,3; 25,3]             | 23 (24,0%)<br>[15,8; 33,7]                          | 45 (61,6%)<br>[49,5; 72,8]   | 43 (57,3%)<br>[45,4; 68,7]                          | 51 (66,2%)<br>[54,6; 76,6] |
| Diferența între ratele RCp <sup>2</sup> [Î 95%] <sup>3</sup>                        |                                   | +16,8 %<br>[3,5; 30,1]                         | -12,2 %<br>[-23,8; -0,5]               | -21,8 %<br>[-35,1; -8,5]                            | NA   | NA  | NA                         |
| Valoarea p (cu corecție Simes pentru testul CMH) <sup>4</sup>                       |                                   | 0,0141<br>(vs. trastuzumab+ docetaxel)         | 0,0198<br>(vs. trastuzumab+ docetaxel) | 0,0030<br>(vs. pertuzumab + trastuzumab+ docetaxel) | NA   | NA  | NA                         |
| Rata RCp la nivelul sânului și al ganglionilor limfatici (ypT0/is N0) n (%) [Î 95%] | 23 (21,5%)<br>[14,1; 30,5]        | 42 (39,3%)<br>[30,3; 49,2]                     | 12 (11,2%)<br>[5,9; 18,8]              | 17 (17,7%)<br>[10,7; 26,8]                          | 41 (56,2%)<br>[44,1; 67,8]   | 41 (54,7%)<br>[42,7; 66,2]                          | 49 (63,6%)<br>[51,9; 74,3] |
| ypT0 N0 n (%) [Î 95%]   | 13 (12,1%)<br>[6,6; 19,9]         | 35 (32,7%)<br>[24,0; 42,5]                     | 6 (5,6%)<br>[2,1; 11,8]                | 13 (13,2%)<br>[7,4; 22,0]                           | 37 (50,7%)<br>[38,7; 62,6]   | 34 (45,3%)<br>[33,8; 57,3]                          | 40 (51,9%)<br>[40,3; 63,5] |
| Răspuns clinic <sup>5</sup>   | 79 (79,8%)                        | 89 (88,1%)                                     | 69 (67,6%)                             | 65 (71,4%)  | 67 (91,8%)   | 71 (94,7%)  | 69 (89,6%)                 |

FEC: 5-fluorouracil, epirubicină, ciclofosamidă; TCH: docetaxel, carboplatină și trastuzumab, CMH: Cochran–Mantel–Haenszel

1. Î 95% pentru distribuția binomială la nivelul unui eșantion, un model binomial utilizând metoda Pearson-Clopper.
2. Tratamentele pertuzumab+trastuzumab+docetaxel și pertuzumab+trastuzumab sunt comparate cu trastuzumab+docetaxel, iar cel cu pertuzumab+docetaxel este comparat cu pertuzumab+trastuzumab+docetaxel.
3. Î 95% aproximativ pentru diferența dintre cele două rate de răspuns utilizând metoda Hauck-Anderson.
4. Valoarea p din testul Cochran-Mantel-Haenszel, cu ajustarea multiplicității prin metoda Simes.
5. Răspunsul clinic reprezintă este reprezentat de pacientele cu cel mai bun răspuns al pacienților de tip RC sau RP pe durata perioadei de tratament neoadjuvant (la nivelul leziunii mamare primare).

## **BERENICE (WO29217)**

BERENICE este un studiu clinic de fază II non-randomizat, deschis, multicentric, multinațional, în care au fost înrolați 401 de pacienți cu cancer mamar HER2-pozitiv avansat local, inflamator sau în fază incipientă (tumori primare cu diametrul > 2 cm sau cu ganglioni pozitivi).

Studiul clinic BERENICE a inclus două grupuri paralele de pacienți. Pacienții considerați potriviți pentru tratamentul neoadjuvant cu trastuzumab plus chimioterapie pe bază de antraciclină/taxan au fost repartizați pentru a li se administra anterior intervenției chirurgicale una din următoarele două scheme de tratament:

- Cohorta A – 4 cicluri de tratament “dose dense” cu doxorubicină și ciclofosfamidă la interval de două săptămâni, urmate de 4 cicluri de pertuzumab în asociere cu trastuzumab și paclitaxel
- Cohorta B – 4 cicluri de FEC, urmate de 4 cicluri de pertuzumab în asociere cu trastuzumab și docetaxel.

După efectuarea intervenției chirurgicale, tuturor pacientelor li s-au administrat intravenos pertuzumab și trastuzumab la interval de trei săptămâni, până la finalizarea unui an de tratament.

Criteriul principal de evaluare din studiul clinic BERENICE a fost siguranța la nivel cardiac pe durata tratamentului neoadjuvant din studiu. Rezultatele aferente criteriului principal de evaluare, siguranța la nivel cardiac, și anume scăderea incidenței DVS și FEVS din clasa NYHA III/IV, au fost concordante cu datele obținute anterior în context neoadjuvant (vezi pct. 4.4 și 4.8).

### Tratament adjuvant

În cazul tratamentului adjuvant, pe baza datelor provenite din studiul APHINITY, pacienții cu cancer mamar incipient HER2-pozitiv sunt definiți ca prezentând un risc crescut de recurență dacă au status ganglionar pozitiv sau status tumoral pentru receptorii hormonali negativ.

## **APHINITY (BO25126)**

APHINITY este un studiu clinic de fază III multicentric, randomizat, dublu orb, placebo controlat, derulat la 4804 de pacienți cu cancer mamar incipient HER2-pozitiv, cărora li s-a excizat tumora primară înainte de randomizare. Pacienții au fost ulterior randomizați pentru a li se administra pertuzumab sau placebo, în asociere cu tratament adjuvant cu trastuzumab și chimioterapie. Investigatorii au ales unul dintre următoarele regimuri de chimioterapie pe bază de antracicline sau care nu conțin antracicline pentru pacienții individuali:

- 3 sau 4 cicluri de FEC sau 5-fluorouracil, doxorubicină și ciclofosfamidă (FAC), urmate de 3 sau 4 cicluri de docetaxel sau 12 cicluri de paclitaxel săptămânal
- 4 cicluri de AC sau epirubicină și ciclofosfamidă (EC), urmate de 3 sau 4 cicluri de docetaxel sau 12 cicluri de paclitaxel săptămânal
- 6 cicluri de docetaxel în asociere cu carboplatină

Pertuzumab și trastuzumab au fost administrate intravenos (vezi pct. 4.2) la interval de 3 săptămâni, începând cu ziua 1 a primului ciclu conținând taxani, până la un total de 52 de săptămâni (timp de până la 18 cicluri) sau până la recurența bolii, retragerea consimțământului sau apariția toxicității inacceptabile. S-au administrat doze standard de 5-fluorouracil, epirubicină, doxorubicină, ciclofosfamidă, docetaxel, paclitaxel și carboplatină. După finalizarea chimioterapiei, pacienții au urmat radioterapie și/sau terapie hormonală conform standardelor clinice locale.

Criteriul principal de evaluare al studiului a fost supraviețuirea fără semne de boală invazivă (SFSBI), definită prin intervalul de timp de la randomizare până la prima recurență a cancerului mamar invaziv la nivel local ipsilateral sau regional, recurență la distanță, sau recurență contralaterală a cancerului mamar invaziv sau până la decesul de orice cauză. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost

SFSBI, inclusiv fără apariția unui alt cancer primar decât cel mamar, SG, SFSB, intervalul fără recurență (IFR) și intervalul fără recurență la distanță (IFRD).

Caracteristicile demografice au fost echilibrate între cele două brațe de tratament. Vârsta mediană a fost de 51 de ani, iar peste 99% dintre pacienți au fost femei. Majoritatea pacienților au avut status ganglionar pozitiv (63%) și/sau boală cu status pozitiv pentru receptorii hormonali (64%) și au fost de rasă caucaziană (71%).

După o perioadă mediană de urmărire de 45,4 luni, studiul clinic APHINITY a evidențiat o scădere cu 19% (RR = 0,81; ÎÎ 95% 0,66; 1,00 valoare p 0,0446) a riscului de recurență sau deces la pacienții randomizați pentru a li se administra pertuzumab, comparativ cu pacienții randomizați pentru a li se administra placebo.

Rezultatele privind eficacitatea din studiul APHINITY sunt rezumate în Tabelul 6 și în Figura 1.

**Tabelul 6 Eficacitatea globală: Populația cu intenție de tratament**

|   | <b>Pertuzumab +<br/>trastuzumab +<br/>chimioterapie<br/>N= 2400</b> | <b>Placebo +<br/>trastuzumab +<br/>chimioterapie<br/>N= 2404</b> |
|---|---|--|
| <b><i>Criteriu principal de evaluare</i></b>                                |   |  |
| <b>Supraviețuire fără semne de boală invazivă (SFSBI)</b>                   |   |  |
| Număr (%) pacienți cu eveniment   | 171 (7,1%)  | 210 (8,7%)   |
| RR [ÎÎ 95%]   | 0,81 [0,66; 1,00]   |  |
| Valoare-p (testul Log-Rank, stratificat <sup>1</sup> )                      | 0,0446  |  |
| Rata pacienților fără evenimente la 3 ani <sup>2</sup> [ÎÎ 95%]             | 94,1 [93,1; 95,0]   | 93,2 [92,2; 94,3]  |
| <b><i>Criterii secundare de evaluare</i><sup>1</sup></b>                    |   |  |
| <b>SFSBI, inclusiv fără apariția unui alt cancer primar decât cel mamar</b> |   |  |
| Număr (%) pacienți cu eveniment   | 189 (7,9%)  | 230 (9,6%)   |
| RR [ÎÎ 95%]   | 0,82 [0,68; 0,99]   |  |
| Valoare-p (testul Log-Rank, stratificat <sup>1</sup> )                      | 0,0430  |  |
| Rata pacienților fără evenimente la 3 ani <sup>2</sup> [ÎÎ 95%]             | 93,5 [92,5; 94,5]   | 92,5 [91,4; 93,6]  |
| <b>Supraviețuire fără progresia bolii (SFP)</b>                             |   |  |
| Număr (%) pacienți cu eveniment   | 192 (8,0%)  | 236 (9,8%)   |
| RR [ÎÎ 95%]   | 0,81 [0,67; 0,98]   |  |
| Valoare-p (testul Log-Rank, stratificat <sup>1</sup> )                      | 0,0327  |  |
| Raport fără evenimente la 3 ani <sup>2</sup> [ÎÎ 95%]                       | 93,4 [92,4; 94,4]   | 92,3 [91,2; 93,4]  |
| <b>Supraviețuire globală (SG)<sup>4</sup></b>                               |   |  |
| Număr (%) pacienți cu eveniment   | 80 (3,3%)   | 89 (3,7%)  |
| RR [ÎÎ 95%]   | 0,89 [0,66; 1,21]   |  |
| Valoare-p (testul Log-Rank, stratificat <sup>1</sup> )                      | 0,4673  |  |
| Rata pacienților fără evenimente la 3 ani <sup>2</sup> [ÎÎ 95%]             | 97,7 [97,0; 98,3]   | 97,7 [97,1; 98,3]  |

**Legendă abrevieri (Tabelul 6):** RR: Risc relativ; ÎÎ: Interval de Încredere;

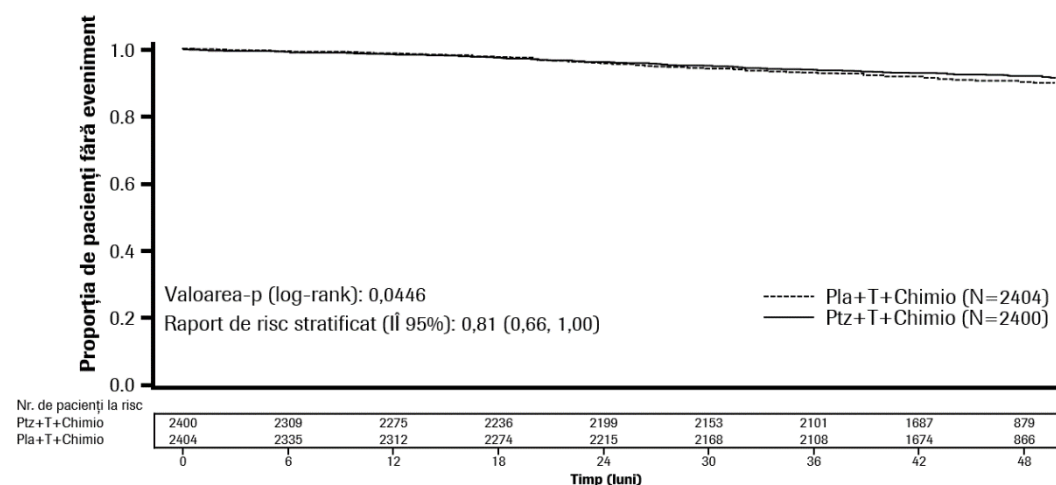
1. Toate analizele stratificate în funcție de status-ul ganglionilor, versiunea de protocol, status-ul receptorilor hormonali centrali și schema de chimioterapie adjuvantă.

2. Rata pacienților fără evenimente la 3 ani derivată din estimările Kaplan-Meier.

3. Date din prima analiză intermediară.

## Figura 1 Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii fără semne de boală invazivă

Curba Kaplan-Meier: Intervalul de timp până la primele evenimente IDFS (luni) în funcție de schema terapeutică, populația ITT  
Protocol: BIG 4-11/BO25126/TOC4939G



SFSBI= supraviețuire fără semne de boală invazivă; ÎI = interval încredere, Pla = placebo, Ptz= pertuzumab, T=trastuzumab.

Estimarea privind SFSBI la 4 ani a fost de 92,3% în grupul tratat cu pertuzumab, comparativ cu 90,6% în grupul tratat cu placebo. La momentul estimării, perioada mediană a urmăririi a fost de 45,4 luni.

### Rezultatele analizei pe subgrupuri

La momentul analizei primare, beneficiile tratamentului cu pertuzumab au fost mai evidente în subgrupurile de pacienți cu risc crescut de recurență: pacienții cu status ganglionar limfatic pozitiv sau cei cu status tumoral pentru receptorii hormonali negativ (vezi tabelul 7).

**Tabelul 7 Rezultatele privind eficacitatea în subgrupuri clasificate în funcție de status-ul ganglionilor limfatici și al receptorilor hormonali<sup>1</sup>**

| Populație                               | Numărul de evenimente SFSBI/număr total (%) |                                       | RR nestratificat (ÎI 95%) |
|---|---|---------------------------------------|---------------------------|
|   | Pertuzumab + trastuzumab + chimioterapie    | Placebo + trastuzumab + chimioterapie |                           |
| <b>Status-ul ganglionilor limfatici</b> |   |                                       |                           |
| Pozitiv                                 | 139/1503 (9,2%)                             | 181/1502 (12,1%)                      | 0,77 (0,62; 0,96)         |
| Negativ                                 | 32/897 (3,6%)                               | 29/902 (3,2%)                         | 1,13 (0,68; 1,86)         |
| <b>Status-ul receptorilor hormonali</b> |   |                                       |                           |
| Negativ                                 | 71/864 (8,2%)                               | 91/858 (10,6%)                        | 0,76 (0,56; 1,04)         |
| Pozitiv                                 | 100/1536 (6,5%)                             | 119/1546 (7,7%)                       | 0,86 (0,66; 1,13)         |

<sup>1</sup> Analizele pre-specificate pe subgrupuri fără să fie ajustate pentru comparații multiple, prin urmare, rezultatele sunt considerate descriptive.

Ratele SFSBI estimate în subgrupul cu status al ganglionilor limfatici pozitivi au fost de 92,0% comparativ cu 90,2% la 3 ani, respectiv de 89,9% comparativ cu 86,7% la 4 ani pentru pacienții tratați cu pertuzumab, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo. În subgrupul cu status al ganglionilor limfatici negativ, ratele SFSBI estimate au fost de 97,5%, comparativ cu 98,4% la 3 ani, respectiv de 96,2% comparativ cu 96,7% la 4 ani în cazul pacienților tratați cu pertuzumab, comparativ

cu cei cărora li s-a administrat placebo. În subgrupul cu status negativ pentru receptorii hormonal, ratele SFSBI estimate au fost de 92,8% comparativ cu 91,2% la 3 ani, respectiv de 91,0% comparativ cu 88,7% la 4 ani, la pacienții tratați cu pertuzumab, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo. În subgrupul cu status pozitiv al receptorilor hormonal, ratele SFSBI estimate au fost de 94,8% comparativ cu 94,4% la 3 ani, respectiv 93,0% comparativ cu 91,6% la 4 ani, la pacienții tratați cu pertuzumab, comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo.

#### Rezultate raportate de pacienți (PRO)

Criteriile secundare de evaluare au inclus evaluarea stării generale de sănătate raportată de pacient, a funcției de rol și funcției fizice și a simptomelor corelate cu tratamentul, utilizând chestionarele EORTC QLQ-C30 și EORTC QLQ-BR23. În analizele rezultatelor raportate de pacienți, diferența de 10 puncte a fost considerată semnificativă din punct de vedere clinic.

Scorurile pentru funcția fizică, starea generală de sănătate și simptomul diaree au evidențiat o schimbare semnificativă clinic în timpul chimioterapiei în ambele brațe de tratament. La data respectivă, scăderea medie față de scorul inițial pentru funcția fizică a fost de -10,7 (ÎI 95% - 11,4; -10,0) în brațul cu pertuzumab și de -10,6 (ÎI 95% - 11,4; -9,9) în brațul cu placebo; în ceea ce privește starea generală de sănătate, aceasta a fost de -11,2 (ÎI 95% -12,2; -10,2) în brațul cu pertuzumab și de -10,2 (ÎI 95% - 11,1; -9,2) în brațul cu placebo. Modificarea scorurilor pentru simptomele diareice a fost de +22,3 (ÎI 95%, 21,0; 23,6) în brațul pertuzumab, comparativ cu +9,2 (ÎI 95%, 8,2; 10,2) în brațul placebo.

Ulterior, în ambele brațe de tratament, scorurile pentru funcția fizică și starea generală de sănătate au revenit la valorile inițiale din perioada de tratament țintit. Scorurile pentru simptomele diareice au revenit la valorile inițiale după terapia anti-HER2 în brațul pertuzumab. Adăugarea pertuzumab la trastuzumab plus chimioterapie nu a afectat în general funcția de rol a pacienților pe parcursul studiului.

#### Cancer mamar metastazat

##### *Pertuzumab în asociere cu trastuzumab și docetaxel*

CLEOPATRA (WO20698) este un studiu clinic de fază III, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la 808 pacienți cu cancerul mamar HER2-pozitiv metastazat sau recurent local inoperabil. Pacienții care prezentau factori de risc cardiovascular importanți clinic nu au fost incluși în studiu (vezi pct. 4.4). Din cauza excluderii pacienților cu metastaze cerebrale, nu există date disponibile cu privire la activitatea pertuzumab asupra metastazelor cerebrale. Există foarte puține date disponibile de la pacienți cu boală recurentă local inoperabilă. Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra placebo + trastuzumab + docetaxel sau pertuzumab + trastuzumab + docetaxel.

Pertuzumab și trastuzumab au fost administrate la doze standard, conform unei scheme de administrare o dată la 3 săptămâni. Pacienții au fost tratați cu pertuzumab și trastuzumab până la progresia bolii, retragerea consimțământului sau apariția toxicității inacceptabile. Docetaxel a fost administrat în doză inițială de 75 mg/m<sup>2</sup> sub formă de perfuzie intravenoasă la interval de trei săptămâni, pe o perioadă de cel puțin 6 cicluri. Doza de docetaxel a putut fi crescută la 100 mg/m<sup>2</sup> la decizia investigatorului, dacă doza inițială a fost bine tolerată.

Criteriul de evaluare principal al studiului a fost SFP, evaluată de către o unitate de analiză independentă (*independent review facility*, IRF) și definită ca intervalul de timp de la data randomizării până la data progresiei bolii sau până la deces (de orice cauză), în cazul în care decesul a suvenit în interval de 18 săptămâni de la ultima evaluare a tumorii. Criteriile de evaluare secundare a eficacității au fost SG, SFP (evaluată de investigator), rata de răspuns obiectiv (RRO), durata răspunsului și timpul până la progresia simptomelor conform chestionarului FACT B referitor la calitatea vieții.

Aproximativ jumătate dintre pacienții fiecărui grup de tratament au avut boală cu status pozitiv pentru receptorii hormonali (definită ca pozitivă pentru RE și/sau RPg) și aproximativ jumătate dintre pacienții fiecărui grup de tratament au urmat anterior tratament adjuvant sau neoadjuvant. Cei mai mulți dintre acești pacienți au fost tratați anterior cu antracicline și 11% din totalitatea pacienților au urmat anterior tratament cu trastuzumab. În total, 43% dintre pacienții ambelor grupuri de tratament au fost tratați anterior cu radioterapie. Valoarea mediană a FEVS a pacienților la momentul inițial a fost de 65,0% (în intervalul 50% - 88%) în ambele grupuri.

Rezultatele privind eficacitatea din studiul CLEOPATRA sunt rezumate în Tabelul 8. O îmbunătățire semnificativă statistic a SFP evaluată de IRF a fost demonstrată în grupul tratat cu pertuzumab, comparativ cu grupul în care s-a administrat placebo. Rezultatele pentru SFP evaluată de investigator au fost similare cu cele obținute prin evaluarea de către IRF.

**Tabelul 8: Rezultate privind eficacitatea provenite din studiul clinic CLEOPATRA**

| Parametru   | Placebo+<br>trastuzumab<br>+ docetaxel<br>n= 406 | Pertuzumab<br>+<br>trastuzumab<br>+ docetaxel<br>n= 402 | RR<br>(Î 95%)        | Valoarea<br>p |
|---|--|---|----------------------|---------------|
| <b>Supraviețuirea fără progresia bolii (analiză independentă) - criteriu de evaluare principal*</b> |  |   |                      |               |
| Număr de pacienți cu un eveniment<br>Valoare mediană în luni  | 242 (59%)<br>12,4                                | 191 (47,5%)<br>18,5                                     | 0,62<br>[0,51;0,75]  | < 0,0001      |
| <b>Supraviețuire generală – criteriu de evaluare secundar**</b>                                     |  |   |                      |               |
| Număr de pacienți cu un eveniment<br>Valoare mediană în luni  | 221 (54,4%)<br>40,8                              | 168 (41,8%)<br>56,5                                     | 0,68<br>[0,56;0,84]  | 0,0002        |
| <b>Rata de răspuns obiectiv (RRO)^ - criteriu de evaluare secundar</b>                              |  |   |                      |               |
| Număr de pacienți cu boală<br>cuantificabilă  | 336  | 343   | Diferență în<br>ORR: | 0,0011        |
| Pacienți cu răspuns la tratament***<br>Î 95% pentru RRO   | 233 (69,3%)<br>[64,1; 74,2]                      | 275 (80,2%)<br>[75,6; 84,3]                             | 10,8%                |               |
| Răspuns complet (RC)  | 14 (4,2%)  | 19 (5,5%)   | [4,2; 17,5]          |               |
| Răspuns parțial (RP)  | 219 (65,2%)                                      | 256 (74,6%)   |                      |               |
| Boală stabilă (BS)  | 70 (20,8%)                                       | 50 (14,6%)  |                      |               |
| Boală progresivă (BP)   | 28 (8,3%)  | 13 (3,8%)   |                      |               |
| <b>Durata răspunsului †^</b>  |  |   |                      |               |
| n=  | 233  | 275   |                      |               |
| Valoarea mediană în săptămâni<br>Î 95% pentru valoarea mediană                                      | 54,1<br>[46; 64]                                 | 87,6<br>[71; 106]                                       |                      |               |

\* Analiza primară a supraviețuirii fără progresie a bolii, moment limită pentru colectarea datelor - 13 Mai 2011.

\*\* Supraviețuire globală finală orientată de evenimente, moment limită pentru colectarea datelor - 11 Februarie 2014.

\*\*\* Pacienți cu cel mai bun răspuns general reprezentat de RC sau RP confirmat, pe baza criteriilor RECIST.

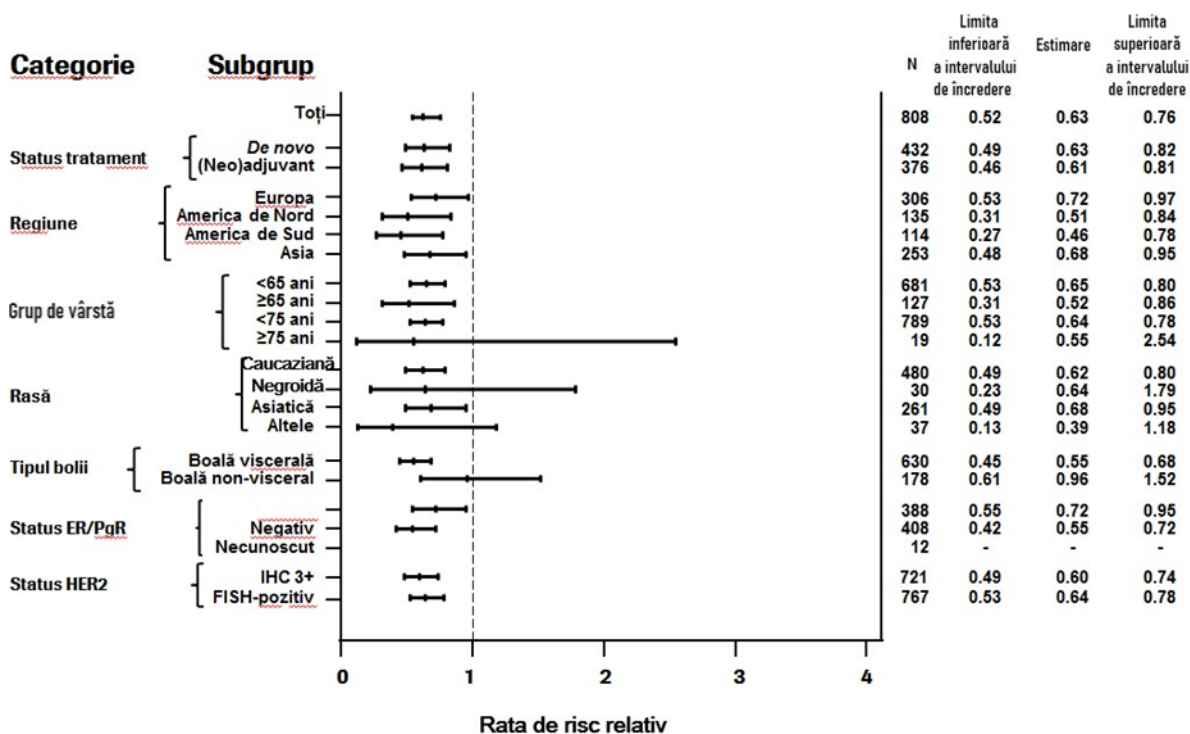
†Evaluată la pacienții cu cel mai bun răspuns general reprezentat de RC sau RP.

^ Rata de răspuns obiectiv și durata răspunsului se bazează pe evaluările IRF ale tumorii.

Au fost observate rezultate consecvente la nivelul subgrupurilor prestabilite de pacienți care au inclus subgrupurile bazate pe factorii de stratificare regiune geografică și tratament adjuvant /neoadjuvant anterior sau cancer mamar metastatic de novo (vezi Figura 2). O analiză exploratorie post-hoc a relevat faptul că, în cazul pacienților tratați anterior cu trastuzumab (n = 88), riscul relativ pentru SFP evaluată

de IRF a fost de 0,62 (ÎI 95% 0,35; 1,07), comparativ cu 0,60 (ÎI 95% 0,43; 0,83) în cazul pacienților tratați anterior cu o terapie care nu a inclus trastuzumab (n= 288).

**Figura 2 SFP - evaluată de IRF pe subgrupuri de pacienți**

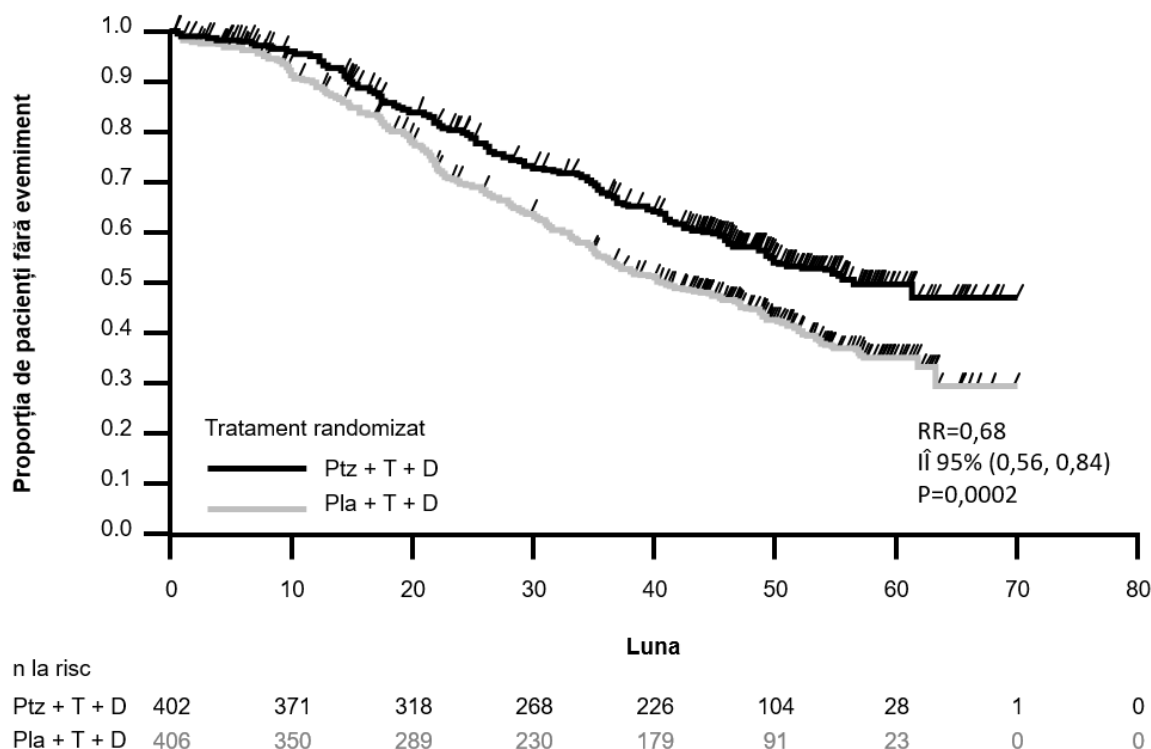


Analiza finală a SG, bazată pe evenimente, a fost efectuată la acumularea unui număr de 389 de decese în rândul pacienților (221 din grupul la care s-a administrat placebo și 168 din grupul tratat cu pertuzumab). Beneficiul semnificativ statistic în ceea ce privește SG, observat anterior la analiza intermediară a SG (efectuată la un an după analiza primară), s-a menținut în favoarea grupului tratat cu pertuzumab (RR = 0,68; valoare p = 0,0002 determinată prin testul log-rank). Intervalul de timp median până la deces a fost de 40,8 luni în grupul căruia i s-a administrat placebo și de 56,5 luni în grupul tratat cu pertuzumab (vezi Tabelul 8, Figura 3).

O analiză descriptivă a SG efectuată la sfârșitul studiului după decesul a 515 pacienți (280 din grupul căruia i s-a administrat placebo și 235 din grupul tratat cu pertuzumab) a arătat că beneficiul de SG semnificativ statistic în favoarea grupului tratat cu pertuzumab s-a menținut de-a lungul timpului după o perioadă mediană de urmărire de 99 de luni (RR = 0,69; p < 0,0001 prin testul log-rank; timp median până la deces de 40,8 luni [grupul tratat cu placebo] față de 57,1 luni [grupul tratat cu pertuzumab]). Ratele de supraviețuire estimate la 8 ani au fost de 37% în grupul tratat cu pertuzumab și de 23% în grupul în care s-a administrat placebo.



**Figura 3 Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii generale - bazată pe evenimente**



RR=risc relativ; ÎÎ=interval de încredere; Pla=placebo; Ptz=pertuzumab; T=trastuzumab (Herceptin); D=docetaxel

Nu s-au identificat diferențe semnificative statistice între cele două grupuri de tratament în ceea ce privește calitatea vieții corelate stării de sănătate evaluată prin scorurile chestionarului FACT-B TOI-PFB.

### Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Phesgo la toate subgrupele de copii și adolescenți în cancer mamar (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Rezultatele FC pentru criteriul de evaluare principal reprezentat de concentrațiile plasmatice minime ( $C_{min}$ ) de pertuzumab în ciclul 7 (mai exact, anterior administrării dozei din ciclul 8) au demonstrat non-inferioritatea pertuzumab din componența Phesgo (medie geometrică de 88,7 mcg/ml) față de pertuzumab administrat intravenos (medie geometrică de 72,4 mcg/ml), cu un raport al mediilor geometrice de 1,22 (ÎÎ 90%: 1,14-1,31). Limita inferioară a intervalului de încredere 90% bidirecțional pentru raportul dintre media geometrică a pertuzumab din componența Phesgo și pertuzumab administrat intravenos a fost de 1,14, adică a depășit limita predefinită de 0,8.

Rezultatele FC pentru criteriul de evaluare secundar, reprezentat de  $C_{min}$  de trastuzumab în ciclul 7 (mai exact, înainte de administrarea dozei din ciclul 8), au demonstrat non-inferioritatea trastuzumab din componența Phesgo (medie geometrică de 57,5 mcg/ml) față de trastuzumab administrat intravenos (medie geometrică de 43,2 mcg/ml), raportul mediilor geometrice fiind de 1,33 (ÎÎ 90%: 1,24-1,43).

### Absorbție

Valorile mediane ale concentrației plasmatice maxime ( $C_{max}$ ) pentru pertuzumab din componența

Phesgo și timpul până la atingerea concentrației maxime ( $T_{max}$ ) au fost de 157 mcg/ml și, respectiv, de 3,82 zile. Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, biodisponibilitatea absolută a fost de 0,712 și rata de absorbție de prim ordin ( $K_a$ ) este de 0,348 (1/zi).

Valoarea mediană a  $C_{max}$  pentru trastuzumab din componența Phesgo și  $T_{max}$  au fost de 114  $\mu$ g/ml și, respectiv, de 3,84 zile. Pe baza analizei FC populaționale, biodisponibilitatea absolută a fost de 0,771 și  $K_a$  a fost de 0,404 (1/zi).

### Distribuție

Pe baza analizei FC populaționale, la un pacient tipic, volumul de distribuție în compartimentul central ( $V_c$ ) pentru pertuzumab din componența Phesgo a fost de 2,77 litri.

Pe baza analizei FC populaționale, la un pacient tipic,  $V_c$  pentru trastuzumab administrat subcutanat a fost de 2,91 litri.

### Metabolizare

Metabolizarea Phesgo nu a fost studiată în mod direct. Anticorpul sunt eliminați în principal prin catabolizare.

### Eliminare

Pe baza analizei FC populaționale, clearance-ul plasmatic al pertuzumab din componența Phesgo a fost de 0,163 l/zi, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ( $t_{1/2}$ ) a fost de aproximativ 24,3 zile.

Pe baza analizei FC populaționale, clearance-ul plasmatic al trastuzumab din componența Phesgo a fost de 0,111 l/zi. Se estimează că trastuzumab ajunge la concentrații plasmatice  $<1 \mu$ g/ml (aproximativ 3 % din  $C_{min,se}$ , prezisă la nivelul populației sau eliminare de circa 97 %) la minimum 95 % dintre pacienți la 7 luni după administrarea ultimei doze.

### Pacienți vârstnici

Nu s-au efectuat studii pentru investigarea farmacocineticii Phesgo la pacienți vârstnici.

În cadrul analizelor FC populaționale ale pertuzumab din componența Phesgo și pertuzumab administrat intravenos, vârsta nu a avut o influență semnificativă asupra farmacocineticii pertuzumabului.

În cadrul analizelor FC populaționale efectuate pentru trastuzumab administrat subcutanat sau trastuzumab administrat intravenos, s-a demonstrat că vârsta nu are niciun efect asupra eliminării trastuzumabului.

### Insuficiență renală

Nu s-a efectuat niciun studiu clinic pentru a investiga farmacocinetica Phesgo la pacienți cu insuficiență renală.

Analizele FC pentru pertuzumab din componența Phesgo și a pertuzumab administrat intravenos la nivelul populației au evidențiat faptul că insuficiența renală nu are niciun efect asupra expunerii la pertuzumab; cu toate acestea, în analizele farmacocinetice populaționale au fost incluse puține date provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă.

În cadrul unei analize FC populaționale pentru trastuzumab administrat subcutanat și intravenos, s-a demonstrat faptul că insuficiența renală nu influențează eliminarea trastuzumabului.

## Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii FC oficiale la pacienți cu insuficiență hepatică. Conform analizelor FC populaționale pentru pertuzumab din componența Phesgo, insuficiența hepatică ușoară nu influențează expunerea la pertuzumab. Cu toate acestea, în analizele FC populaționale a fost inclus doar un volum limitat de date provenite de la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară. Moleculele IgG1, cum sunt pertuzumab și trastuzumab sunt catabolizate de enzime proteolitice larg distribuite care nu se limitează la țesutul hepatic. Prin urmare, este puțin probabil ca modificările funcției hepatice să aibă un efect asupra eliminării pertuzumab și trastuzumab.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Nu s-au efectuat studii specifice asupra combinației de pertuzumab, trastuzumab și vorhialuronidază alfa, administrate subcutanat.

#### Pertuzumab

Nu au fost efectuate studii specifice pentru evaluarea efectului pertuzumab asupra fertilității la animale. Nu se pot formula concluzii ferme cu privire la efectele adverse asupra organelor de reproducere masculine ale maimuțelor cynomolgus după administrarea în doze toxice repetate.

Au fost efectuate studii de toxicitate asupra funcției de reproducere la maimuțe cynomolgus gestante (de la ziua de gestație (ZG) 19 până la ZG 50), cu doze inițiale de 30 până la 150 mg/kg, urmate de, doze administrate de două ori pe săptămână de 10 până la 100 mg/kg. Aceste doze s-au corelat cu expuneri relevante clinic de 2,5 până la de 20 de ori mai mari decât cele obținute în cazul administrării subcutanate a dozei recomandate la om, pe baza  $C_{max}$ . Administrarea intravenoasă de pertuzumab din ZG19 până în ZG50, (perioada de organogeneză) a fost embriotoxică, cu creșteri dependente de doză ale numărului de decese embrio-fetale între ZG25 și ZG70. Ratele de incidență a pierderii embriofetale au fost de 33, 50 și 85% la maimuțele gestante tratate cu pertuzumab de două ori pe săptămână în doze de 10, 30 și respectiv 100 mg/kg (doze de 4 până la 35 de ori mai mari decât doza recomandată la om, pe baza  $C_{max}$ ). La operația cezariană din ZG100 s-au identificat în toate grupurile de tratament și la toate dozele de pertuzumab, oligohidramnioză, scăderi ale greutatei relative a plămânilor și rinichilor și hipoplazie renală evidențiată la analiza microscopică, corelată cu o dezvoltare renală întârziată. În plus, corelat cu restricțiile de creștere fetală, s-au observat, secundar oligohidramniozei, hipoplazie pulmonară (1 din 6 în grupul la care s-a administrat doza de 30 mg/kg și 1 din 2 în grupul la care s-a administrat doza de 100 mg/kg), defecte de sept ventricular (1 din 6 în grupul la care s-a administrat doza de 30 mg/kg), perete ventricular subțire (1 din 2 în grupul la care s-a administrat doza de 100 mg/kg) și defecte scheletice minore (externe - 3 din 6 în grupul la care s-a administrat doza de 30 mg/kg). În ZG100, expunerea la pertuzumab a fost raportată la puii provenind din toate grupurile de tratament, la valori cuprinse între 29% și 40% din concentrațiile plasmatice materne.

În cazul maimuțelor cynomolgus, administrarea subcutanată de pertuzumab (250 mg/kg/săptămână timp de 4 săptămâni) și administrarea intravenoasă de pertuzumab (o dată pe săptămână, în doze de până la 150 mg/kg per administrare, pentru o durată de până la 26 săptămâni), au fost în general bine tolerate (specie cu afinitate de legare a pertuzumab), cu excepția prezenței diareei. În cazul administrării intravenoase a unor doze de pertuzumab de 15 mg/kg și mai mari s-a observat apariția intermitentă a diareei ușoare asociate tratamentului. Într-un subgrup de maimuțe, administrarea pe termen lung (doze săptămânale timp de 26 săptămâni) a cauzat episoade de diaree secretorie severă. Diareea a fost abordată terapeutic (cu excepția eutanasierii unui animal, 50 mg/kg și doză) prin tratament de susținere adecvat, inclusiv tratament intravenos de substituție cu lichide.

#### Trastuzumab

Au fost derulate studii privind efectele asupra funcției de reproducere la maimuțe cynomolgus, cărora li s-au administrat intravenos doze de până la 16 ori mai mari decât doza de întreținere de trastuzumab la om, mai exact doza de Phesgo de 600 mg și nu au fost observate semne de afectare a fertilității sau

efecte nocive asupra feteșilor. S-a observat transferul placentar al trastuzumab în perioada inițială (zilele 20-50 de gestație) și avansată (zilele 120-150 de gestație) a dezvoltării fetale.

Nu au fost observate dovezi de toxicitate acută sau după doze repetate în studii cu durată de până la 6 luni sau efecte toxice asupra funcției de reproducere în studiile care au evaluat potențialul teratogen, efectele asupra fertilității feminine sau toxicitatea gestațională tardivă/transferul placentar. Trastuzumab nu este genotoxic. Un studiu asupra trehalozei, unul dintre excipienții importanți ai formulei nu a evidențiat efecte toxice.

Nu s-au efectuat studii pe termen lung la animale pentru determinarea potențialului carcinogen al trastuzumabului sau a efectelor acestuia supra fertilității masculine.

Un studiu efectuat la femele de maimuțe cynomolgus în perioada de lactație, cărora li s-au administrat intravenos doze de până la 16 ori mai mari decât doza de întreținere de 600 mg trastuzumab din Phesgo administrată la om a demonstrat că trastuzumab se secretă în laptele matern post partum. Expunerea intrauterină la trastuzumab și prezența trastuzumabului în ser la puii de maimuță nu s-a corelat cu efecte adverse asupra creșterii și dezvoltării acestora de la naștere până în prima lună de viață.

### Hialuronidaza

Hialuronidaza se regăsește în majoritatea țesuturilor din organismul uman. Datele non-clinice pentru hialuronidaza recombinantă umană nu relevă niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale de toxicitate după doze repetate care au inclus criteriile farmacologice de evaluare a siguranței. Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate cu vorhialuronidaza alfa au evidențiat efecte toxice embriofetale la șoarece în cazul unor expuneri sistemice mari, dar nu au indicat că aceasta ar avea potențial teratogen.

Forma subcutanată de trastuzumab a fost testată într-un studiu cu administrare în doză unică la iepuri și un studiu de evaluare a toxicității după doze repetate, cu durată de 13 săptămâni, la maimuțe cynomolgus. Studiul la iepuri a fost derulat pentru examinarea specifică a unor aspecte legate de toleranța locală. Studiul de 13 săptămâni a fost efectuat pentru a se confirma că trecerea la forma de administrare subcutanată și utilizarea excipientului vorhialuronidază alfa nu are niciun efect asupra profilului de siguranță al trastuzumabului. Forma subcutanată de trastuzumab a fost bine tolerată la nivel local și sistemic.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Vorhialuronidază alfa  
L-histidină  
Clorhidrat de L-histidină monohidrat  
 $\alpha$ ,  $\alpha$ - trehaloză dihidrat  
Zahăr  
L-metionină  
Polisorbat 20 (E432)  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Phesgo este o soluție gata preparată și nu trebuie amestecat sau diluat cu alte medicamente.

### 6.3 Perioada de valabilitate

18 luni.

După ce a fost transferat din flacon în seringă, medicamentul este stabil fizic și chimic timp de 28 de zile, în condițiile păstrării la temperaturi cuprinse între 2°C - 8°C, protejat de lumină, și timp de 24 ore (perioadă cumulată a păstrării în flacon și în seringă) la temperatura ambientală (maximum 30°C) și expus la lumină difuză.

Deoarece Phesgo nu conține niciun conservant antimicrobian, din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, responsabilitatea în ceea ce privește timpul și condițiile de păstrare înainte de folosire revine utilizatorului și acest timp nu trebuie să fie în mod normal mai lung de 24 ore, la temperaturi de 2°C - 8°C, cu excepția cazului în care pregătirea seringii s-au efectuat în condiții de aseptie controlate și validate.

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după diluarea medicamentului, a se vedea pct.6.3 și 6.6.

### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

#### Phesgo 600 mg/600 mg soluție injectabilă

Ambalaj cu un flacon de 15 ml din sticlă borosilicată de tip I, prevăzut cu dop conic din cauciuc laminat cu fluororezină, a 10 ml soluție care conține pertuzumab 600 mg și trastuzumab 600 mg. Dopul este sigilat cu o capsă de aluminiu și acoperit cu un capac detașabil din plastic de culoare portocalie.

#### Phesgo 1200 mg/600 mg soluție injectabilă

Ambalaj cu un flacon de 20 ml din sticlă borosilicată de tip I, prevăzut cu dop conic din cauciuc laminat cu fluororezină, a 15 ml soluție care conține pertuzumab 1200 mg și trastuzumab 600 mg. Dopul este sigilat cu o capsă de aluminiu și acoperit cu un capac detașabil din plastic de culoare verde.

### 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Phesgo trebuie examinat vizual înainte de administrare pentru a se asigura faptul că nu prezintă particule vizibile sau modificări de culoare. Dacă se observă particule în flacon sau modificări de culoare, flaconul trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

A nu se agita flaconul.

Pentru extragerea Phesgo din flacon și injectarea pe cale subcutanată sunt necesare o seringă, un ac de transfer și un ac pentru injecție. Pentru injectarea Phesgo se pot utiliza ace hipodermice cu un calibru de 25G-27G și lungime între 10 mm-16 mm. Phesgo este compatibil cu oțelul inoxidabil, polipropilena, policarbonatul, polietilena, poliuretanal, policlorura de vinil și etilen-polipropilena fluorurată.

Întrucât Phesgo nu conține conservanți antimicrobieni, din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, pregătirea medicamentului trebuie efectuată în condiții de aseptie controlate și validate. După transferarea soluției în seringă, se recomandă înlocuirea acului de transfer cu un capac de etanșare a seringii, pentru a evita uscarea soluției în seringă și compromiterea calității medicamentului. Se aplică pe seringă o etichetă

detașabilă. Acul hipodermic se va atașa la seringă imediat înainte de administrare și se va regla volumul soluției la 15 ml dacă se administrează doza de 1200 mg/600 mg de Phesgo sau la 10 ml în cazul administrării dozei de 600 mg/600 mg de Phesgo.

Phesgo este destinat pentru utilizare unică. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale .

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 21 Decembrie 2020

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricanților substanțelor biologice active

*Pertuzumab*

Genentech, Inc.  
1000 New Horizons Way  
Vacaville, CA 95688-9431  
Statele Unite ale Americii

*Trastuzumab*

Roche Diagnostics GmbH  
Nonnenwald 2  
82377 Penzberg  
Germania

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
D-79639 Grenzach-Whylen  
Germania

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul Caracteristicilor Produsului, pct. 4.2).

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.



## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Phesgo 600 mg/600 mg soluție injectabilă

pertuzumab/trastuzumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Un flacon conține pertuzumab 600 mg și trastuzumab 600 mg în 10 ml soluție.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Vorhialuronidază alfa

L-histidină

Clorhidrat de L-histidină monohidrat

$\alpha$ ,  $\alpha$ - trehaloză dihidrat

Zahăr

L-metionină

Polisorbat 20

Apă pentru preparate injectabile

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

soluție injectabilă

600 mg/600 mg în 10 ml

1 flacon

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Numai pentru administrare subcutanată

A nu se agita

A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider

A nu se congela

A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1497/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare pentru neincluderea informației în Braille acceptată.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA DE FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Phesgo 600 mg/600 mg soluție injectabilă

pertuzumab/trastuzumab

Numai pentru administrare subcutanată

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

Numai pentru administrare subcutanată

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

600 mg/600 mg în 10 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

### **CUTIE**

#### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Phesgo 1200 mg/600 mg soluție injectabilă

pertuzumab/trastuzumab

#### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Un flacon conține pertuzumab 1200 mg și trastuzumab 600 mg în 15 ml soluție.

#### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Vorhialuronidază alfa

L-histidină

Clorhidrat de L-histidină monohidrat

$\alpha$ ,  $\alpha$ - trehaloză dihidrat

Zahăr

L-metionină

Polisorbat 20

Apă pentru preparate injectabile

#### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

soluție injectabilă

1200 mg/600 mg în 15 ml

1 flacon

#### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Numai pentru administrare subcutanată.

A nu se agita.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

#### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

#### **7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**



**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1497/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare pentru neincluderea informației în Braille acceptată.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA DE FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Phesgo 1200 mg/600 mg soluție injectabilă  
pertuzumab/trastuzumab  
Numai pentru administrare subcutanată

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

Numai pentru administrare subcutanată

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

1200 mg/600 mg în 15 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### **Phesgo 600 mg/600 mg soluție injectabilă** **Phesgo 1200 mg/600 mg soluție injectabilă** pertuzumab/trastuzumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Phesgo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Phesgo
3. Cum vi se administrează Phesgo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Phesgo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Phesgo și pentru ce se utilizează**

Phesgo este un medicament pentru cancer, care conține două substanțe active: pertuzumab and trastuzumab.

- Pertuzumab și trastuzumab sunt „anticorpi monoclonali”. Ei sunt concepuți pentru a se atașa de structura țintă specifică de pe suprafața celulelor, denumită “receptorul 2 al factorului de creștere epidermal uman” (HER2).
- HER2 este prezent în cantități mari pe suprafața unor celule canceroase și stimulează creșterea lor.
- Prin atașarea de HER2 prezent pe celulele canceroase, pertuzumab și trastuzumab pot încetini creșterea acestor celule sau le pot distruge.

Phesgo este disponibil în două concentrații diferite. Vezi pct. 6 pentru mai multe informații.

Phesgo este utilizat în tratarea pacienților adulți cu cancer de sân, care a fost identificat ca fiind de formă “HER2-pozitiv” – medicul dumneavoastră vă va face teste pentru a stabili aceasta. Se poate utiliza atunci când:

- cancerul s-a răspândit în alte părți ale corpului, de exemplu în plămâni sau ficat (a metastazat) sau cancerul a revenit la nivelul sânului și în zona din jurul sânului, dar nu poate fi operat și nu a fost anterior tratat cu medicamente împotriva cancerului (chimioterapie) sau au fost administrate alte medicamente concepute pentru a se atașa la HER2.
- cancerul nu s-a răspândit în alte părți ale corpului și tratamentul urmează a fi administrat înainte de intervenția chirurgicală (tratament neoadjuvant) sau după intervenția chirurgicală (tratament adjuvant).

Ca parte a schemei de tratament cu Phesgo, vi se vor administra și medicamente sub denumirea de chimioterapie. Informațiile despre aceste medicamente sunt descrise în prospectele separate ale

acestora. Cereți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale informații referitoare la aceste medicamente.

## **2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Phesgo**

### **Nu utilizați Phesgo:**

- Dacă sunteți alergic la pertuzumab, trastuzumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct 6).

Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală înainte să vi se administreze Phesgo.

### **Atenționări și precauții**

#### Probleme ale inimii

Tratamentul cu Phesgo vă poate afecta inima. Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau cu asistenta medicală înainte să vi se administreze Phesgo:

- dacă ați avut vreodată probleme cu inima (precum insuficiență cardiacă, tratament pentru bătăi neregulate grave ale inimii, tensiune arterială mare necontrolată, infarct miocardic recent). Medicul dumneavoastră vă va efectua teste pentru a verifica dacă inima dumneavoastră funcționează normal înainte și în timpul tratamentului cu Phesgo.
- dacă ați avut vreodată probleme cu inima pe durata tratamentului anterior cu un medicament care conține trastuzumab.
- dacă vi s-a administrat vreodată un medicament pentru chimioterapie din clasa de medicamente anticanceroase denumită antraciline, cum este doxorubicina sau epirubicina – aceste medicamente pot afecta mușchiul inimii și pot crește riscul de apariție a problemelor la nivelul inimii în timpul tratamentului cu Phesgo.
- vi s-a administrat vreodată radioterapie în zona pieptului, deoarece aceasta vă poate crește riscul de apariție a problemelor de inimă.

Dacă oricare dintre atenționările de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală înainte de a vi se administra Phesgo. Pentru mai multe detalii referitoare la semnele care indică probleme la nivelul inimii, vezi pct. 4 "Reacții adverse grave".

#### Reacțiile legate de injecție

Se poate întâmpla să apară reacții legate de injecție. Acestea sunt reacții alergice și pot fi severe.

Dacă aveți vreo reacție adversă gravă, medicul dumneavoastră vă poate întrerupe tratamentul cu Phesgo. Pentru mai multe detalii referitoare la reacțiile adverse legate de injecție care pot apărea în timpul injecțiilor și ulterior, vezi pct. 4 "Reacții adverse grave".

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor monitoriza pentru eventualitatea în care apar reacții adverse pe durata perfuziei și timp de:

- 30 minute după prima injecție cu Phesgo.
- 15 minute după injecțiile următoare cu Phesgo.

Dacă manifestați vreo reacție adversă gravă, medicul dumneavoastră vă poate opri tratamentul cu Phesgo.

#### Număr scăzut de celule albe în sânge și febră (Neutropenie febrilă)

Atunci când Phesgo se administrează împreună cu medicamente chimioterapice, numărul celulelor albe din sânge poate scădea și poate apărea febra. Dacă aveți o inflamație a tractului digestiv (de exemplu, stomatită sau diaree) puteți fi mai predispus să prezentați această reacție adversă. Dacă febra

persistă mai multe zile, acesta poate fi un semn al agravării stării dumneavoastră de sănătate și trebuie să îl contactați pe medicul dumneavoastră.

### Diaree

Tratamentul cu Phesgo poate determina apariția diareei severe. Pacienții cu vârsta peste 65 ani prezintă un risc mai mare de apariție a diareei, comparativ cu pacienții cu vârsta mai mică de 65 ani. Dacă prezentați diaree severă în timp ce vi se administrează tratamentul pentru cancer, este posibil ca medicul dumneavoastră să înceapă să vă administreze medicamente pentru controlul diareei. Medicul dumneavoastră poate să vă oprească tratamentul cu Phesgo, până când diareea este sub control.

### **Copii și adolescenți**

Phesgo nu trebuie administrat la pacienții cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu există informații cu privire la modul în care acționează la această categorie de vârstă.

### **Utilizarea la pacienții vârstnici cu vârsta peste 65 ani**

Pacienții cu vârsta peste 65 ani sunt mai predispuși să prezinte reacții adverse cum ar fi poftă de mâncare scăzută, scădere a numărului de celule roșii din sânge, scăderea în greutate, oboseală, pierdere sau modificare a gustului, slăbiciuni, amorteți, senzație de furnicături sau înțepături, în special la nivelul picioarelor și gambelor, precum și diaree, comparativ cu pacienții cu vârsta mai mică de 65 ani.

### **Phesgo împreună cu alte medicamente**

Spuneți-i medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

### **Sarcina, alăptarea și contracepția**

Înainte de începerea tratamentului, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă sunteți gravidă sau alăptați, sau dacă credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Ei vor discuta cu dumneavoastră beneficiile și riscurile pentru dumneavoastră și copilul dumneavoastră, dacă urmați tratament cu Phesgo în timp ce sunteți gravidă.

- Spuneți medicului dumneavoastră imediat, dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Phesgo sau în următoarele 7 luni după întreruperea tratamentului. Phesgo poate afecta copilul nenăscut. Trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Phesgo și timp de 7 luni după întreruperea tratamentului.
- Întrebați-l pe medicul dumneavoastră dacă puteți alăpta în timpul sau după terminarea tratamentului cu Phesgo.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Phesgo vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă pe durata tratamentului aveți simptome precum amețeli, frisoane, febră sau orice reacții alergice sau legate de injecție, așa cum sunt descrise la pct. 4, nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje decât după ce aceste simptome au dispărut.

### **Phesgo conține sodiu**

Phesgo conține sodiu mai puțin de 1 mmol per doză (23 mg), adică practic “nu conține sodiu”.

### 3. Cum vi se administrează Phesgo

Phesgo vă va fi administrat de către un medic sau o asistentă medicală într-un spital sau o clinică, sub formă de injecție sub piele (injecție subcutanată).

- Injecțiile se vor administra o dată la interval de trei săptămâni.
- Injecția vi se va administra prima dată într-o coapsă și ulterior în cealaltă. Injecțiile vi se vor administra în continuare alternativ, când într-o coapsă, când în cealaltă.
- Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală se va asigura că, fiecare nouă injecție se administrează într-un loc nou (la cel puțin 2,5 cm distanță de locul de injectare anterior), și în zone în care pielea nu este înroșită, cu vânătăi, sensibilă sau întărită.
- Trebuie utilizate locuri diferite de administrare a injecției pentru alte medicamente.

#### Începutul tratamentului (doza de încărcare)

- Phesgo 1200 mg/600 mg vi se va administra sub piele în decursul a 8 minute. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vor verifica să nu aveți reacții adverse pe durata injecției și timp de 30 de minute după administrare.
- Vi se va administra, de asemenea, un medicament pentru chimioterapie

**Injecțiile ulterioare (doze de întreținere)**, care vi se vor administra dacă prima injecție nu a determinat reacții adverse grave:

- Phesgo 600 mg/600 mg vi se va administra sub piele în decursul a 5 minute. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vor verifica să nu aveți reacții adverse pe durata injecției și timp de 15 de minute după administrare.
- Vi se va administra și un alt medicament pentru chimioterapie, după cum v-a prescris medicul.
- Numărul injecțiilor care vi se vor administra depinde de:
  - modul în care răspundeți la tratament
  - dacă tratamentul vi se administrează înainte de sau după intervenția chirurgicală sau pentru boala care s-a răspândit în organism.

Pentru informații suplimentare referitoare la doza de încărcare și doza de întreținere, vezi pct. 6. Pentru informații suplimentare cu privire la dozele de chimioterapie (care pot, de asemenea, provoca reacții adverse), vă rugăm să citiți prospectele pentru aceste medicamente. Dacă aveți întrebări cu privire la acestea, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

#### Dacă uitați să utilizați Phesgo

Dacă omiteți să vă prezentați la programarea pentru a vi se administra Phesgo, faceți o altă programare cât mai curând posibil. În funcție de perioada care a trecut între cele două vizite, medicul dumneavoastră va decide ce doză de Phesgo vi se va administra.

#### Dacă încetați să utilizați Phesgo

Nu întrerupeți tratamentul cu acest medicament fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră. Este important să vi se administreze toate injecțiile la momentul stabilit, la interval de trei săptămâni. Acest lucru ajută medicamentul să acționeze optim.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.



## Reacții adverse grave

**Spuneți unui medic sau unei asistente medicale imediat, dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:**

- **Probleme la nivelul inimii:** bătaii ale inimii mai lente sau mai rapide decât în mod obișnuit sau palpitații și simptome care pot include tuse, dificultăți la respirație și umflături (retenție de lichide) la nivelul picioarelor sau brațelor.
- **Reacții cauzate de injecție:** acestea pot fi ușoare sau mai severe și pot include greață, febră, frisoane, stare de oboseală, dureri de cap, pierdere a poftei de mâncare, dureri la nivelul articulațiilor și mușchilor și bufeuri.
- **Diaree:** aceasta poate fi ușoară sau moderată, dar poate fi foarte severă sau persistentă, cu 7 sau mai multe scaune pe zi.
- **Scăderea numărului de celule albe din sânge,** evidențiată printr-un test de sânge. Aceasta poate fi însoțită sau nu de febră.
- **Reacții alergice:** umflare a feței și gâtului, cu dificultate la respirație, care pot semnala o reacție alergică gravă
- **Sindrom de liză tumorală** (o afecțiune care apare atunci când celulele canceroase sunt distruse rapid). Simptomele pot include:
  - probleme la nivelul rinichilor - semnele includ slăbiciune, dificultăți la respirație, oboseală și stare de confuzie,
  - probleme la nivelul inimii - semnele includ palpitații sau bătaii ale inimii mai rapide sau mai lente,
  - convulsii, vărsături sau diaree și senzație de furnicături la nivelul gurii, mâinilor sau picioarelor.

Spuneți unui medic sau unei asistente medicale imediat, dacă observați oricare dintre reacțiile adverse de mai sus.

## Alte reacții adverse includ:

**Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):**

- Cădere a părului
- Erupecii trecătoare pe piele
- Inflamație la nivelul tractului digestiv (de exemplu, stomatită)
- Scădere a numărului de celule roșii din sânge, evidențiată printr-un test de sânge
- Slăbiciune musculară
- Constipație
- Pierdere sau modificare a gustului
- Incapacitate de a adormi
- Slăbiciune, amorțeală, senzație de furnicături sau înțepături, în special la nivelul picioarelor și gambelor
- Sângerări nazale
- Senzație de arsură gastrică
- Piele uscată, cu mâncărimi sau cu aspect de acnee
- Durere la locul de injectare, înroșire (eritem) sau învinețire a locului de injectare
- Afecțiuni la nivelul unghiilor, precum modificări de aspect sub formă de dungii albe sau întunecate sau schimbare a culorii unghiilor
- Durere în gât, nas roșu, inflammat sau care curge, simptome asemănătoare gripei și febră, care pot determina infecție a urechii, nasului sau gâtului
- Lăcrimare excesivă
- Dureri la nivelul corpului, brațelor, picioarelor și abdomenului

### **Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):**

- O senzație de amorțeală, înțepături sau furnicături la nivelul mâinilor
  - Durere ascuțită care dă senzația de înjunghiere, durere care pulsează, cu senzații de înghețare sau arsură
  - Senzație de durere cauzată de ceva ce nu ar trebui să fie dureros, cum ar fi o atingere ușoară
  - Scădere a capacității de a simți modificările de temperatură
  - Pierdere a echilibrului sau coordonării
  - Inflamație a patului unghial, la locul de îmbinare a unghiei cu pielea
- Afecțiuni în care partea stângă a inimii nu funcționează normal, însoțită sau nu de simptome

### **Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):**

- Simptome la nivelul pieptului, cum este tusea uscată sau lipsa de aer (posibile semne de “boală pulmonară interstițială”, o afecțiune care implică deteriorarea țesuturilor din jurul sacilor cu aer din plămâni)
- Lichid în plămâni, producând dificultăți la respirație

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Dacă aveți oricare dintre simptomele de mai sus după ce tratamentul cu Phesgo s-a terminat, trebuie să vă prezentați imediat la medic și să-i spuneți că ați fost tratat anterior cu Phesgo.

Unele dintre reacțiile adverse care vă apar pot fi cauzate de cancerul de sân. Dacă în același timp cu Phesgo vi se administrează chimioterapie, unele reacții adverse pot fi cauzate și de aceste medicamente.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Phesgo**

Phesgo va fi păstrat de către profesioniștii din domeniul sănătății în spitale sau clinici. Vor fi respectate următoarele condiții de păstrare:

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2°C - 8°C).
- A nu se congela.
- A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.
- După deschiderea flaconului, soluția trebuie utilizată imediat. Nu utilizați acest medicament dacă observați că lichidul conține particule sau nu are culoarea adecvată (vezi pct. 6).
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Phesgo

Substanțele active sunt pertuzumab și trastuzumab.

- **Doza de întreținere:** Un flacon cu 10 ml soluție conține 600 mg de pertuzumab și 600 mg de trastuzumab. Fiecare ml conține 60 mg de pertuzumab și 60 mg de trastuzumab.
- **Doza de încărcare:** Un flacon cu 15 ml soluție conține 1200 mg de pertuzumab și 600 mg de trastuzumab. Fiecare ml conține 80 mg de pertuzumab și 40 mg de trastuzumab.

Celelalte componente sunt: vorhialuronidază alfa, L-histidină, clorhidrat de L-histidină monohidrat,  $\alpha,\alpha$ -trehaloză dihidrat, zahăr, L-metionină, polisorbitat 20 și apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 2 “Phesgo conține sodiu”)

### Cum arată Phesgo și conținutul ambalajului

Phesgo este o soluție injectabilă. Este o soluție limpede până la opalescentă, incoloră până la ușor maronie, furnizată în flacon din sticlă. Fiecare ambalaj conține un flacon cu 10 ml sau 15 ml soluție.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

### Fabricantul

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Lietuva**

UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2546799

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Magyarország**

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

#### **Malta**

(See Ireland)

#### **Nederland**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: +385 1 4722 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Acest prospect a fost revizuit în <{luna AAAA}>.**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.