

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

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

1. NAZIV LIJEKA

Phesgo 600 mg/600 mg otopina za injekciju

Phesgo 1200 mg/600 mg otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Phesgo 600 mg/600 mg otopina za injekciju

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

Jedan ml otopine sadrži 60 mg pertuzumaba i 60 mg trastuzumaba.

Phesgo 1.200 mg/600 mg otopina za injekciju

Jedna bočica sa 15 ml otopine sadrži 1.200 mg pertuzumaba i 600 mg trastuzumaba.

Jedan ml otopine sadrži 80 mg pertuzumaba i 40 mg trastuzumaba.

Pertuzumab i trastuzumab su humanizirana imunoglobulinska (Ig)G1 monoklonska antitijela koja se proizvode u ćelijama sisara (ćelije jajnika kineskog hrčka) tehnologijom rekombinantne desoksiribonukleinske kiseline (DNA).

Za cjelovit popis pomoćnih supstanci vidjeti Dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra do opalescentna, bezbojna do svijetlosmeđa otopina čija pH vrijednost iznosi 5,2-5,8, a osmolarnost 270-370 mOsmol/kg za otopinu od 1.200 mg/600 mg, odnosno 275-375 mOsmol/kg za otopinu od 600 mg/600 mg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rani rak dojke

Phesgo je indiciran za primjenu u kombinaciji s hemioterapijom za:

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

Metastatski rak dojke

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

4.2 Doziranje i način primjene

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

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

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

Doziranje

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

Kako bi se osigurali tačni i ponovljivi rezultati testiranje se mora provesti u specijaliziranom laboratoriju u kojem se može osigurati validacija testnih postupaka. Za cjelovita uputstva o izvođenju testova i interpretaciji nalaza vidjeti uputstva priložene u pakovanju validiranih testova na HER2.

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

Tabela 1: Preporučeno doziranje i primjena lijeka Phesgo

	Doza (nezavisno o tjelesnoj masi)	Približno trajanje supkutane injekcije	Razdoblje posmatranja ^{ab}
Udarana doza	1.200 mg pertuzumaba/ 600 mg trastuzumaba	8 minuta	30 minuta
Doza održavanja (svake 3 sedmice)	600 mg pertuzumaba/ 600 mg trastuzumaba	5 minuta	15 minuta

^a Bolesnike treba posmatrati zbog mogućih reakcija na injekciju i reakcija preosjetljivosti

^b Razdoblje posmatranja treba početi nakon primjene lijeka Phesgo, a završiti prije primjene bilo koje hemioterapije koja slijedi.

Kod bolesnika koji primaju taksan Phesgo treba primijeniti prije taksana.

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

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

Metastatski rak dojke

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

Rani rak dojke

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

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

Odgodene ili propuštene doze

Ako vrijeme između dviju uzastopnih injekcija iznosi:

- manje od 6 sedmica, dozu održavanja lijeka Phesgo od 600 mg/600 mg treba primijeniti što je prije moguće. Nakon toga liječenje treba nastaviti prema rasporedu primjene svake 3 sedmice.
- 6 sedmica ili duže, treba ponovno primijeniti udarnu dozu lijeka Phesgo od 1.200 mg/600 mg, a nakon toga liječenje nastaviti dozom održavanja lijeka Phesgo od 600 mg/600 mg svake 3 sedmice.

Prilagođavanje doze

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

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

Za prilagođavanje doze docetaksela i drugih hemioterapija vidjeti odgovarajući sažetak karakteristika lijeka.

Prelazak s intravenske formulacije pertuzumaba i trastuzumaba na Phesgo

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

Disfunkcija lijeve komore

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

Bolesnici s metastatskim rakom dojke

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

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

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

Bolesnici s ranim rakom dojke

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

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

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

Posebne populacije

Osobe starije životne dobi

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

Za ocjenu sigurnosti lijeka kod bolesnika starije životne dobi vidjeti Dio 4.8.

Oštećenje bubrežne funkcije

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

Oštećenje jetrine funkcije

Sigurnost i djelotvornost lijeka Phesgo nisu se ispitivali kod bolesnika s oštećenjem jetrine funkcije. Nije vjerovatno da će tim bolesnicima biti potrebno prilagođavati doza lijeka Phesgo. Nema posebnih preporuka za prilagođavanje doze (vidjeti Dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

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

Injekcija se smije primjenjivati samo u bedro i to naizmjenice u lijevo, pa u desno. Sljedeću injekciju treba primijeniti najmanje 2,5 cm od mjesta primjene prethodne injekcije i to u zdravu kožu, a nikada u područja na kojima je koža crvena, prekrivena modricama, osjetljiva na dodir ili tvrda. Doza se ne smije podijeliti u dvije štrcaljke, niti na dva mjesta injiciranja. Tokom liječenja lijekom Phesgo poželjno je druge lijekove za supkutanu primjenu injicirati na drugim mjestima.

Udarne doze primjenjuje se tokom 8 minuta, a doza održavanja tokom 5 minuta.

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

Reakcije na injekciju

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

Reakcije preosjetljivosti/anafilaksija

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

Za uputstva za upotrebu i rukovanje lijekom prije primjene vidjeti Dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivne supstance ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u Dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka se mora tačno zabilježiti (ili navesti) u kartonu bolesnika.

Disfunkcija lijeve komore (uključujući kongestivno zatajenje srca)

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

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

Phesgo nije ispitivan kod bolesnika koji su prije početka liječenja imali LVEF < 55% (rani rak dojke), odnosno < 50% (metastatski rak dojke), kongestivno zatajenje srca u anamnezi, stanja koja bi mogla narušiti funkciju lijeve komore, poput nekontrolirane hipertenzije, nedavnog infarkta miokarda, teške srčane aritmije koja zahtijeva liječenje ili prethodne kumulativne izloženosti antraciklinima > 360 mg/m² kod primjene doksurubicina ili njegovog ekvivalenta. Nadalje, pertuzumab u kombinaciji s trastuzumabom i hemioterapijom nije se ispitivao kod bolesnika kod kojih je tokom prethodnog adjuvantnog liječenja trastuzumabom došlo do smanjenja LVEF-a na vrijednost < 50%.

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

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

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

Reakcije na injekciju/reakcije na infuziju

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

Reakcije preosjetljivosti/anafilaksija

Bolesnici se moraju pomno nadzirati zbog moguće pojave reakcija preosjetljivosti. Kod primjene pertuzumaba u kombinaciji s trastuzumabom i hemioterapijom primijećene su teške reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju i događaje sa smrtnim ishodom (vidjeti Dio 4.8). Većina anafilaktičkih reakcija javila se tokom prvih 6-8 ciklusa liječenja kod primjene pertuzumaba i trastuzumaba u kombinaciji s hemioterapijom. Lijekovi za liječenje takvih reakcija, kao i oprema za hitne slučajeve, moraju biti odmah dostupni. Liječenje lijekom Phesgo mora se trajno obustaviti u slučaju reakcija preosjetljivosti 4. stepena prema NCI-CTCAE klasifikaciji (anafilaksija), bronhospazma

ili sindroma akutnog respiratornog distresa (vidjeti dio 4.2). Phesgo je kontraindiciran kod bolesnika s poznatom preosjetljivošću na pertuzumab, trastuzumab ili bilo koju od pomoćnih supstanci (vidjeti Dio 4.3).

Febrilna neutropenija

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

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

Proliv

Phesgo može izazvati težak proliv. Proliv se najčešće javlja tokom istovremene primjene s taksanom. Rizik od proliva veći je kod starijih (> 65 godina) nego kod mlađih bolesnika (< 65 godina). Proliv treba liječiti u skladu sa standardnom praksom i smjernicama. Treba razmotriti ranu intervenciju primjenom loperamida i nadomještanjem tekućine i elektrolita, posebno kod bolesnika starije životne dobi i u slučaju teškog ili dugotrajnog proliva. Ako se bolesnikovo stanje ne poboljša, treba razmotriti privremeni prekid liječenja lijekom Phesgo. Kad se proliv stavi pod kontrolu, liječenje lijekom Phesgo može se ponovno početi.

Plućne nuspojave

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

Pomoćne supstance

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija s drugim lijekovima.

Pertuzumab

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

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

Trastuzumab

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

Učinak trastuzumaba na farmakokinetiku drugih antineoplastika

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

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

kod primjene u kombinaciji s trastuzumabom koncentracije samog kapecitabina bile su povećane, a njegov poluživot produžen. Podaci su pokazali i da istovremena primjena kapecitabina, odnosno kapecitabina i trastuzumaba nije utjecala na farmakokinetiku cisplatina.

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

Učinak antineoplastika na farmakokinetiku trastuzumaba

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

Poređenje podataka o farmakokinetici trastuzumaba iz ispitivanja M77004, u kojem su žene s HER2 pozitivnim metastatskim rakom dojke bile istovremeno liječene trastuzumabom, paklitakselom i doksorubicinom, s podacima o farmakokinetici trastuzumaba iz ispitivanja u kojima se on primjenjivao u monoterapiji (H0649g) ili u kombinaciji s antraciklinom plus ciklofosfamidom ili paklitakselom (ispitivanje H0648g), pokazalo je da doksorubicin i paklitaksel nisu utjecali na farmakokinetiku trastuzumaba.

Farmakokinetički podaci iz ispitivanja H4613g/GO01305 pokazali su da karboplatin nije utjecao na farmakokinetiku trastuzumaba.

Istovremena primjena anastrozola naizgled nije utjecala na farmakokinetiku trastuzumaba.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija

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

Trudnoća

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

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

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

Dojenje

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

Plodnost

Pertuzumab

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

Trastuzumab

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

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

Sigurnosni profil lijeka Phesgo sveukupno je odgovarao poznatom sigurnosnom profilu intravenske formulacije pertuzumaba u kombinaciji s trastuzumabom, uz reakciju na mjestu injiciranja kao dodatnu nuspojavu (14,9% naspram 0,4%).

Tabelarni prikaz nuspojava

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

U Tabeli 2 prikazane su nuspojave prijavljene kod primjene pertuzumaba u kombinaciji s trastuzumabom i hemioterapijom u pivotalnim kliničkim ispitivanjima navedenim u nastavku (n=3834) i nakon stavljanja lijeka u promet.

- CLEOPATRA - ispitivanje u kojem se pertuzumab primjenjivao u kombinaciji s trastuzumabom i docetakselom kod bolesnika s metastatskim rakom dojke (n=453)
- NEOSPHERE (n=309) i TRYPHAENA (n=218) - ispitivanja u kojima se pertuzumab primjenjivao u kombinaciji s trastuzumabom i hemioterapijom za neoadjuvantno liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim, upalnim ili ranim rakom dojke
- APHINITY - ispitivanje u kojem se pertuzumab primjenjivao u kombinaciji s trastuzumabom i hemioterapijom (utemeljenom na antraciklinu ili nekom drugom lijeku) koja je sadržavala taksan za adjuvantno liječenje bolesnika s ranim rakom dojke (n=2.364)
- FEDERICA - ispitivanje u kojem su se Phesgo (n=243) ili intravenske formulacije pertuzumaba i trastuzumaba (n=247) primjenjivali u kombinaciji s hemioterapijom kod bolesnika s ranim rakom dojke.

Budući da se pertuzumab primjenjuje u kombinaciji s trastuzumabom i hemioterapijom teško je odrediti uzročnu vezu između pojedine nuspojave i određenog lijeka.

Nuspojave u nastavku navedene su prema MedDRA organskim sistemima i kategorijama učestalosti:

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

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

Tabela 2 Sažetak nuspojava lijeka kod bolesnika liječenih pertuzumabom i trastuzumabom u pivotalnim kliničkim ispitivanjima[^] i onih prijavljenih nakon stavljanja lijeka u promet[†]

Organski sistem	<i>Vrlo često</i>	<i>Često</i>	<i>Manje često</i>	<i>Rijetko</i>
Infekcije i infestacije	nazofaringitis	paronihija infekcija gornjih dišnih puteva		
Poremećaji krvi i limfnog sistema	febrilna neutropenija* neutropenija leukopenija anemija			
Poremećaji imunološkog sistema	reakcija na infuziju ^{°°} ,*	preosjetljivost [°] ,* preosjetljivost na lijek [°] ,*	anafilaktička reakcija [°] ,*	sindrom otpuštanja citokina ^{°°}
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjen apetit			sindrom tumorske lize†
Psihijatrijski poremećaji	nesanica			
Poremećaji nervnog sistema	periferna neuropatija glavobolja disgeuzija periferna senzorna neuropatija omaglica parestezija			
Poremećaji oka	pojačano suzenje			
Srčani poremećaji		disfunkcija lijeve komore**	kongestivno zatajenje srca**	
Krvožilni poremećaji	navale vrućine			
Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja	kašalj epistaksa dispneja		intersticijska bolest pluća pleuralni izliv	

Organski sistem	<i>Vrlo često</i>	<i>Često</i>	<i>Manje često</i>	<i>Rijetko</i>
Poremećaji probavnog sistema	proliv povraćanje stomatitis mučnina konstipacija dispepsija bol u abdomenu			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija osip poremećaj noktiju pruritus suha koža			
Poremećaji mišićno-kostnog sistema i vezivnog tkiva	mialgija artralgija bol u ekstremitetu			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	upala sluznice periferni edem pireksija umor astenija bol na mjestu injiciranja ^{°°°}	drhtavica bol edem		

[^] Tabela 2 prikazuje objedinjene podatke prikupljene tokom cjelokupnog razdoblja liječenja u ispitivanju CLEOPATRA (završni datum prikupljanja podataka: 11. februar 2014; medijana broja ciklusa liječenja pertuzumabom bila je 24), tokom razdoblja neoadjuvantnog liječenja u ispitivanjima NEOSPHERE (medijana broja ciklusa liječenja pertuzumabom bila je 4 u svim liječenim skupinama) i TRYPHAENA (medijana broja ciklusa liječenja pertuzumabom bila je 3-6 u svim liječenim skupinama), tokom razdoblja liječenja u ispitivanju APHINITY (medijana broja ciklusa liječenja pertuzumabom bila je 18) i tokom razdoblja liječenja u ispitivanju FEDERICA (medijana broja ciklusa liječenja lijekom Phesgo bila je 7).

* Prijavljene su nuspojave sa smrtnim ishodom.

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

[°] Reakcija preosjetljivosti/anafilaktička reakcija temelji se na skupu pojmova.

°° Reakcija na injekciju obuhvaća niz različitih pojmova unutar određenog razdoblja, a definira se kao bilo koji sistemski događaj prijavljen kao preosjetljivost, anafilaktička reakcija, akutna reakcija na infuziju ili sindrom otpuštanja citokina koji nastupi tokom infuzije ili unutar 24 sata nakon infuzije.

°°° Opaženo samo kod primjene lijeka Phesgo (povezano sa supkutanom primjenom).

† Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet.

Opis odabranih nuspojava

Disfunkcija lijeve komore

Phesgo u kombinaciji s hemioterapijom

U pivotalnom ispitivanju FEDERICA incidencija simptomatskog zatajenja srca (NYHA stepena III ili IV), uz smanjenje LVEF-a za najmanje 10 procentnih bodova u odnosu na početnu vrijednost i na vrijednost < 50% iznosila je 1,2% kod bolesnika liječenih lijekom Phesgo te 0,8% kod onih koji su primali intravenske formulacije pertuzumaba i trastuzumaba. Među bolesnicima sa simptomatskim zatajenjem srca nijedan se bolesnik liječen lijekom Phesgo nije oporavio do završnog datuma prikupljanja podataka, a jedan je bolesnik prekinuo liječenje lijekom Phesgo zbog simptomatskog zatajenja srca. Asimptomatsko ili blago simptomatsko (NYHA stepena II) smanjenje LVEF-a za najmanje 10 procentnih bodova u odnosu na početnu vrijednost i na vrijednost < 50% (potvrđeno dodatnim mjerenjem) prijavljeno je kod 0,8% bolesnika liječenih lijekom Phesgo te 4% onih koji su primali intravenske formulacije pertuzumaba i trastuzumaba, pri čemu se jedan bolesnik liječen lijekom Phesgo oporavio do završnog datuma prikupljanja podataka, a dva skod bolesnika prekinula liječenje lijekom Phesgo (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Intravenska formulacija pertuzumaba u kombinaciji s trastuzumabom i hemioterapijom

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

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

U ispitivanju neoadjuvantnog liječenja TRYPHAENA, incidencija disfunkcije lijeve komore (tokom cjelokupnog razdoblja liječenja) iznosila je 8,3% u skupini liječenoj pertuzumabom plus trastuzumabom i FEC-om (5-fluorouracil, epirubicin, ciklofosamid), a zatim pertuzumabom plus trastuzumabom i docetakselom, 9,3% u skupini liječenoj pertuzumabom plus trastuzumabom i docetakselom nakon FEC-a te 6,6% u skupini liječenoj pertuzumabom u kombinaciji s TCH-om (docetaksel, karboplatin i trastuzumab). Incidencija simptomatske disfunkcije lijeve komore (kongestivnog zatajenja srca) iznosila je 1,3% u skupini liječenoj pertuzumabom plus trastuzumabom i

docetakselom nakon FEC-a (ne uključuje bolesnika kod kojeg je simptomatska disfunkcija lijeve komore nastupila tokom liječenja FEC-om prije nego što je primio pertuzumab plus trastuzumab i docetaksel) te također 1,3% u skupini liječenoj pertuzumabom u kombinaciji s TCH-om. Simptomatska disfunkcija lijeve komore nije nastupila ni kod jednog bolesnika liječenog pertuzumabom plus trastuzumabom i FEC-om, a zatim pertuzumabom plus trastuzumabom i docetakselom.

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

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

Reakcije na injekciju/infuziju

Phesgo u kombinaciji s hemioterapijom

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

Reakcije na injekciju prijavljene su kod 0,8% bolesnika liječenih lijekom Phesgo, dok su reakcije na infuziju prijavljene kod 10,7% bolesnika liječenih intravenskim formulacijama pertuzumaba i trastuzumaba. Većina sistemskih reakcija na injekciju/infuziju opaženih kod primjene lijeka Phesgo ili intravenskih formulacija pertuzumaba i trastuzumaba bile su drhtavica, pireksija ili povraćanje.

Reakcije na mjestu injiciranja koje su se definirale kao bilo kakve lokalne reakcije prijavljene unutar 24 sata nakon primjene lijeka Phesgo prijavljene su kod 14,9% bolesnika liječenih lijekom Phesgo i sve su bile 1. ili 2. stepena težine. Većinu lokalnih reakcija na mjestu injiciranja opaženih kod primjene lijeka Phesgo činile su ili bol na mjestu injiciranja ili eritem na mjestu injiciranja.

Intravenska formulacija pertuzumaba u kombinaciji s trastuzumabom i hemioterapijom

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

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

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

Reakcije preosjetljivosti/anafilaksija

Phesgo u kombinaciji s hemioterapijom

U pivotalnom ispitivanju FEDERICA ukupna učestalost prijavljenih događaja preosjetljivosti/anafilaksije povezanih s terapijom koja ciljano djeluje na HER2 iznosila je 1,6% kod bolesnika koji su primali Phesgo te 1,2% kod onih liječenih intravenskom formulacijom pertuzumaba, pri čemu nijedna reakcija nije bila 3. i 4. stepena prema NCI-CTCAE klasifikaciji (verzija 4.0). Kod jednog je bolesnika zabilježena preosjetljivost/anafilaksija tokom ili neposredno nakon primjene lijeka Phesgo u prvom ciklusu koja je dovela do prekida liječenja (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Intravenska formulacija pertuzumaba u kombinaciji s trastuzumabom i hemioterapijom

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

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

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

Febrilna neutropenija

Phesgo u kombinaciji s hemioterapijom

U pivotalnom ispitivanju FEDERICA febrilna neutropenija javila se kod 6,5% bolesnika liječenih lijekom Phesgo te 5,6% onih koji su primali intravenske formulacije pertuzumaba i trastuzumaba.

Kao i u pivotalnim ispitivanjima intravenskih formulacija pertuzumaba i trastuzumaba u kojima je incidencija febrilne neutropenije bila viša kod bolesnika azijskog porijekla koji su primali tu terapiju (13,0%), incidencija febrilne neutropenije također je bila viša kod bolesnika azijskog porijekla koji su primali Phesgo (13,7%).

Intravenska formulacija pertuzumaba u kombinaciji s trastuzumabom i hemioterapijom

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

U ispitivanju NEOSPHERE febrilna neutropenija javila se kod 8,4% bolesnika neoadjuvantno liječenih pertuzumabom, trastuzumabom i docetakselom u poređenju sa 7,5% onih liječenih trastuzumabom i docetakselom. U ispitivanju TRYPHAENA febrilna neutropenija nastupila je kod 17,1% bolesnika neoadjuvantno liječenih pertuzumabom + TCH-om te kod 9,3% onih neoadjuvantno liječenih pertuzumabom, trastuzumabom i docetakselom nakon FEC-a. U ispitivanju TRYPHAENA incidencija febrilne neutropenije bila je viša kod bolesnika koji su primili šest ciklusa pertuzumaba nego kod onih koji su primili tri ciklusa tog lijeka, neovisno o primijenjenoj hemioterapiji. Kao i u ispitivanju CLEOPATRA, u oba je ispitivanja neoadjuvantnog liječenja opažena viša incidencija neutropenije i febrilne neutropenije među bolesnicima azijskog porijekla u poređenju s ostalim bolesnicima. U ispitivanju NEOSPHERE febrilna neutropenija javila se kod 8,3% bolesnika azijskog porijekla neoadjuvantno liječenih pertuzumabom, trastuzumabom i docetakselom u poređenju s 4,0% bolesnika azijskog porijekla neoadjuvantno liječenih trastuzumabom i docetakselom.

U ispitivanju APHINITY febrilna neutropenija javila se kod 12,1% bolesnika liječenih pertuzumabom te 11,1% onih koji su primali placebo. Kao i u ispitivanjima CLEOPATRA, TRYPHAENA i NEOSPHERE, viša incidencija febrilne neutropenije kod bolesnika azijskog porijekla liječenih pertuzumabom nego

kod bolesnika drugih rasa zabilježena je i u ispitivanju APHINITY (15,9% bolesnika liječenih pertuzumabom i 9,9% bolesnika koji su primali placebo).

Proliv

Phesgo u kombinaciji s hemioterapijom

U pivotalnom ispitivanju FEDERICA proliv se javio kod 61,7% bolesnika liječenih lijekom Phesgo te kod 59,1% onih koji su primali intravenske formulacije pertuzumaba i trastuzumaba. Proliv ≥ 3 . stepena prijavljen je kod 7,3% bolesnika koji su primali Phesgo te kod 5,2% onih liječenih intravenskim formulacijama pertuzumaba i trastuzumaba. Većina prijavljenih događaja bila je 1. ili 2. stepena težine. Najviša incidencija proliva (bilo kojeg stepena) prijavljena je tokom razdoblja primjene ciljane terapije i hemioterapije taksanom (57,7% bolesnika koji su primali Phesgo i 53,6% onih liječenih intravenskim formulacijama pertuzumaba i trastuzumaba) (vidjeti Dio 4.4).

Intravenska formulacija pertuzumaba u kombinaciji s trastuzumabom i hemioterapijom

U pivotalnom ispitivanju CLEOPATRA kod metastatskog raka dojke proliv se javio kod 68,4% bolesnika liječenih pertuzumabom te 48,7% onih koji su primali placebo (vidjeti Dio 4.4). Većina događaja bila je blage do umjerene težine, a javila se tokom prvih nekoliko ciklusa liječenja. Incidencija proliva 3. i 4. stepena prema NCI-CTCAE klasifikaciji iznosila je 9,3% kod bolesnika liječenih pertuzumabom i 5,1% kod onih koji su primali placebo. Medijana trajanja najduže epizode iznosila je 18 dana kod bolesnika liječenih pertuzumabom te 8 dana kod onih koji su primali placebo. Kod slučajeva proliva zabilježen je dobar odgovor na proaktivno liječenje antidijaroičima.

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

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

Osip

Phesgo u kombinaciji s hemioterapijom

U pivotalnom ispitivanju FEDERICA osip se javio kod 18,1% bolesnika liječenih lijekom Phesgo te 21,8% onih koji su primali intravenske formulacije pertuzumaba i trastuzumaba. Većina slučajeva osipa bila je 1. ili 2. stepena težine.

Intravenska formulacija pertuzumaba u kombinaciji s trastuzumabom i hemioterapijom

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

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

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

Odstupanja u laboratorijskim nalazima

Phesgo u kombinaciji s hemioterapijom

U pivotalnom ispitivanju FEDERICA incidencija neutropenije 3. i 4. stepena prema verziji 4 NCI-CTCAE klasifikacije bila je podjednaka u obje liječene skupine (14,5% bolesnika koji su primali Phesgo i 13,9% onih liječenih intravenskim formulacijama pertuzumaba i trastuzumaba).

Intravenska formulacija pertuzumaba u kombinaciji s trastuzumabom i hemioterapijom

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

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

U ispitivanju APHINITY incidencija neutropenije 3. i 4. stepena prema verziji 3 NCI-CTCAE klasifikacije iznosila je 40,6% kod bolesnika pertuzumabom, trastuzumabom i hemioterapijom te 39,1% kod bolesnika koji su primali placebo, trastuzumab i hemioterapiju, uključujući neutropeniju 4. stepena u 28,3%, odnosno 26,5% slučajeva.

Imunogenost

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

U ispitivanju FEDERICA incidencija razvoja antitijela na pertuzumab i trastuzumab tokom liječenja iznosila je 6,1% (15/245), odnosno 0,4% (1/245) kod bolesnika liječenih intravenskim formulacijama pertuzumaba i trastuzumaba. Među bolesnicima pozitivnima na antitijela na pertuzumab, neutralizirajuća antitijela na pertuzumab utvrđena su u dva bolesnika.

Incidencija antitijela na pertuzumab i trastuzumab utvrđenih u bilo kojoj vremenskoj tački (uključujući početne vrijednosti) iznosila je 10,3% (26/252) odnosno 1,2% (3/252) u bolesnika liječenih intravenskim formulacijama pertuzumaba i trastuzumaba. Među tim bolesnicima neutralizirajuća antitijela na pertuzumab utvrđena su u tri bolesnika.

Incidencija razvoja antitijela na pertuzumab, trastuzumab i vorhijaluronidazu alfa tokom liječenja iznosila je 8,3% (20/241), 1,7% (4/241), odnosno 3,8% (9/238) kod bolesnika koji su primali Phesgo. Među tim bolesnicima neutralizirajuća antitijela na pertuzumab utvrđena su kod dva bolesnika, dok su neutralizirajuća antitijela na trastuzumab utvrđena kod jednog bolesnika.

Incidencija antitijela na pertuzumab, trastuzumab i vorhijaluronidazu alfa utvrđenih u bilo kojoj vremenskoj tački (uključujući početne vrijednosti) iznosila je 12,1% (30/248), 3,2% (8/248) odnosno 9% (22/245) kod bolesnika koji su primali Phesgo. Među tim bolesnicima neutralizirajuća antitijela na pertuzumab utvrđena su kod tri bolesnika, neutralizirajuća antitijela na trastuzumab kod jednog bolesnika, a neutralizirajuća antitijela na vorhijaluronidazu alfa kod jednog bolesnika.

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

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

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

Incidencija štetnih događaja u bolesnika iz skupine A tokom 1. - 3. ciklusa (intravensko liječenje) iznosila je 77,5% (62/80 bolesnika), dok je tokom 4. - 6. ciklusa (supkutano liječenje) iznosila 72,5% (58/80 bolesnika).

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

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

Bolesnici starije životne dobi

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

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

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Prijavljivanje sumnje na neželjene efekte lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, od velike je važnosti za formiranje potpunije slike o sigurnosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjene efekte lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni sigurnosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjene efekte lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih efekata lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu pri ALMBIH ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjene efekte lijeka koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu: Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka ili putem elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Najviša ispitana doza lijeka Phesgo je 1.200 mg pertuzumaba/600 mg trastuzumaba. U slučaju predoziranja bolesnike se mora pomno nadzirati zbog mogućih znakova ili simptoma nuspojava te treba uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, monoklonska antitijela, ATC oznaka: L01XY02

Phesgo je biološki lijek.

Mehanizam djelovanja

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

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

- pertuzumab specifično i ciljano djeluje na vanćelijsku dimerizacijsku domenu (poddomenu II) receptora HER2 i tako blokira heterodimerizaciju receptora HER2 ovisnu o ligandu s drugim članovima porodice HER receptora, uključujući receptor epidermalnog faktora rasta (engl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR), HER3 i HER4. Time pertuzumab inhibira ligandom aktiviranu unutarćelijsku signalizaciju dvama glavnim signalnim putevima: putem mitogenom

aktivirane proteinske (MAP) kinaze i putem fosfoinozid-3-kinaze (PI3K). Inhibicija puta MAP kinaze može dovesti do zaustavljanja rasta ćelije, a inhibicija puta PI3K do apoptoze.

- trastuzumab se vezuje za poddomenu IV vanćelijske domene proteina HER2 i tako inhibira signalizaciju putem HER2 neovisnu u ligandu koja je odgovorna za proliferaciju i preživljenje ljudskih tumorskih ćelija s prekomjernom ekspresijom HER2.

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

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

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

Kliničko iskustvo s primjenom lijeka Phesgo temelji se na podacima iz kliničkog ispitivanja faze III (FEDERICA WO40324) i kliničkog ispitivanja faze II (PHRANCESCA MO40628) provedenih kod bolesnika s ranim rakom dojke i prekomjernom ekspresijom HER2. Prekomjerna ekspresija HER2 utvrđivala se u središnjem laboratoriju, a definirala se kao imunohistohemijski nalaz (IHC) 3+ ili omjer od $\geq 2,0$ dobiven *in situ* hibridizacijom (ISH) u ispitivanju opisanom u nastavku.

FEDERICA (WO40324)

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

- 4 ciklusa doksorubicina (60 mg/m^2) i ciklofosfamida (600 mg/m^2) svake 2 sedmice, nakon čega slijedi primjena paklitaksela (80 mg/m^2) jednom sedmično tokom 12 sedmica
- 4 ciklusa doksorubicina (60 mg/m^2) i ciklofosfamida (600 mg/m^2) svake 3 sedmice, a zatim 4 ciklusa docetakselu (75 mg/m^2 u prvom ciklusu, a zatim 100 mg/m^2 u sljedećim ciklusima prema odluci ispitivača) svake 3 sedmice

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

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

Lijekovi	Primjena	Doza	
		Udarna doza	Doza održavanja
Phesgo	supkutana injekcija	1.200 mg/600 mg	600 mg/600 mg
Pertuzumab	intravenska infuzija	840 mg	420 mg
Trastuzumab	intravenska infuzija	8 mg/kg	6 mg/kg
Trastuzumab	supkutana injekcija	600 mg	

Ispitivanje FEDERICA bilo je dizajnirano tako da pokaže neinferiornost najnižih serumskih koncentracija (C_{trough}) pertuzumaba nakon 7. ciklusa (tj. prije primjene doze u 8. ciklusu) kod primjene lijeka Phesgo u odnosu na intravensku formulaciju pertuzumaba (primarna mjera ishoda). Dodatne sekundarne mjere ishoda uključivale su neinferiornost C_{trough} trastuzumaba u serumu kod primjene lijeka Phesgo u odnosu na intravensku formulaciju trastuzumaba te ishode za djelotvornost (ukupan patološki potpuni odgovor [engl. *total pathological complete response*, tpCR] prema lokalnoj procjeni) i sigurnost. Demografske značajke bile su dobro ujednačene između dvaju liječenih skupina, a medijana dobi bolesnika liječenih u sklopu ispitivanja iznosila je 51 godinu. Većina bolesnika bila je bijele rase (65,8%) i imala je bolest pozitivnu na hormonske receptore (61,2%) te zahvaćene limfne čvorove (57,6%).

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

U Tabeli 4 prikazani su rezultati analize sekundarne mjere ishoda za djelotvornost, tj. tpCR-a (prema lokalnoj procjeni), koji se definirao kao izostanak invazivne bolesti u dojci i pazušnoj jami (ypT0/is, ypN0).

Tabela 4: Sažetak podataka o ukupnom patološkom potpunom odgovoru (tpCR)

	Phesgo (n=248)	Intravenski pertuzumab + trastuzumab (n=252)
tpCR (ypT0/is, ypN0)	148 (59,7 %)	150 (59,5 %)
Tačan 95% CI za stopu tpCR-a ¹	(53,28; 65,84)	(53,18; 65,64)
Razlika u stopama tpCR-a (supkutano liječena skupina minus intravenski liječena skupina)	0,15	
95% CI za razliku u stopama tpCR-a ²	-8,67 do 8,97	

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

² U ovom je računu korištena Hauck-Andersonova korekcija za kontinuitet

PHRANCESCA (MO40628)

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

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

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

Neoadjuvantno liječenje

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

Indikacija za primjenu u neoadjuvantnom liječenju raka dojke temelji se na dokazanom poboljšanju stope patološkog potpunog odgovora i trendovima prema poboljšanju preživljenja bez znakova bolesti (engl. *disease-free survival*, DFS) koji ipak ne potvrđuju ili ne omogućuju precizno određivanje koristi s obzirom na dugoročne ishode kao što su ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) ili DFS.

NEOSPHERE (WO20697)

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

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

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

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

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

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

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

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

Stope pCR-a i opseg korisnih učinaka opaženih kod primjene pertuzumaba (pertuzumab plus trastuzumab i docetaksel u odnosu na trastuzumab i docetaksel) bili su manji u podskupini bolesnica s tumorima pozitivnima na hormonske receptore (razlika pCR-a u dojci od 6%) nego kod bolesnica s tumorima negativnim na hormonske receptore (razlika pCR-a u dojci od 26,4%).

Stope pCR-a bile su slične kod bolesnica s operabilnom i onih s lokalno uznapredovalom bolešću. Broj bolesnica s upalnim rakom dojke bio je premalen da bi se mogli donijeti bilo kakvi čvrsti zaključci, no stopa pCR-a bila je viša kod bolesnica koje su primale pertuzumab plus trastuzumab i docetaksel.

TRYPHAENA (BO22280)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Parametar	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
	Trastuzumab + docetaksel I N=107	Pertuzumab+ trastuzumab+ docetaksel N=107	Pertuzumab+ trastuzumab N=107	Pertuzumab + docetaksel N=96	Pertuzumab + trastuzumab + FEC→ pertuzumab + trastuzumab + docetaksel N=73	FEC→ Pertuzumab + trastuzumab + docetaksel N=75	Pertuzumab +TCH N=77
Stopa pCR-a u dojci (ypT0/is) n (%) [95% CI] ¹	31 (29,0%) [20,6; 38,5]	49 (45,8%) [36,1; 55,7]	18 (16,8%) [10,3; 25,3]	23 (24,0%) [15,8; 33,7]	45 (61,6%) [49,5; 72,8]	43 (57,3%) [45,4; 68,7]	51 (66,2%) [54,6; 76,6]
Razlika u stopama pCR-a ² [95% CI] ³		+16,8 % [3,5; 30,1]	-12,2 % [-23,8; -0,5]	-21,8 % [-35,1; -8,5]	NP	NP	NP
p-vrijednost (uz Simesovu korekciju za CMH test) ⁴		0,0141 (u odnosu na trastuzumab + docetaksel)	0,0198 (u odnosu na trastuzumab + docetaksel)	0,0030 (u odnosu na pertuzumab + trastuzumab + docetaksel)	NP	NP	NP
Stopa pCR-a u dojci i limfnom čvoru (ypT0/is N0) n (%) [95% CI]	23 (21,5%) [14,1; 30,5]	42 (39,3%) [30,3; 49,2]	12 (11,2%) [5,9; 18,8]	17 (17,7%) [10,7; 26,8]	41 (56,2%) [44,1; 67,8]	41 (54,7%) [42,7; 66,2]	49 (63,6%) [51,9; 74,3]

ypT0 NO n (%) [95% CI]	13 (12,1%) [6,6; 19,9]	35 (32,7%) [24,0; 42,5]	6 (5,6%) [2,1; 11,8]	13 (13,2%) [7,4; 22,0]	37 (50,7%) [38,7; 62,6]	34 (45,3%) [33,8; 57,3]	40 (51,9%) [40,3; 63,5]
Klinički odgovor ⁵	79 (79,8%)	89 (88,1%)	69 (67,6%)	65 (71,4%)	67 (91,8%)	71 (94,7%)	69 (89,6%)

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

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

BERENICE (WO29217)

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

Ispitivanje BERENICE uključivalo je dvije paralelne skupine bolesnika. Bolesnici koji su smatrani pogodnima za neoadjuvantno liječenje trastuzumabom plus hemioterapijom temeljenom na antraciklinu/taksanu bili su raspoređeni za primanje jednoga od sljedećih dva protokola prije hirurškog zahvata:

- kohorta A - 4 ciklusa zgusnutih doza doksorubicina i ciklofosfamida svake dvije sedmice, a zatim 4 ciklusa pertuzumaba u kombinaciji s trastuzumabom i paklitakselom
- kohorta B - 4 ciklusa FEC-a, a zatim 4 ciklusa pertuzumaba u kombinaciji s trastuzumabom i docetakselom

Nakon hirurškog zahvata svi su bolesnici intravenski primali pertuzumab i trastuzumab svake 3 sedmice do završetka jednogodišnjeg razdoblja liječenja.

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

Adjuvantno liječenje

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

APHINITY (BO25126)

APHINITY je multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze III provedeno kod 4.804 bolesnika s HER2 pozitivnim ranim rakom dojke kojima je primarni tumor uklonjen ekscizijom prije randomizacije. Bolesnici su zatim bili randomizirani za primanje pertuzumaba ili placeba u kombinaciji s adjuvantnim trastuzumabom i hemioterapijom. Ispitivači su za svakog bolesnika pojedinačno odabrali jedan od sljedećih hemioterapijskih protokola utemeljenih na antraciklinu ili nekom drugom lijeku:

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

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

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

Demografske su značajke bile dobro ujednačene između dviju liječenih skupina. Medijana dobi iznosila je 51 godinu, a više od 99% bolesnika bilo je ženskog spola. Većina bolesnika bila je bijele rase (71%) i imala je pozitivan nalaz zahvaćenosti limfnih čvorova (63%) i/ili tumor pozitivan na hormonske receptore (64%).

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

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

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

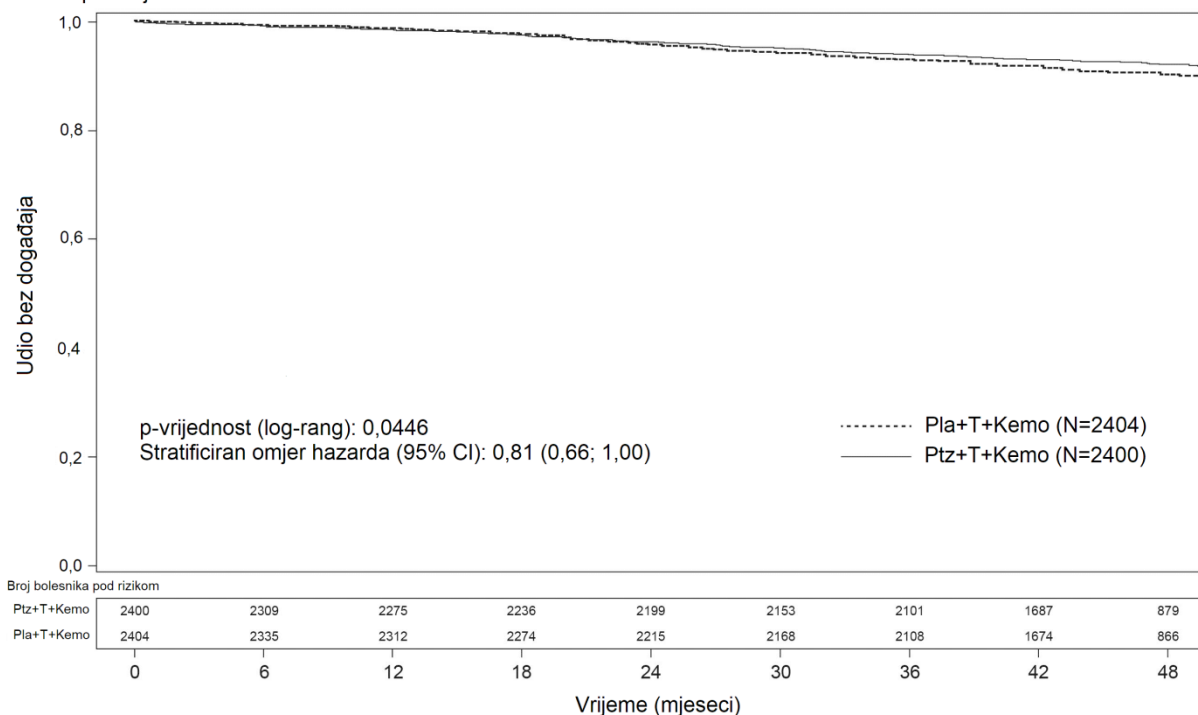
	Pertuzumab + trastuzumab + hemioterapija N=2400	Placebo + trastuzumab + hemioterapija N=2404
Primarna mjera ishoda		
Preživljenje bez znakova invazivne bolesti (IDFS)		
Broj (%) bolesnika s događajem	171 (7,1%)	210 (8,7%)
HR [95% CI]	0,81 [0,66; 1,00]	
p-vrijednost (log-rang test, stratificiran ¹)	0,0446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

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

1. Sve su analize stratificirane prema statusu zahvaćenosti limfnih čvorova, verziji plana ispitivanja, statusu hormonskih receptora prema ocjeni središnjeg laboratorija i adjuvantnom hemioterapijskom protokolu.
2. trogodišnja stopa bez događaja temeljila se na procjenama prema Kaplan-Meieru.
3. Podaci iz prve interim analize.

Slika 1. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez znakova invazivne bolesti

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



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

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

Rezultati analiza podskupina

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

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

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

¹ Budući da se radi o analizama unaprijed specificiranih podskupina bez prilagođavanja za višestruka poređenja, rezultati se smatraju opisnima.

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

Ishodi koje su prijavljivali bolesnici

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

U obje je liječene skupine tokom hemioterapije zabilježena klinički značajna promjena rezultata za tjelesnu funkciju, opće zdravstveno stanje i proliv prema ocjeni bolesnika. U tom je razdoblju srednja vrijednost smanjenja početnog rezultata za tjelesnu funkciju iznosila -10,7 (95% CI: -11,4; -10,0) u skupini liječenoj pertuzumabom te -10,6 (95% CI: -11,4; -9,9) u skupini koja je primala placebo, dok je

za opće zdravstveno stanje iznosila -11,2 (95% CI: -12,2; -10,2) u skupini liječenoj pertuzumabom te -10,2 (95% CI: -11,1; -9,2) u skupini koja je primala placebo. Rezultat za simptome proliva povećao se na +22,3 (95% CI: 21,0; 23,6) u skupini liječenoj pertuzumabom te na +9,2 (95% CI: 8,2; 10,2) u onoj koja je primala placebo.

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

Metastatski rak dojke

Pertuzumab u kombinaciji s trastuzumabom i docetakselom

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

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

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

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

Rezultati za djelotvornost iz ispitivanja CLEOPATRA sažeto su prikazani u Tabeli 8. U skupini liječenoj pertuzumabom zabilježeno je statistički značajno poboljšanje PFS-a prema ocjeni neovisnog

ocjenjivačkog tijela u poređenju sa skupinom koja je primala placebo. Rezultati za PFS prema ocjeni ispitivača bili su slični onima prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog tijela.

Tabela 8. Sažetak rezultata za djelotvornost iz ispitivanja CLEOPATRA

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

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

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

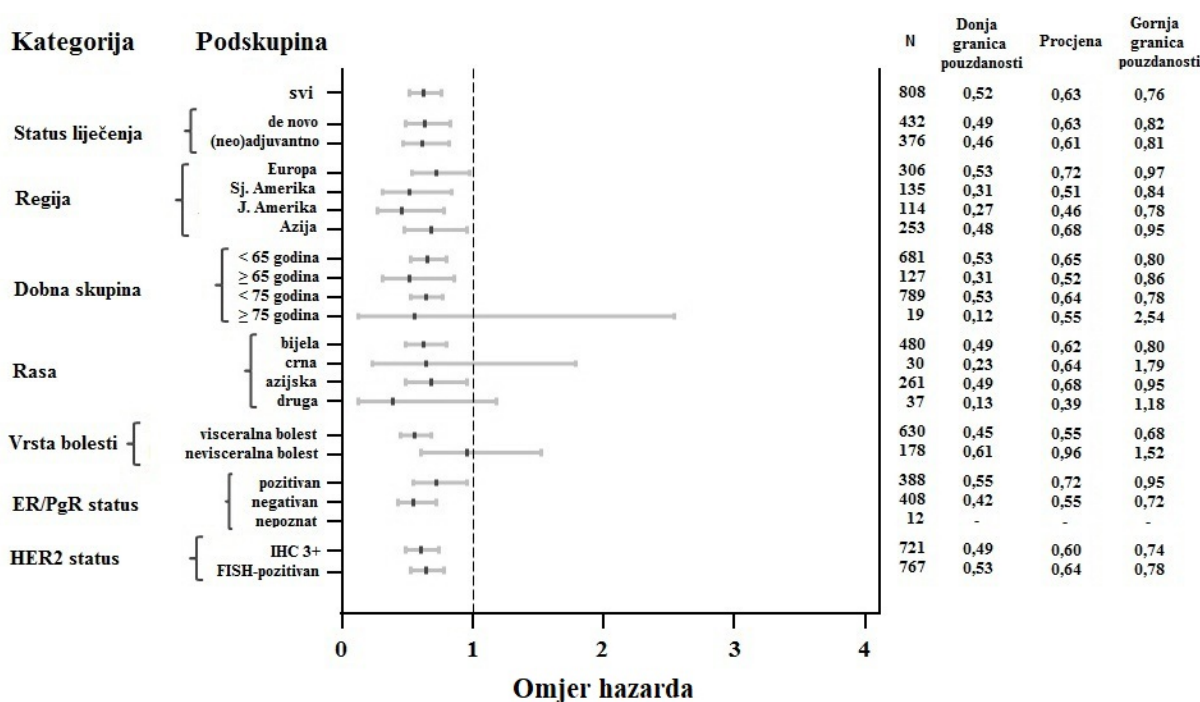
*** Bolesnici kod kojih je najbolji ukupan odgovor bio potvrđen potpun ili djelomičan odgovor prema RECIST kriterijima.

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

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

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

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

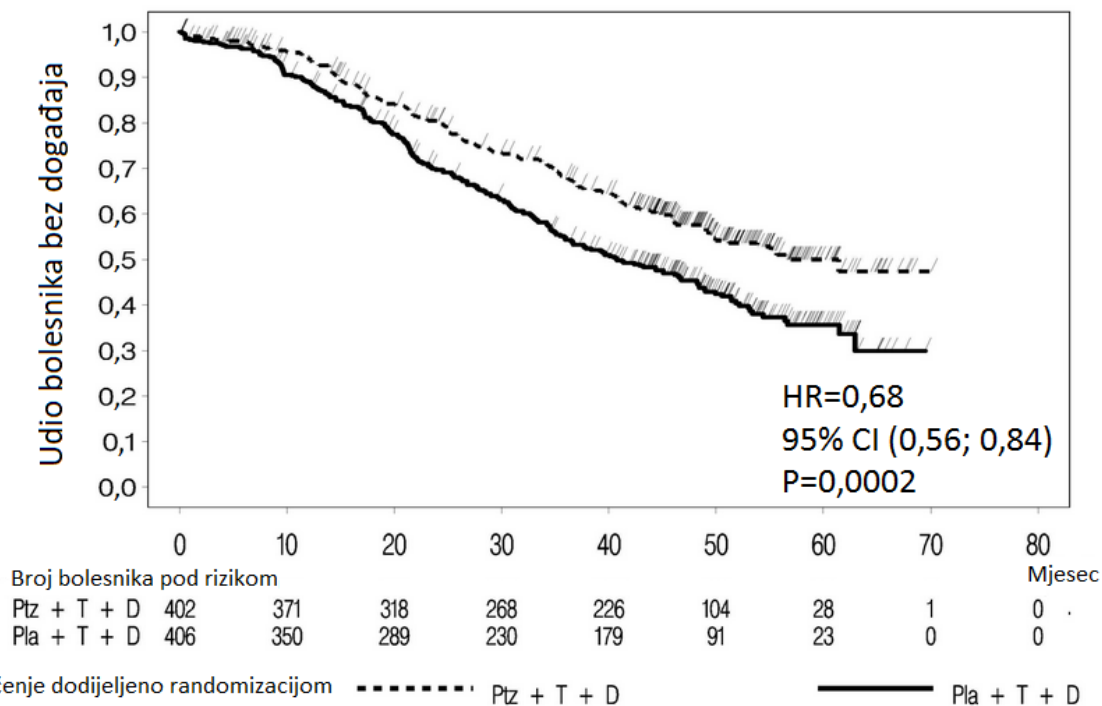


Završna analiza OS-a vođena događajima provedena je kada je umrlo 389 bolesnika (221 u skupini koja je primala placebo i 168 u skupini liječenoj pertuzumabom). Statistički značajan koristan učinak na OS u skupini liječenoj pertuzumabom, prethodno opažen prilikom interim analize OS-a (provedene godinu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

Deskriptivna analiza OS-a provedena na kraju ispitivanja kada je umrlo 515 bolesnika (280 u skupini koja je primala placebo i 235 u skupini liječenoj pertuzumabom) pokazala je da se statistički značajan koristan učinak na OS u skupini liječenoj pertuzumabom održao tokom medijane praćenja od 99 mjeseci (HR = 0,69; p < 0,0001 log-rang test; medijana vremena do smrti: 40,8 mjeseci [skupina

koja je primala placebo] naspram 57,1 mjesec [skupina liječena pertuzumabom]. Procijenjeno preživljenje nakon 8 godina kao ključnoj vremenskoj tački iznosilo je 37% u skupini liječenoj pertuzumabom te 23% u onoj koja je primala placebo.

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



HR = omjer hazarda; CI = interval pouzdanosti; Pla = placebo; Ptz = pertuzumab; T = trastuzumab; D = docetaksel.

Nije utvrđena statistički značajna razlika između dvaju ispitivanih skupina s obzirom na kvalitet života vezan uz zdravlje procijenjen na temelju rezultata upitnika FACT-B TOI-PFB.

Pedijatrijska populacija

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

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

Apsorpcija

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

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

Distribucija

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

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

Biotransformacija

Nisu provedena direktna ispitivanja metabolizma lijeka Phesgo. Antitijela se prvenstveno uklanjaju katabolizmom.

Eliminacija

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

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

Bolesnici starije životne dobi

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se ocijenila farmakokinetika lijeka Phesgo kod bolesnika starije životne dobi.

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

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

Oštećenje bubrežne funkcije

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

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

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

Oštećenje jetrine funkcije

Nisu provedena formalna farmakokinetička ispitivanja kod bolesnika s oštećenjem jetrine funkcije. Na temelju populacijskih farmakokinetičkih analiza pertuzumaba iz lijeka Phesgo utvrđeno je da blago oštećenje jetrine funkcije ne utječe na izloženost pertuzumabu. Međutim, kod populacijske farmakokinetičke analize uključeni su samo ograničeni podaci o primjeni kod bolesnika s blagim oštećenjem jetrine funkcije. IgG1 molekule kao što su pertuzumab i trastuzumab kataboliziraju se posredstvom široko rasprostranjenih proteolitičkih enzima koji nisu ograničeni samo na jetrino tkivo. Stoga nije vjerovatno da će promjene jetrine funkcije utjecati na eliminaciju pertuzumaba i trastuzumaba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Pertuzumab

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

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

Makaki majmuni (vrste s odgovarajućim vezivanjem antitijela za ciljni element) u načelu su dobro podnosili supkutanu formulaciju pertuzumaba (250 mg/kg sedmično tokom 4 sedmice) i intravensku formulaciju pertuzumaba (do 150 mg/kg sedmično tokom najviše 26 sedmica), uz izuzetak razvoja proliva. Kod intravenske primjene pertuzumaba u dozama od ≥ 15 mg/kg primijećen je povremeni blagi proliv povezan s liječenjem. U jednoj je podskupini majmuna hronična primjena (26 sedmičnih doza) dovela do epizoda teškog sekrecijskog proliva. Proliv je uspješno zbrinut (osim u slučaju eutanazije jedne životinje koja je primala dozu od 50 mg/kg) potpunim liječenjem koje je uključivalo intravensku nadoknadu tekućine.

Trastuzumab

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

Nije bilo dokaza akutne toksičnosti ni toksičnosti povezane s višekratnim dozama u ispitivanjima u trajanju do 6 mjeseci, kao ni dokaza reproduktivne toksičnosti u teratološkim ispitivanjima, ispitivanjima plodnosti ženki ili ispitivanjima kasne gestacijske toksičnosti/prijenosa kroz placentu. Trastuzumab nije genotoksičan. Ispitivanje trehaloze, glavne pomoćne supstance u formulaciji lijeka, nije ukazalo na toksične učinke.

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

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

Hijaluronidaza

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

vorhijaluronidaza alfa

L-histidin

L-histidinhlorid hidrat

α,α -trehaloza dihidrat

saharoza

L-metionin

polisorbat 20 (E432)

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok upotrebe

18 mjeseci.

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

S mikrobiološkog stajališta, Phesgo se mora odmah upotrijebiti, jer ne sadrži antimikrobne konzervanse. Ako se ne upotrijebi odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika i normalno ne bi trebali biti duži od 24 sata na temperaturi od 2°C - 8°C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u frižideru (2°C - 8°C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakovanju zbog zaštite od svjetlosti.

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

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Phesgo 600 mg/600 mg otopina za injekciju

Pakovanje s jednom staklenom bočicom od 15 ml načinjenom od borosilikatnog stakla (tipa I) i zatvorenom gumenim čepom (laminirana fluorosmola) koja sadrži 10 ml otopine sa 600 mg pertuzumaba i 600 mg trastuzumaba.

Čep je zatvoren aluminijskim zaštitnim prstenom i narandžastim plastičnim *flip-off* poklopcem.

Phesgo 1.200 mg/600 mg otopina za injekciju

Pakovanje s jednom staklenom bočicom od 20 ml načinjenom od borosilikatnog stakla (tipa I) i zatvorenom gumenim čepom (laminirana fluorosmola) koja sadrži 15 ml otopine s 1.200 mg pertuzumaba i 600 mg trastuzumaba.

Čep je zatvoren aluminijskim zaštitnim prstenom i zelenim plastičnim *flip-off* poklopcem.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

Bočica se ne smije tresti.

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

S mikrobiološkog stajališta Phesgo se mora odmah upotrijebiti, jer ne sadrži antimikrobne konzervanse. Ako se lijek neće odmah upotrijebiti, priprema se mora provesti u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima. Nakon prijensa otopine u štrcaljku preporučuje se iglu za prijenos zamijeniti zaštitnim zatvaračem za štrcaljku kako bi se spriječilo sušenje otopine u štrcaljki i narušavanje kvaliteta lijeka. Štrcaljku treba označiti naljepnicom koja se može skinuti. Hipodermalna igla za injekciju mora se pričvrstiti na štrcaljku neposredno prije primjene, nakon čega volumen treba podesiti na 15 ml ako se primjenjuje Phesgo 1.200 mg/600 mg odnosno na 10 ml ako se primjenjuje Phesgo 600 mg/600 mg.

Phesgo je namijenjen samo za jednokratnu upotrebu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti u skladu sa nacionalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa; izuzetno se izdaje uz recept za potrebe nastavka bolničkog liječenja (ZU/Rp)

**7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište/ mjesto puštanja lijeka u promet)
I NOSIOCA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

F. Hoffmann-La Roche Ltd. Grenzacherstrasse 124, 4070 Bazel, Švajcarska (administrativno mjesto)

F. Hoffmann-La Roche Ltd. Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Švajcarska (mjesto puštanja lijeka u promet)

ROCHE d.o.o. - ROCHE Ltd. Zmaja od Bosne 7, 71000 Sarajevo, BiH

8. BROJ I DATUM ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Phesgo 600 mg/ 600 mg, 04-07.3-1-3461/21 od 04.02.2022.

Phesgo 1200 mg/ 600 mg, 04-07.3-1-3462/21 od 04.02.2022.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2023.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internet stranici Evropske agencije za lijekove

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