

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Phesgo 600 mg/600 mg injekční roztok
Phesgo 1 200 mg/600 mg injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Phesgo 600 mg/600 mg injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje pertuzumabum 600 mg a trastuzumabum 600 mg v 10 ml roztoku. Jeden mililitr roztoku obsahuje pertuzumabum 60 mg a trastuzumabum 60 mg.

Phesgo 1 200 mg/600 mg injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje pertuzumabum 1 200 mg a trastuzumabum 600 mg v 15 ml roztoku. Jeden mililitr roztoku obsahuje pertuzumabum 80 mg a trastuzumabum 40 mg.

Pertuzumab a trastuzumab jsou humanizované monoklonální protilátky z třídy imunoglobulinů (Ig)G1 produkované savčími buňkami (ovariální buňky čínské křečičky) technologií rekombinace deoxyribonukleové kyseliny (DNA).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý až opalizující roztok, bezbarvý až slabě nahnědlý, pH 5,2 – 5,8, osmolalita 270 – 370 mOsmol/kg pro roztok 1 200 mg/600 mg a 275 – 375 mOsmol/kg pro roztok 600 mg/600 mg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Časný karcinom prsu

Přípravek Phesgo je indikován k použití v kombinaci s chemoterapií:

- k neoadjuvantní léčbě dospělých pacientů s HER2-pozitivním, lokálně pokročilým, inflamatorním nebo časným karcinomem prsu s vysokým rizikem rekurence. (viz bod 5.1)
- k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s HER2-pozitivním časným karcinomem prsu s vysokým rizikem rekurence. (viz bod 5.1).

Metastazující karcinom prsu

Přípravek Phesgo je indikován k použití v kombinaci s docetaxelem u dospělých pacientů s HER2-pozitivním metastazujícím nebo lokálně rekurentním neresekovatelným karcinomem prsu, kteří dosud nebyli léčeni anti-HER2 léky nebo chemoterapií pro metastazující onemocnění.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Phesgo má být zahájena pouze pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s podáváním onkologických přípravků. Přípravek Phesgo smí podat pouze zdravotnický pracovník připravený řešit anafylaxi a v prostředí s okamžitou dostupností kompletního vybavení pro resuscitaci (viz bod 4.4).

Je důležité zkontrolovat označení injekční lahvičky a ujistit se, že je připravován a podáván léčivý přípravek Phesgo, aby se zabránilo chybnému podání.

Pacienti, kteří jsou v současnosti léčeni intravenózním pertuzumabem a trastuzumabem, mohou být převedeni na přípravek Phesgo.

Převedení léčby z intravenózního pertuzumabu a trastuzumabu na přípravek Phesgo (nebo naopak) bylo zkoumáno v klinické studii MO40628 (viz body 4.8 a 5.1).

Dávkování

Pacienti léčení přípravkem Phesgo musí mít HER2-positivní nádor s HER2 pozitivitou definovanou jako skóre 3+ při imunohistochemickém (IHC) stanovení a/nebo poměr $\geq 2,0$ při stanovení in situ hybridizací (ISH) validovaným testem.

Aby byla zajištěna přesnost a reprodukovatelnost výsledků, musí být hodnocení provedeno specializovanou laboratoří, ve které lze zaručit validaci postupů při testování. Úplný návod o provedení a hodnocení testu naleznete v příbalové informaci validované soupravy pro hodnocení HER2.

Doporučené dávkování pro přípravek Phesgo k léčbě časného a metastazujícího karcinomu prsu je uvedeno v tabulce 1.

Tabulka 1: Doporučené dávkování a způsob podání přípravku Phesgo

	Dávka (nezávisle na tělesné hmotnosti)	Přibližná délka subkutánní injekce	Délka sledování^{ab}
Nasycovací dávka	1 200 mg pertuzumabu/ 600 mg trastuzumabu	8 minut	30 minut
Udržovací dávka (každé 3 týdny)	600 mg pertuzumabu/ 600 mg trastuzumabu	5 minut	15 minut

^a U pacientů je třeba sledovat výskyt reakcí souvisejících s injekcí a hypersenzitivních reakcí.

^b Sledování má začít po podání přípravku Phesgo a skončit před podáním jakékoliv následné chemoterapie.

Při podávání pacientům léčeným taxanem má být přípravek Phesgo podán před taxanem.

Při podávání s přípravkem Phesgo je doporučená počáteční dávka docetaxelu 75 mg/m², kterou lze následně zvýšit na 100 mg/m² podle zvoleného režimu a snášenlivosti počáteční dávky. Druhou možností je podávání docetaxelu v dávce 100 mg/m² v třítýdenním schématu od zahájení léčby, opět v závislosti na zvoleném režimu. Při použití režimu s karboplatinou je doporučovaná dávka docetaxelu 75 mg/m² po celou dobu léčby (bez zvyšování dávky). Při adjuvantní léčbě přípravkem Phesgo je doporučovaná dávka paklitaxelu 80 mg/m² jednou týdně během 12 týdenních cyklů.

Při podávání pacientům léčeným režimy s antracykliny má být přípravek Phesgo podán až po dokončení celého režimu s antracyklinem (viz bod 4.4).

Metastazující karcinom prsu

Přípravek Phesgo má být podáván v kombinaci s docetaxelem. Léčba přípravkem Phesgo může pokračovat do progresu nemoci nebo do nepřijatelné toxicity i po ukončení léčby docetaxelem (viz bod 4.4).

Časný karcinom prsu

Při neoadjuvantní léčbě má být přípravek Phesgo podáván ve třech až šesti cyklech v kombinaci s chemoterapií jako součást kompletního léčebného režimu časného karcinomu prsu (viz bod 5.1).

Při adjuvantní léčbě má být přípravek Phesgo podáván po dobu celkem jednoho roku (až 18 cyklů nebo do rekurence onemocnění nebo nepřijatelné toxicity podle toho, co nastane dříve) jako součást kompletního režimu léčby časného karcinomu prsu bez ohledu na termín operace. Součástí léčby má být standardní chemoterapie obsahující antracykliny a/nebo taxany. Léčba přípravkem Phesgo má být zahájena v den 1 prvního cyklu s taxanem a v podávání se má pokračovat i v případě ukončení chemoterapie.

Opožděné nebo vynechané dávky

Je-li doba mezi dvěma následnými injekcemi:

- kratší než 6 týdnů, udržovací dávku přípravku Phesgo 600 mg/600 mg je třeba podat co nejdříve. Poté se vraťte k třítýdennímu intervalu.
- 6 týdnů nebo delší, je třeba znovu podat nasycovací dávku přípravku Phesgo 1 200 mg/600 mg, následovanou každé 3 týdny udržovací dávkou přípravku Phesgo 600 mg/600 mg.

Úprava dávky

Snižování dávky přípravku Phesgo se nedoporučuje. Lékař může v případě potřeby rozhodnout o ukončení léčby.

Pacienti mohou pokračovat v léčbě během období reverzibilní myelosuprese navozené chemoterapií, během této doby je však třeba pečlivě sledovat výskyt komplikací neutropenie.

Úpravy dávky docetaxelu a jiné chemoterapie jsou uvedeny v příslušných Souhrnech údajů o přípravku (SmPC).

Převedení z intravenózní aplikace pertuzumabu a trastuzumabu na přípravek Phesgo

- Pacientům, kteří jsou léčeni intravenózním pertuzumabem a trastuzumabem, a od poslední dávky uplynulo méně než 6 týdnů, je třeba podat přípravek Phesgo v udržovací dávce 600 mg pertuzumabu/600 mg trastuzumabu, a další podání každé 3 týdny.
- Pacientům, kteří jsou léčeni intravenózním pertuzumabem a trastuzumabem, a od poslední dávky uplynulo 6 týdnů nebo více, je třeba podat přípravek Phesgo v nasycovací dávce 1200 mg pertuzumabu/600 mg trastuzumabu, následované při dalších podáních udržovací dávkou 600 mg pertuzumabu/600 mg trastuzumabu každé 3 týdny.

Dysfunkce levé srdeční komory

Při výskytu jakýchkoliv známek a příznaků naznačujících městnavé srdeční selhání je třeba léčbu přípravkem Phesgo na dobu nejméně 3 týdnů přerušit. Při průkazu symptomatického srdečního selhání je třeba léčbu přípravkem Phesgo ukončit (podrobnosti viz bod 4.4).

Pacienti s metastazujícím karcinomem prsu

Pacienti mají mít před léčbou ejekční frakci levé komory (LVEF) ≥ 50 %. Léčba přípravkem Phesgo má být přerušena na dobu nejméně 3 týdnů v případě:

- poklesu LVEF na méně než 40 %
- hodnoty LVEF 40 až 45 % a současného poklesu o ≥ 10 procentních bodů pod hodnotu před léčbou.

Podávání přípravku Phesgo může být znovu zahájeno, pokud dojde k úpravě hodnoty LVEF na > 45 % nebo na 40 až 45 % s rozdílem < 10 procentních bodů vůči hodnotám před léčbou.

Pacienti s časným karcinomem prsu

Pacienti mají mít před léčbou LVEF ≥ 55 % (≥ 50 % po absolvování případné chemoterapie s antracykliny).

Léčba přípravkem Phesgo má být přerušena na dobu nejméně 3 týdnů v případě poklesu LVEF na méně než 50 % a současného poklesu o ≥ 10 procentních bodů pod hodnoty před léčbou.

Podávání přípravku Phesgo může být znovu zahájeno, pokud dojde k úpravě hodnoty LVEF na ≥ 50 % nebo na rozdíl < 10 procentních bodů vůči hodnotám před léčbou.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů ve věku ≥ 65 let a < 65 let nebyly zjištěny žádné celkové rozdíly v účinnosti přípravku Phesgo. U pacientů ve věku ≥ 65 let není nutná úprava dávky přípravku Phesgo. U pacientů ve věku > 75 let jsou k dispozici omezené údaje.

Hodnocení bezpečnosti u starších pacientů je uvedeno v bodě 4.8.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky přípravku Phesgo. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nelze stanovit žádná doporučení týkající se dávkování, protože jsou k dispozici jen omezené farmakokinetické (PK) údaje (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Bezpečnost a účinnost přípravku Phesgo u pacientů s poruchou funkce jater nebyla stanovena. Je nepravděpodobné, že by pacienti s poruchou funkce jater vyžadovali úpravu dávky přípravku Phesgo. Žádná konkrétní úprava dávky se nedoporučuje (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Phesgo u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Phesgo v indikaci karcinom prsu u pediatrické populace.

Způsob podání

Přípravek Phesgo se podává pouze subkutánní injekcí. Přípravek Phesgo není určen k intravenóznímu podání.

Místo vpichu je třeba volit střídavě pouze na levém a na pravém stehnu. Nové injekce je třeba aplikovat nejméně 2,5 cm od místa předchozí injekce na zdravé kůži a je třeba se vyhnout místům se zarudlou, zhmožděnou, citlivou nebo zatvrdlou kůží. Dávku nelze dělit do dvou injekčních stříkaček

ani do dvou míst podání. Během léčby přípravkem Phesgo se doporučuje při aplikaci jiných léčivých přípravků k subkutánnímu podání volit jiná místa vpichu.

Nasycovací dávka má být podávána po dobu 8 minut. Udržovací dávka má být podávána po dobu 5 minut.

Po podání nasycovací dávky přípravku Phesgo se doporučuje sledovat pacienta po dobu 30 minut pro případ výskytu reakcí souvisejících s injekcí (viz body 4.4 a 4.8); doba sledování doporučená v případě udržovací dávky je 15 minut.

Reakce související s injekcí

Dojde-li u pacienta k reakci související s injekcí, injekci lze zpomalit nebo přerušit (viz bod 4.4 a 4.8). Systémové příznaky může pomoci zmírnit i léčba zahrnující podání kyslíku, beta agonistů, antihistaminik, antipyretik a rychlé intravenózní podání tekutin.

Hypersenzitivní reakce / anafylaxe

Dojde-li u pacienta k reakci stupně 4 podle NCI CTCAE (anafylaxe), bronchospasmu nebo syndromu akutní respirační tísně, injekci je třeba okamžitě a trvale ukončit (viz bod 4.4 a 4.8).

Návod k použití a zacházení s tímto léčivým přípravkem před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Dysfunkce levé srdeční komory (včetně městnavého srdečního selhání)

Při použití léčivých přípravků blokujících aktivitu HER2, včetně pertuzumabu a trastuzumabu, byl hlášen pokles ejekční frakce levé srdeční komory (LVEF). Incidence symptomatické systolické dysfunkce levé komory srdeční (LVD [městnavé selhání srdce]) byla vyšší u pacientů léčených pertuzumabem v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií ve srovnání s trastuzumabem a chemoterapií. Během adjuvantní léčby byla většina případů symptomatického srdečního selhání hlášena u pacientů léčených antracyklinovou chemoterapií (viz bod 4.8). Na základě studií s intravenózním pertuzumabem v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií mohou mít pacienti po předchozí léčbě antracykliny nebo po předchozí radioterapii hrudníku zvýšené riziko poklesu LVEF.

Z pivotní studie FEDERICA přípravku Phesgo k (neo)adjuvantní léčbě pacientů s časným karcinomem prsu byli vyloučeni pacienti s předchozím závažným srdečním onemocněním nebo jiným závažným onemocněním, předchozími komorovými dysrytmiemi nebo rizikovými faktory pro komorové dysrytmie.

Přípravek Phesgo nebyl studován u pacientů s hodnotou LVEF < 55 % (časný karcinom prsu) nebo < 50 % (metastazující karcinom prsu) před léčbou; s anamnézou městnavého srdečního selhání; s poruchami, které mohou negativně ovlivnit činnost levé srdeční komory, jako jsou nekompenzovaná hypertenze, nedávný infarkt myokardu, těžká srdeční arytmie vyžadující léčbu nebo předchozí kumulativní expozice antracyklinům odpovídající > 360 mg/m² doxorubicinu nebo jeho ekvivalentu. Kromě toho pertuzumab v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií nebyl studován u pacientů s poklesem LVEF < 50 % během předchozí adjuvantní léčby trastuzumabem.

Kontrolujte LVEF před zahájením léčby přípravkem Phesgo a v pravidelných intervalech během léčby (např. jednou během neoadjuvantní léčby a každých 12 týdnů při adjuvantní léčbě a u metastazujícího onemocnění), aby bylo zajištěno, že LVEF je v mezích normálních hodnot. Dojde-li k poklesu LVEF, jak je uvedeno v bodě 4.2, a nedojde-li ke zlepšení, nebo dojde-li k dalšímu poklesu LVEF při následné kontrole, rozhodně se doporučuje zvážit ukončení léčby přípravkem Phesgo, pokud přínos léčby pro daného pacienta nepřevažuje nad riziky.

Před použitím přípravku Phesgo s antracyklinem má být pečlivě zváženo a vyhodnoceno kardiální riziko v závislosti na potřebě léčby daného pacienta. Na základě farmakologických účinků anti-HER2 přípravků a antracyklinů lze očekávat zvýšené riziko kardiotoxicity při souběžném užívání přípravku Phesgo a antracyklinů než při následném užívání.

Následné používání přípravku Phesgo (v kombinaci s taxanem) po podání doxorubicinu v rámci dvou režimů s antracykliny hodnotila studie FEDERICA; následné užívání intravenózního pertuzumabu (v kombinaci s trastuzumabem a taxanem) po podání epirubicinu nebo doxorubicinu v rámci mnoha režimů s antracykliny hodnotily studie APHINITY a BERENICE. Údaje o bezpečnosti souběžného používání intravenózního pertuzumabu v kombinaci s trastuzumabem a antracyklinem jsou pouze omezené. Ve studii TRYPHAENA byl intravenózní pertuzumab v kombinaci s trastuzumabem podáván souběžně s epirubicinem v rámci režimu FEC (5-fluorouracil, epirubicin, cyklofosfamid) (viz body 4.8 a 5.1). Byli léčeni pouze pacienti bez předchozí chemoterapie, kteří dostávali nízké kumulativní dávky epirubicinu (max. 300 mg/m²). Kardiální bezpečnost v této studii byla podobná jako u pacientů léčených ve stejném režimu, ale s následným podáváním pertuzumabu (po chemoterapii FEC).

Reakce související s injekcí / reakce související s infuzí

Podání přípravku Phesgo bylo spojeno s reakcemi souvisejícími s injekcí (viz bod 4.8). Reakce související s injekcí byly definovány jako jakákoliv systémová reakce s příznaky, jako je horečka, třesavka, bolest hlavy, pravděpodobně způsobená uvolněním cytokinů během 24 hodin po podání přípravku Phesgo. Doporučuje se pacienta pečlivě sledovat během podání nasycovací dávky a 30 minut po podání nasycovací dávky a během podání udržovací dávky a 15 minut po podání udržovací dávky přípravku Phesgo. V případě významné reakce související s injekcí je třeba injekci zpomalit nebo přerušit a zahájit vhodnou léčbu. Pacienty je třeba hodnotit a pečlivě sledovat do úplného vyřešení známek a příznaků. U pacientů s těžkými reakcemi souvisejícími s injekcí je třeba zvážit trvalé ukončení léčby. Hodnocení klinického stavu má vycházet z tíže předchozí reakce a odpovědi na použitou léčbu nežádoucí reakce (viz bod 4.2). Při léčbě přípravkem Phesgo sice nebyly zjištěny fatální příhody způsobené reakcemi souvisejícími s infuzí, je však třeba opatrnosti, protože intravenózní pertuzumab v kombinaci s intravenózním trastuzumabem a chemoterapií byl spojen s fatálními reakcemi souvisejícími s infuzí.

Hypersenzitivní reakce / anafylaxe

Pacienti mají být pečlivě sledováni pro případ výskytu hypersenzitivních reakcí. Při léčbě pertuzumabem v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií byly zjištěny těžké hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe a fatálních příhod (viz bod 4.8). Většina anafylaktických reakcí se vyskytla během prvních 6 až 8 cyklů léčby pertuzumabem a trastuzumabem v kombinaci s chemoterapií. Je třeba mít k okamžité dispozici přípravky k léčbě takových reakcí a vybavení pro akutní péči. V případě hypersenzitivních reakcí stupně 4 podle NCI CTCAE (anafylaxe), bronchospasmu nebo syndromu akutní respirační tísně je třeba léčbu přípravkem Phesgo trvale ukončit (viz bod 4.2). Přípravek Phesgo je kontraindikován u pacientů se známou hypersenzitivitou na pertuzumab, trastuzumab nebo na kteroukoliv pomocnou látku (viz bod 4.3).

Febrilní neutropenie

Pacienti léčení přípravkem Phesgo v kombinaci s taxanem mají vyšší riziko febrilní neutropenie.

Pacienti léčení intravenózním pertuzumabem v kombinaci s trastuzumabem a docetaxelem mají vyšší riziko febrilní neutropenie než pacienti léčení placebem, trastuzumabem a docetaxelem, zejména v průběhu prvních 3 cyklů léčby (viz bod 4.8). Ve studii CLEOPATRA u metastazujícího karcinomu prsu byly minimální hodnoty počtu neutrofilů podobné u pacientů léčených pertuzumabem a u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Vyšší incidence febrilní neutropenie u pacientů léčených pertuzumabem souvisela s vyšší incidencí mukositivity a průjmu u těchto pacientů. Má být zvážena symptomatická léčba mukositivity a průjmu. Po ukončení léčby docetaxelem nebyly hlášeny žádné příhody febrilní neutropenie.

Průjem

Přípravek Phesgo může vyvolat těžký průjem. Průjem je nejčastější při souběžném podávání taxanů. Starší pacienti (≥ 65 let) mají vyšší riziko průjmu než mladší pacienti (< 65 let). Při léčbě průjmu postupujte podle běžné praxe a doporučení. Doporučuje se zvážit časné nasazení loperamidu, doplnění tekutin a minerálů, zejména u starších pacientů a v případě těžkého nebo déletrvajícího průjmu. Pokud nedojde ke zlepšení stavu pacienta, má být zváženo přerušování léčby přípravkem Phesgo. Pokud je průjem pod kontrolou, lze léčbu přípravkem Phesgo znovu zahájit.

Plicní příhody

Při užívání trastuzumabu po uvedení na trh byly hlášeny těžké plicní příhody. V některých případech byly příhody smrtelné. Dále byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění včetně plicních infiltrátů, syndromu akutní dechové tísně, pneumonie, pneumonitidy, pleurálního výpotku, dechové tísně, akutního otoku plic a respirační insuficience. K rizikovým faktorům spojeným s intersticiálním plicním onemocněním patří předchozí nebo souběžná léčba jinými cytostatiky prokazatelně souvisejícími s intersticiálním plicním onemocněním, jako jsou taxany, gemcitabin, vinorelbin a radioterapie. Tyto příhody se mohou objevit jako součást reakce související s infuzí nebo mohou mít pozdější nástup. U pacientů s klidovou dušností způsobenou komplikacemi pokročilého maligního onemocnění a komorbiditami může být riziko plicních příhod vyšší. Přípravek Phesgo proto nelze těmto pacientům podávat. Je třeba pečlivě sledovat možný výskyt pneumonitidy, a to zejména u pacientů souběžně léčených taxany.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné formální studie lékových interakcí.

Pertuzumab

V podstudii 37 pacientů randomizované pivotní studie CLEOPATRA u metastazujícího karcinomu prsu nebyly zjištěny žádné farmakokinetické interakce pertuzumabu a trastuzumabu ani pertuzumabu a docetaxelu. Populační farmakokinetická analýza také nezjistila žádnou lékovou interakci pertuzumabu a trastuzumabu ani pertuzumabu a docetaxelu. Nepřítomnost lékových interakcí potvrdily i farmakokinetické údaje ze studií NEOSPHERE a APHINITY.

V pěti studiích byl hodnocen vliv pertuzumabu na farmakokinetiku souběžně podávaných cytotoxických přípravků, docetaxelu, paklitaxelu, gemcitabinu, kapecitabinu, karboplatiny a erlotinibu. Nebyly zjištěny žádné farmakokinetické interakce mezi pertuzumabem a kterýmkoliv z těchto přípravků. Farmakokinetika pertuzumabu byla v těchto studiích srovnatelná s farmakokinetikou, která byla pozorována ve studiích v monoterapii.

Trastuzumab

Nebyly provedeny žádné formální studie lékových interakcí. Nebyly pozorovány klinicky významné interakce trastuzumabu a souběžně použitých léčivých přípravků v klinických studiích.

Vliv trastuzumabu na farmakokinetiku jiných cytostatik

Farmakokinetické údaje ze studií BO15935 a M77004 u žen s HER2-pozitivním metastazujícím karcinomem prsu naznačily, že expozice paklitaxelu a doxorubicinu (a jejich hlavních metabolitů 6 α -hydroxypaklitaxelu a doxorubicinolu) nebyly ovlivněny přítomností trastuzumabu (nasyčovací dávka 8 mg/kg nebo 4 mg/kg podaná intravenózně, následně 6 mg/kg každé 3 týdny nebo 2 mg/kg týdně intravenózně). Trastuzumab přesto může zvyšovat celkovou expozici jednoho z metabolitů doxorubicinu (7-deoxy-13-dihydro-doxorubicinonu). Biologická aktivita 7-deoxy-13-dihydro-doxorubicinonu a klinický význam zvýšené expozice nebyly zřejmé.

Údaje z jednoramenné studie JP16003 s trastuzumabem (nasyčovací dávka 4 mg/kg podaná intravenózně, následně 2 mg/kg týdně intravenózně) a docetaxelem (60 mg/m² intravenózně) u japonských žen s HER2-pozitivním metastazujícím karcinomem prsu naznačily, že souběžné podávání trastuzumabu nijak neovlivnilo farmakokinetiku docetaxelu při jednorázovém podání. Podstudie JP19959 studie BO18255 (ToGA) provedená u japonských mužů a žen s pokročilým adenokarcinomem žaludku studovala farmakokinetiku kapecitabinu a cisplatinu při použití s trastuzumabem nebo bez trastuzumabu. Výsledky této podstudie naznačily, že expozice biologicky aktivním metabolitům kapecitabinu (např. 5-FU) nebyla ovlivněna souběžně podávanou cisplatinou ani souběžně podávanou cisplatinou s trastuzumabem. Samotný kapecitabin však měl zvýšené koncentrace a delší poločas při kombinaci s trastuzumabem. Údaje rovněž naznačily, že farmakokinetika cisplatinu nebyla ovlivněna souběžně podávaným kapecitabinem ani souběžně podávaným kapecitabinem s trastuzumabem.

Farmakokinetické údaje ze studie H4613g/GO01305 u pacientů s metastazujícím nebo lokálně pokročilým neoperovatelným HER2-pozitivním karcinomem naznačily, že trastuzumab nijak neovlivnil farmakokinetiku karboplatiny.

Vliv cytostatik na farmakokinetiku trastuzumabu

Při porovnání simulovaných koncentrací trastuzumabu v séru při léčbě samotným trastuzumabem (nasyčovací dávka 4 mg/kg, následně 2 mg/kg jednou týdně intravenózně) a koncentrací v séru u japonských žen s HER2-pozitivním metastazujícím karcinomem prsu (studie JP16003) nebyl zjištěn žádný vliv souběžného podání docetaxelu na farmakokinetiku trastuzumabu. Při porovnání farmakokinetických výsledků dvou studií fáze II (BO15935 a M77004) a jedné studie fáze III (HO648g), ve kterých byly pacientky léčeny souběžně trastuzumabem a paklitaxelem, a dvou studií fáze II (WO16229 a MO16982), ve kterých byl podáván samotný trastuzumab, provedených u žen s HER2-pozitivním metastazujícím karcinomem prsu byly zjištěny odlišné individuální i průměrné minimální sérové koncentrace trastuzumabu pro jednotlivé studie i mezi studiemi, nebyl však zjištěn jednoznačný vliv souběžně podávaného paklitaxelu na farmakokinetiku trastuzumabu.

Porovnání farmakokinetických údajů trastuzumabu ze studie M77004, ve které byly ženy s HER2-pozitivním metastazujícím karcinomem prsu léčeny souběžně trastuzumabem, paklitaxelem a doxorubicinem, a farmakokinetických údajů o trastuzumabu ze studií, ve kterých byl trastuzumab podáván samostatně (H0649g) nebo v kombinaci s antracyklinem a cyklofosfamidem nebo paklitaxelem (studie H0648g), naznačilo, že doxorubicin a paklitaxel nijak neovlivňují farmakokinetiku trastuzumabu.

Farmakokinetické údaje ze studie H4613g/GO01305 naznačily, že karboplatina nijak neovlivňuje farmakokinetiku trastuzumabu.

Souběžné podávání anastrozolu zřejmě neovlivňuje farmakokinetiku trastuzumabu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce

Ženy ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Phesgo a 7 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu pertuzumabu. Údaje o podávání pertuzumabu těhotným ženám jsou omezené.

Ze studií na zvířatech není známo, zda trastuzumab může ovlivňovat reprodukční schopnost (viz bod 5.3). Po uvedení přípravku na trh ale byly u těhotných žen léčených trastuzumabem hlášeny poruchy vývoje ledvin a/nebo funkcí ledvin plodu ve spojení s oligohydramnionem, v některých případech vedoucí k fatální hypoplazii plic.

Na základě uvedených studií na zvířatech a údajů po uvedení na trh se nedoporučuje používat přípravek Phesgo během těhotenství, pokud možný přínos matku nepřevýší možné riziko pro plod. Pacientky, které otěhotní, je třeba poučit o možnosti poškození plodu. V případě léčby těhotné pacientky přípravkem Phesgo nebo otěhotnění pacientky během léčby přípravkem Phesgo nebo do 7 měsíců od poslední dávky přípravku Phesgo je žádoucí, aby pacientku pečlivě sledoval multidisciplinární tým.

Kojení

Kojení se během léčby a nejméně 7 měsíců po poslední dávce nedoporučuje vzhledem k tomu, že se lidský IgG vylučuje do mateřského mléka a není známo, zda může poškodit kojení.

Fertilita

Pertuzumab

Nebyly provedeny studie specificky hodnotící vliv pertuzumabu na fertilitu zvířat. Ve studiích toxicity opakovaného podání pertuzumabu nebyly po dobu až šesti měsíců zjištěny žádné nežádoucí účinky na pohlavní orgány samců ani samic makaka jávského (viz bod 5.3).

Trastuzumab

V reprodukčních studiích s makaky jávskými nebyl zjištěn žádný nežádoucí účinek trastuzumabu na fertilitu samic (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Phesgo má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8). Pacientům s reakcemi souvisejícími s injekcí nebo závratí (viz bod 4.4) je třeba doporučit, aby neřídili motorová vozidla a neobsluhovali stroje, dokud příznaky neodezní.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími (> 30 %) nežádoucími účinky hlášenými u pacientů léčených přípravkem Phesgo nebo intravenózním pertuzumabem v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií byly alopecie, průjem, nauzea, anémie, astenie a bolest kloubů.

Nejčastějšími závažnými nežádoucími příhodami ($\geq 1\%$) hlášenými u pacientů léčených přípravkem Phesgo nebo intravenózním pertuzumabem v kombinaci s trastuzumabem byly febrilní neutropenie, srdeční selhání, pyrexie, neutropenie, neutropenická seps, pokles počtu neutrofilů a pneumonie.

Bezpečnostní profil přípravku Phesgo celkově odpovídal známému bezpečnostnímu profilu intravenózního pertuzumabu v kombinaci s trastuzumabem; dodatečným nežádoucím účinkem byla reakce v místě vpichu (14,9 % vs. 0,4 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Bezpečnost pertuzumabu v kombinaci s trastuzumabem byla hodnocena u 3 834 pacientů s HER2-pozitivním karcinomem prsu v pivotních studiích CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY a FEDERICA. Ve všech studiích byla celkově konzistentní, i když se incidence a nejčastější nežádoucí účinky (ADR) lišily v závislosti na tom, zda byl pertuzumab v kombinaci s trastuzumabem podáván společně s cytostatiky nebo bez nich.

Tabulka 2 uvádí nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s pertuzumabem v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií v níže uvedených pivotních klinických studiích (n = 3 834) a po uvedení přípravků na trh.

- CLEOPATRA, ve které byl podáván pertuzumab v kombinaci s trastuzumabem a docetaxelem pacientům s metastazujícím karcinomem prsu (n = 453)
- NEOSPHERE (n = 309) a TRYPHAENA (n = 218), ve kterých byl pertuzumab podáván k neoadjuvantní léčbě v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií pacientům s lokálně pokročilým, inflamatorním nebo časným karcinomem prsu
- APHINITY, ve které byl pertuzumab podáván k adjuvantní léčbě v kombinaci s trastuzumabem a antracyklinovou nebo neantracyklinovou taxanovou chemoterapií pacientům s časným karcinomem prsu (n = 2 364)
- FEDERICA, ve které byl přípravek Phesgo (n = 243) nebo intravenózní pertuzumab a trastuzumab (n = 247) podán v kombinaci s chemoterapií pacientům s časným karcinomem prsu

Pertuzumab se podává v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií; je proto obtížné stanovit příčinnou souvislost mezi nežádoucím účinkem a konkrétním léčivým přípravkem.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů MedDRA a kategorií četnosti:

- velmi časté ($\geq 1/10$)
- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
- vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
- velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)
- není známo (četnost výskytu nelze určit z dostupných údajů).

V každé skupině četností a tříd orgánových systémů jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2: Souhrn nežádoucích účinků u pacientů léčených pertuzumabem, trastuzumabem v pivotních klinických studiích[^] a nežádoucích účinků hlášených po uvedení přípravku na trh[†]

Třídy orgánových systémů	<i>Velmi časté</i>	<i>Časté</i>	<i>Méně časté</i>	<i>Vzácné</i>
Infekce a infestace	zánět nosohltanu	paronychium infekce horních cest dýchacích		
Poruchy krve a lymfatického systému	febrilní neutropenie* neutropenie leukopenie anémie			
Poruchy imunitního systému	reakce související s infuzí ^{°*}	hypersenzitivita ^{°*} hypersenzitivita na lék ^{°*}	anafylaktická reakce ^{°*}	syndrom uvolnění cytokinů ^{°°}
Poruchy metabolismu a výživy	snížení chuti k jídlu			syndrom nádorového rozpadu [†]
Psychiatrické poruchy	nespavost			
Poruchy nervového systému	periferní neuropatie bolest hlavy dysgeuzie periferní senzorická neuropatie závrať parestezie			
Poruchy oka	zvýšená tvorba slz			
Srdeční poruchy		dysfunkce levé srdeční komory ^{**}	městnavé srdeční selhání ^{**}	
Cévní poruchy	návaly horka			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	kašel epistaxe dušnost		intersticiální plicní onemocnění pleurální výpotek	
Gastrointestinální poruchy	průjem zvracení stomatitída nauzea zácpa dyspepsie bolest břicha			
Poruchy kůže a podkožní tkáň	alopecie vyrážka porucha nehtů pruritus suchá kůže			
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	myalgie artralgie bolest v končetině			

Třídy orgánových systémů	<i><u>Velmi časté</u></i>	<i><u>Časté</u></i>	<i><u>Méně časté</u></i>	<i><u>Vzácné</u></i>
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	zánět sliznice periferní edém pyrexie únava astenie reakce v místě vpichu	třesavka bolest edém		

[^] Tabulka 2 uvádí souhrnné údaje z celého léčebného období ve studii CLEOPATRA (uzávěrka dat 11. února 2014; medián počtu cyklů pertuzumabu byl 24), z období neoadjuvantní léčby ve studiích NEOSPHERE (medián počtu cyklů pertuzumabu byl 4 ve všech léčebných ramenech) a TRYPHAENA (medián počtu cyklů pertuzumabu byl 3 až 6 ve všech léčebných ramenech); z léčebného období ve studii APHINITY (medián počtu cyklů pertuzumabu byl 18) a z léčebného období ve studii FEDERICA (medián počtu cyklů přípravku Phesgo byl 7).

* včetně hlášených fatálních nežádoucích příhod

** Pro celkovou dobu léčby ve všech pěti studiích (CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY, FEDERICA). Incidence dysfunkce levé komory srdeční a městnavého srdečního selhání vychází z preferovaných termínů MedDRA hlášených v jednotlivých studiích.

° hypersensitivní / anafylaktická reakce podle skupiny termínů

°° Reakce související s infuzí zahrnují řadu různých termínů ve stejném časovém období, definovaných jako jakékoliv systémové příhody hlášené jako hypersenzitivita, anafylaktická reakce, akutní reakce související s infuzí nebo syndrom uvolnění cytokinů během infuze nebo během 24 hodin po infuzi.

°°° zjištěno pouze u přípravku Phesgo (související se subkutánním podáním)

† nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh

Popis vybraných nežádoucích účinků

Dysfunkce levé srdeční komory

Přípravek Phesgo v kombinaci s chemoterapií

V pivotní studii FEDERICA byl výskyt symptomatického srdečního selhání (třída III nebo IV podle klasifikace NYHA) s poklesem LVEF nejméně o 10 procentních bodů oproti výchozí hodnotě a na < 50 % 1,2 % u pacientů léčených přípravkem Phesgo vs. 0,8 % u pacientů léčených intravenózním pertuzumabem a trastuzumabem. Z pacientů se symptomatickým srdečním selháním se ke dni uzávěrky dat žádný z pacientů léčených přípravkem Phesgo neuzdravil a jeden pacient ukončil léčbu přípravkem Phesgo z důvodu symptomatického srdečního selhání. Asymptomatický nebo mírně symptomatický (třída II podle klasifikace NYHA) pokles LVEF nejméně o 10 procentních bodů oproti výchozí hodnotě a na < 50 % (potvrzeno druhým měřením LVEF) byl hlášen u 0,8 % pacientů léčených přípravkem Phesgo a u 4 % pacientů léčených intravenózním pertuzumabem a trastuzumabem; ke dni uzávěrky dat se uzdravil jeden pacient léčený přípravkem Phesgo a dva pacienti ukončili léčbu přípravkem Phesgo (viz body 4.2 a 4.4).

Intravenózní pertuzumab v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií

V pivotní studii CLEOPATRA byl výskyt dysfunkce levé srdeční komory během studijní léčby vyšší ve skupině s placebem (8,6 %) než ve skupině s pertuzumabem (6,6 %). Výskyt symptomatické dysfunkce levé srdeční komory byl také nižší ve skupině s pertuzumabem (1,8 % ve skupině s placebem vs. 1,5 % ve skupině s pertuzumabem) (viz bod 4.4).

V klinické studii neoadjuvantní léčby NEOSPHERE, ve které byl pacientům podáván pertuzumab ve 4 cyklech jako neoadjuvantní léčba, byl výskyt dysfunkce levé srdeční komory (během celé doby léčby) vyšší ve skupině s pertuzumabem, trastuzumabem a docetaxelem (7,5 %) než ve skupině s trastuzumabem a docetaxelem (1,9 %). Ve skupině s pertuzumabem a trastuzumabem se vyskytl jediný případ symptomatické dysfunkce levé srdeční komory.

V klinické studii neoadjuvantní léčby TRYPHAENA byl výskyt dysfunkce levé srdeční komory (během celé doby léčby) 8,3 % ve skupině s pertuzumabem plus trastuzumabem a režimem FEC (5-fluorouracil, epirubicin, cyklofosfamid) s následným podáním pertuzumabu plus trastuzumabu a docetaxelu; 9,3 % ve skupině s pertuzumabem plus trastuzumabem a docetaxelem následně po režimu FEC; a 6,6 % ve skupině s pertuzumabem v kombinaci s režimem TCH (docetaxel, karboplatina a trastuzumab). Výskyt symptomatické dysfunkce levé srdeční komory (městnavé srdeční selhání) byl 1,3 % ve skupině s pertuzumabem plus trastuzumabem a docetaxelem následně po režimu FEC (tím byl vyloučen pacient, u kterého se vyskytla symptomatická dysfunkce levé srdeční komory během léčby režimem FEC před podáním pertuzumabu plus trastuzumabu a docetaxelu) a stejně tak 1,3 % ve skupině s pertuzumabem v kombinaci s režimem TCH. Symptomatická dysfunkce levé srdeční komory se nevyskytla u žádného pacienta ve skupině s pertuzumabem plus trastuzumabem a režimem FEC s následným podáním pertuzumabu plus trastuzumabu a docetaxelu.

V neoadjuvantním období studie BERENICE byl výskyt symptomatické dysfunkce levé srdeční komory třídy III/IV podle klasifikace NYHA (městnavé srdeční selhání podle kritérií NCI CTCAE v. 4) 1,5 % ve skupině s doxorubicinem a cyklofosfamidem v dose-dense režimu a následně pertuzumabem plus trastuzumabem a paklitaxelem a ve skupině s režimem FEC a následně pertuzumabem v kombinaci s trastuzumabem a docetaxelem nedošlo k výskytu symptomatické dysfunkce levé srdeční komory u žádného z pacientů (0 %). Výskyt asymptomatické dysfunkce levé srdeční komory (pokles ejekční frakce podle kritérií NCI CTCAE v. 4) byl 7 % ve skupině s doxorubicinem a cyklofosfamidem v dose-dense režimu a následně pertuzumabem plus trastuzumabem a paklitaxelem a 3,5 % ve skupině s režimem FEC a následně pertuzumabem plus trastuzumabem a docetaxelem.

Ve studii APHINITY byla incidence symptomatického srdečního selhání (třída III nebo IV podle klasifikace NYHA) s poklesem LVEF nejméně o 10 procentních bodů oproti výchozí hodnotě a na < 50 % menší než 1 % (0,6 % u pacientů léčených pertuzumabem vs. 0,3 % u pacientů užívajících placebo). Z pacientů se symptomatickým srdečním selháním se 46,7 % pacientů léčených pertuzumabem a 57,1 % pacientů užívajících placebo uzdravilo (uzdravení bylo definováno jako 2 po sobě jdoucí měření LVEF vyšší než 50 %) ke dni uzávěrky dat. Většina příhod byla hlášena u pacientů léčených antracyklinem. Asymptomatický nebo mírně symptomatický (třída II podle klasifikace NYHA) pokles LVEF nejméně o 10 procentních bodů oproti výchozí hodnotě a na < 50 % byl hlášen u 2,7 % pacientů léčených pertuzumabem a u 2,8 % pacientů užívajících placebo, z nichž se ke dni uzávěrky dat uzdravilo 79,7 % pacientů léčených pertuzumabem a 80,6 % pacientů užívajících placebo.

Reakce související s injekcí/infuzí

Přípravek Phesgo v kombinaci s chemoterapií

V pivotní studii FEDERICA byla reakce související s injekcí / infuzí definována jako jakákoliv systémová reakce hlášená do 24 hodin od podání přípravku Phesgo nebo intravenózního pertuzumabu v kombinaci s trastuzumabem (viz body 4.2 a 4.4).

Reakce související s injekcí byly hlášeny u 0,8 % pacientů léčených přípravkem Phesgo a reakce související s infuzí byly hlášeny u 10,7 % pacientů léčených intravenózním pertuzumabem a trastuzumabem. Většinu systémových reakcí souvisejících s injekcí / infuzí při podání přípravku Phesgo nebo intravenózního pertuzumabu a trastuzumabu byly třesavka, pyrexie nebo zvracení.

Reakce v místě vpichu, definované jako jakákoliv místní reakce hlášená do 24 hodin od podání přípravku Phesgo, byly hlášeny u 14,9 % pacientů léčených přípravkem Phesgo a ve všech případech se jednalo o příhodu stupně 1 nebo 2. Většinu místních reakcí v místě vpichu při podání přípravku Phesgo tvořila bolest v místě vpichu nebo zarudnutí kůže v místě vpichu.

Intravenózní pertuzumab v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií

V pivotních studiích byla reakce související s podáním definována jako jakákoliv příhoda hlášená jako hypersenzitivita, anafylaktická reakce, akutní reakce na infuzi nebo syndrom uvolnění cytokinů během infuze nebo během dne podání infuze. V pivotní studii CLEOPATRA byla počáteční dávka pertuzumabu podána ve dnu před trastuzumabem a docetaxelem, aby bylo možné zhodnotit reakce související s pertuzumabem. První den, kdy byl podán pouze pertuzumab, byla celková četnost výskytu reakcí na infuzi 9,8 % ve skupině s placebem a 13,2 % ve skupině s pertuzumabem; většina reakcí byla lehká nebo středně těžká. K nejčastějším reakcím souvisejícím s infuzí (≥ 1.0 %) ve skupině s pertuzumabem patřila pyrexie, třesavka, únava, bolest hlavy, astenie, hypersenzitivita a zvracení.

Během druhého cyklu, kdy byly všechny léčivé přípravky podány ve stejném dnu, patřily k nejčastějším reakcím souvisejícím s infuzí (≥ 1.0 %) ve skupině s pertuzumabem únava, hypersenzitivita na lék, dysgeuzie, hypersenzitivita, myalgie a zvracení (viz bod 4.4).

Ve studiích neoadjuvantní a adjuvantní léčby byl pertuzumab podáván ve stejném dnu jako ostatní léčivé přípravky. Reakce související s infuzí se vyskytly u 18,6 % až 25,0 % pacientů v prvním dnu podání pertuzumabu (v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií). Typ a tíže příhod odpovídala typu a tíži příhod ve studii CLEOPATRA a většina reakcí byla lehká nebo středně těžká.

Hypersenzitivní reakce/anafylaxe

Přípravek Phesgo v kombinaci s chemoterapií

V pivotní studii FEDERICA byla celková četnost hypersenzitivních / anafylaktických příhod hlášených v souvislosti s anti-HER2 léčbou 1,6 % u pacientů léčených přípravkem Phesgo vs. 1,2 % u pacientů léčených intravenózním pertuzumabem a trastuzumabem; žádná z nich nebyla stupně 3 až 4 podle kritérií NCI CTCAE (viz bod 4.4). U jednoho pacienta se vyskytla hypersenzitivita / anafylaxe během nebo bezprostředně po podání přípravku Phesgo v prvním cyklu, což vedlo k ukončení léčby (viz body 4.2 a 4.4).

Intravenózní pertuzumab v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií

V pivotní studii CLEOPATRA u metastazujícího karcinomu prsu byla celková četnost hypersenzitivních / anafylaktických příhod hlášených zkoušejícím během celého léčebného období 9,3 % ve skupině s placebem a 11,3 % ve skupině s pertuzumabem; z toho se ve 2,5 %, resp. ve 2,0 % jednalo o příhody stupně 3 až 4 podle kritérií NCI CTCAE. Celkově se příhody označené zkoušejícím za anafylaxi vyskytly u 2 pacientů ve skupině s placebem a u 4 pacientů ve skupině s pertuzumabem (viz bod 4.4).

Celkově byla většina hypersenzitivních reakcí lehká nebo středně těžká a při léčbě ustoupila. Většina reakcí byla na základě úpravy studijní léčby vyhodnocena jako reakce související s infuzemi docetaxelu.

Hypersenzitivní / anafylaktické reakce ve studiích neoadjuvantní a adjuvantní léčby byly konzistentní s reakcemi ve studii CLEOPATRA. Ve studii NEOSPHERE se anafylaxe vyskytla u dvou pacientů ve skupině léčené pertuzumabem a docetaxelem. Ve studiích TRYPHAENA a APHINITY byla celková četnost výskytu hypersenzitivity / anafylaxe nejvyšší ve skupině léčené pertuzumabem a režimem TCH (13,2 %, resp. 7,6 %); z toho 2,6 %, resp. 1,3 % příhod bylo stupně 3 až 4 podle kritérií NCI CTCAE.

Febrilní neutropenie

Přípravek Phesgo v kombinaci s chemoterapií

V pivotní studii FEDERICA se vyskytla febrilní neutropenie u 6,5 % pacientů léčených přípravkem Phesgo a u 5,6 % pacientů léčených intravenózním pertuzumabem a trastuzumabem.

Stejně jako v pivotních studiích s intravenózním pertuzumabem a trastuzumabem byl zjištěn vyšší výskyt febrilní neutropenie u asijských pacientů léčených intravenózním pertuzumabem a trastuzumabem (13,0 %); podobně vyšší byl i výskyt febrilní neutropenie u asijských pacientů léčených přípravkem Phesgo (13,7 %).

Intravenózní pertuzumab v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií

V pivotní studii CLEOPATRA se u většiny pacientů v obou léčebných skupinách vyskytla nejméně jedna leukopenická příhoda (63,0 % pacientů ve skupině s pertuzumabem a 58,3 % pacientů ve skupině s placebem); většinou se jednalo o neutropenické příhody (viz bod 4.4). Febrilní neutropenie se vyskytla u 13,7 % pacientů léčených pertuzumabem a u 7,6 % pacientů užívajících placebo. V obou léčebných skupinách byl podíl pacientů s febrilní neutropenií nejvyšší v prvním cyklu léčby a následně postupně klesal. U asijských pacientů v obou léčebných skupinách byl zjištěn vyšší výskyt febrilní neutropenie než u pacientů jiného rasového původu a z jiných zeměpisných oblastí. U asijských pacientů byl výskyt febrilní neutropenie vyšší ve skupině léčené pertuzumabem (25,8 %) než ve skupině s placebem (11,3 %).

Ve studii NEOSPHERE se febrilní neutropenie vyskytla u 8,4 % pacientů léčených neoadjuvantně pertuzumabem, trastuzumabem a docetaxelem ve srovnání se 7,5 % pacientů léčených trastuzumabem a docetaxelem. Ve studii TRYPHAENA se febrilní neutropenie vyskytla u 17,1 % pacientů léčených neoadjuvantně pertuzumabem plus režimem TCH a u 9,3 % pacientů léčených neoadjuvantně pertuzumabem, trastuzumabem a docetaxelem následně po režimu FEC. Ve studii TRYPHAENA byl výskyt febrilní neutropenie vyšší u pacientů, kterým byl podán pertuzumab v šesti cyklech, ve srovnání s pacienty, kterým byl pertuzumab podán ve třech cyklech, a to nezávisle na podané chemoterapii. V obou neoadjuvantních studiích byl stejně jako ve studii CLEOPATRA zjištěn vyšší výskyt neutropenie a febrilní neutropenie u asijských pacientů ve srovnání s jinými pacienty. Ve studii NEOSPHERE se febrilní neutropenie vyskytla u 8,3 % asijských pacientů léčených neoadjuvantně pertuzumabem, trastuzumabem a docetaxelem ve srovnání se 4,0 % asijských pacientů léčených neoadjuvantně trastuzumabem a docetaxelem.

Ve studii APHINITY se febrilní neutropenie vyskytla u 12,1 % pacientů léčených pertuzumabem a u 11,1 % pacientů užívajících placebo. Stejně jako ve studiích CLEOPATRA, TRYPHAENA a NEOSPHERE byl ve studii APHINITY zjištěn vyšší výskyt febrilní neutropenie u asijských pacientů léčených pertuzumabem ve srovnání s jinými rasami (15,9 % pacientů léčených pertuzumabem a 9,9 % pacientů užívajících placebo).

Průjem

Přípravek Phesgo v kombinaci s chemoterapií

V pivotní studii FEDERICA se průjem vyskytl u 61,7 % pacientů léčených přípravkem Phesgo a u 59,1 % pacientů léčených intravenózním pertuzumabem a trastuzumabem. Průjem stupně ≥ 3 byl hlášen u 7,3 % pacientů v ramenu s přípravkem Phesgo vs. 5,2 % v ramenu s intravenózním pertuzumabem a trastuzumabem. Většina hlášených příhod byla stupně 1 nebo 2. Nejvyšší výskyt průjmu (všechny stupně) byl hlášen během období cílené terapie a taxanové chemoterapie (57,7 % pacientů v ramenu s přípravkem Phesgo vs. 53,6 % pacientů v ramenu s intravenózním pertuzumabem a trastuzumabem) (viz bod 4.4).

Intravenózní pertuzumab v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií

V pivotní studii CLEOPATRA u metastazujícího karcinomu prsu se průjem vyskytl u 68,4 % pacientů léčených pertuzumabem a u 48,7 % pacientů užívajících placebo (viz bod 4.4). Příhody byly většinou lehké až středně těžké a vyskytly se v prvních několika cyklech léčby. Průjem stupně 3 až 4 podle kritérií NCI CTCAE se vyskytl u 9,3 % pacientů léčených pertuzumabem vs. 5,1 % pacientů užívajících placebo. Medián délky nejdelsí epizody byl 18 dnů u pacientů léčených pertuzumabem a 8 dnů u pacientů užívajících placebo. Průjmové příhody dobře reagovaly na proaktivní léčbu

přípravky proti průjmu.

Ve studii NEOSPHERE se průjem vyskytl u 45,8 % pacientů léčených neoadjuvantně pertuzumabem, trastuzumabem a docetaxelem ve srovnání se 33,6 % pacientů léčených trastuzumabem a docetaxelem. Ve studii TRYPHAENA se průjem vyskytl u 72,3 % pacientů léčených neoadjuvantně pertuzumabem plus režimem TCH a u 61,4 % pacientů léčených neoadjuvantně pertuzumabem, trastuzumabem a docetaxelem následně po režimu FEC. Většina příhod v obou studiích byla lehká až středně těžká.

Ve studii APHINITY byl hlášen vyšší výskyt průjmu v ramenu s pertuzumabem (71,2 %) ve srovnání s ramenem s placebem (45,2 %). Průjem stupně ≥ 3 byl hlášen u 9,8 % pacientů v ramenu s pertuzumabem vs. 3,7 % v ramenu s placebem. Většina hlášených příhod byla stupně 1 nebo 2. Nejvyšší výskyt průjmu (všechny stupně) byl hlášen během období cílené terapie a taxanové chemoterapie (61,4 % pacientů v ramenu s pertuzumabem vs. 33,8 % pacientů v ramenu s placebem). Po ukončení chemoterapie byl výskyt průjmu mnohem nižší (18,1 % pacientů v ramenu s pertuzumabem vs. 9,2 % pacientů v ramenu s placebem v období s cílenou léčbou po chemoterapii).

Vyrážka

Přípravek Phesgo v kombinaci s chemoterapií

V pivotní studii FEDERICA se vyrážka vyskytla u 18,1 % pacientů léčených přípravkem Phesgo a u 21,8 % pacientů léčených intravenózním pertuzumabem a trastuzumabem. Většina příhod s vyrážkou byla stupně 1 nebo 2.

Intravenózní pertuzumab v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií

V pivotní studii CLEOPATRA u metastazujícího karcinomu prsu se vyrážka vyskytla u 51,7 % pacientů léčených pertuzumabem a u 38,9 % pacientů užívajících placebo. Většina příhod byla stupně 1 nebo 2, vyskytla se v prvních dvou cyklech a reagovala na standardní léčbu, jako jsou topické nebo perorální přípravky na akné.

Ve studii NEOSPHERE se vyrážka vyskytla u 40,2 % pacientů léčených neoadjuvantně pertuzumabem, trastuzumabem a docetaxelem ve srovnání s 29,0 % pacientů léčených trastuzumabem a docetaxelem. Ve studii TRYPHAENA se vyrážka vyskytla u 36,8 % pacientů léčených neoadjuvantně pertuzumabem plus režimem TCH a u 20,0 % pacientů léčených neoadjuvantně pertuzumabem, trastuzumabem a docetaxelem následně po režimu FEC. Výskyt vyrážky byl vyšší u pacientů, kterým byl podán pertuzumab v šesti cyklech, ve srovnání s pacienty, kterým byl pertuzumab podán ve třech cyklech, a to nezávisle na podané chemoterapii.

Ve studii APHINITY se vyrážka vyskytla u 25,8 % pacientů v ramenu s pertuzumabem vs. 20,3 % pacientů v ramenu s placebem. Většina příhod s vyrážkou byla stupně 1 nebo 2.

Laboratorní abnormality

Přípravek Phesgo v kombinaci s chemoterapií

Výskyt neutropenie stupně 3 až 4 podle kritérií NCI CTCAE v. 4 v pivotní studii FEDERICA byl v obou léčebných skupinách vyvážen (14,5 % pacientů léčených přípravkem Phesgo a 13,9 % pacientů léčených intravenózním pertuzumabem a trastuzumabem).

Intravenózní pertuzumab v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií

Výskyt neutropenie stupně 3 až 4 podle kritérií NCI CTCAE v. 3 v pivotní studii CLEOPATRA byl v obou léčebných skupinách vyvážen: 86,3 % pacientů léčených pertuzumabem a 86,6 % pacientů užívajících placebo (z toho 60,7 %, resp. 64,8 % pacientů s neutropenií stupně 4).

Výskyt neutropenie stupně 3 až 4 podle kritérií NCI CTCAE v. 3 ve studii NEOSPHERE byl 74,5 % pacientů léčených neoadjuvantně pertuzumabem, trastuzumabem a docetaxelem ve srovnání s 84,5 % pacientů léčených trastuzumabem a docetaxelem (z toho 50,9 %, resp. 60,2 % pacientů s neutropenií stupně 4). Výskyt neutropenie stupně 3 až 4 podle kritérií NCI CTCAE v. 3 ve studii TRYPHAENA byl 85,3 % u pacientů léčených neoadjuvantně pertuzumabem + TCH a 77,0 % pacientů léčených neoadjuvantně pertuzumabem, trastuzumabem a docetaxelem následně po režimu FEC (z toho 66,7 %, resp. 59,5 % pacientů s neutropenií stupně 4).

Výskyt neutropenie stupně 3 až 4 podle kritérií NCI CTCAE v. 4 ve studii APHINITY byl 40,6 % pacientů léčených pertuzumabem, trastuzumabem a chemoterapií ve srovnání se 39,1 % pacientů léčených placebem, trastuzumabem a chemoterapií (z toho 28,3 %, resp. 26,5 % pacientů s neutropenií stupně 4).

Imunogenita

Stejně jako všechny terapeutické proteiny může i léčba přípravkem Phesgo vyvolat imunitní odpověď na pertuzumab a trastuzumab.

Po léčbě ve studii FEDERICA byl výskyt protilátek proti pertuzumabu 6,1 % (15/245) a protilátek proti trastuzumabu 0,4 % (1/245) u pacientů léčených intravenózním pertuzumabem a trastuzumabem. Mezi pacienty s pozitivními protilátkami proti pertuzumabu byly u dvou pacientů zjištěny neutralizující protilátky proti pertuzumabu.

U pacientů léčených intravenózním pertuzumabem a trastuzumabem byl v kterémkoliv časovém okamžiku (včetně zahájení léčby) výskyt protilátek proti pertuzumabu 10,3 % (26/252) a protilátek proti trastuzumabu 1,2 % (3/252). U tří z těchto pacientů byly zjištěny neutralizující protilátky proti pertuzumabu.

U pacientů léčených přípravkem Phesgo byl po léčbě výskyt protilátek proti pertuzumabu 8,3 % (20/241), protilátek proti trastuzumabu 1,7 % (4/241) a protilátek proti vorhyaluronidase alfa 3,8 % (9/238). U dvou z těchto pacientů byly zjištěny neutralizující protilátky proti pertuzumabu a u jednoho pacienta byly zjištěny neutralizující protilátky proti trastuzumabu.

U pacientů léčených přípravkem Phesgo byl v kterémkoliv časovém okamžiku (včetně zahájení léčby) výskyt protilátek proti pertuzumabu 12,1 % (30/248), protilátek proti trastuzumabu 3,2 % (8/248) a protilátek proti vorhyaluronidase alfa 9 % (22/245). U tří z těchto pacientů byly zjištěny neutralizující protilátky proti pertuzumabu, u jednoho pacienta byly zjištěny neutralizující protilátky proti trastuzumabu a u jednoho pacienta byly zjištěny neutralizující protilátky proti vorhyaluronidase alfa.

Klinický význam tvorby protilátek proti pertuzumabu, protilátek proti trastuzumabu nebo protilátek proti vorhyaluronidase alfa po léčbě přípravkem Phesgo není znám.

Převedení léčby z intravenózního pertuzumabu a trastuzumabu na přípravek Phesgo (nebo naopak)

Studie MO40628 zkoumala bezpečnost převedení z intravenózního pertuzumabu a trastuzumabu na subkutánní podání (rameno A) přípravku Phesgo a naopak (rameno B), s primárním cílem posoudit preference pacientů pro použití přípravku Phesgo (pro více informací o designu studie viz bod 5.1).

U pacientů v ramenu A byla incidence nežádoucích příhod v průběhu cyklů 1-3 (intravenózní léčba) 77,5 % (62/80 pacientů) ve srovnání s cykly 4-6 (subkutánní léčba), kdy byla 72,5 % (58/80 pacientů). U pacientů v ramenu B byla incidence nežádoucích příhod v průběhu cyklů 1-3 (subkutánní léčba) 77,5 % (62/80 pacientů) ve srovnání s cykly 4-6 (intravenózní léčba), kdy byla 63,8 % (51/80 pacientů), zejména díky vyšší incidenci lokálních reakcí v místě vpichu injekce (všechny byly stupně 1 nebo 2) v průběhu podávání přípravku Phesgo. Před převedením (cykly 1-3) byly četnost závažných

nežádoucích účinků, nežádoucích účinků stupně 3 a přerušeni léčby pro nežádoucí účinky nízké (< 6%) a podobné jako četnost po převedení (cykly 4-6).

Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky stupně 4 nebo 5.

Starší pacienti

Ve studii FEDERICA celkově nebyly u pacientů ve věku ≥ 65 let a ve věku < 65 let zjištěny žádné rozdíly v bezpečnosti přípravku Phesgo.

Míra výskytu snížení chuti k jídlu, anémie, snížení tělesné hmotnosti, astenie, dysgeuzie, periferní neuropatie, hypomagnezémie a průjmu při intravenózním podání pertuzumabu v kombinaci s trastuzumabem však byla v pivotních klinických studiích s pertuzumabem o ≥ 5 % vyšší u pacientů ve věku ≥ 65 let (n = 418) ve srovnání s pacienty ve věku < 65 let (n = 2 926).

O léčbě pacientů ve věku > 75 let přípravkem Phesgo nebo intravenózním pertuzumabem a trastuzumabem jsou k dispozici omezené údaje z klinických studií. Podle údajů po uvedení na trh nejsou v bezpečnosti pertuzumabu v kombinaci s trastuzumabem žádné rozdíly mezi pacienty ve věku ≥ 65 let a pacienty ve věku < 65 let.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nejvyšší hodnocená dávka přípravku Phesgo je 1 200 mg pertuzumabu / 600 mg trastuzumabu. Při předávkování je třeba u pacientů pečlivě sledovat výskyt známek nebo příznaků nežádoucích účinků a případně zahájit vhodnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, monoklonální protilátky, ATC kód: L01XY02.

Mechanismus účinku

Přípravek Phesgo obsahuje pertuzumab a trastuzumab zajišťující léčebný účinek tohoto léčivého přípravku a vorhalyuronidasu alfa, enzym používaný ke zvýšení disperze a absorpce látek obsažených v léčivu při subkutánním podání.

Pertuzumab a trastuzumab jsou rekombinantní humanizované monoklonální protilátky IgG1 cílené na receptor typu 2 pro lidský epidermální růstový faktor (HER2). Obě látky se váží na specifické subdomény HER2 a pomocí vzájemně se doplňujících mechanismů blokují signalizaci HER2:

- pertuzumab je specificky cílený na mimobuněčnou dimerizační doménu (subdoménu II) HER2, která blokuje na ligandech závislou heterodimerizaci HER2 s ostatními členy skupiny HER včetně receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR), HER3 a HER4. V důsledku toho pertuzumab inhibuje na ligandech závislou intracelulární signalizaci dvěma hlavními signalizačními drahami: mitogenem aktivovanou proteinovou kinázou (MAP) a fosfoinositid-3-kinázou (PI3K). Inhibice těchto signálních drah může vést k zastavení buněčného růstu a apoptóze.

- Trastuzumab se váže na subdoménu IV mimobuněčné domény bílkoviny HER2. Tím blokuje na ligandu nezávislou proliferaci zprostředkovanou HER2 a signály přežití nádorových buněk se zvýšenou expresí HER2 u člověka.

Obě látky jsou navíc mediátory na protilátce závislé buňkami zprostředkované cytotoxicity (ADCC). *In vitro* byla pertuzumabem i trastuzumabem zprostředkovaná ADCC pozorována především na nádorových buňkách se zvýšenou expresí HER2 ve srovnání s nádorovými buňkami bez zvýšené exprese HER2.

Klinická účinnost a bezpečnost

Tato část uvádí klinickou zkušenost s pevnou dávkou kombinace pertuzumabu a trastuzumabu v přípravku Phesgo a s intravenózním pertuzumabem v kombinaci s trastuzumabem u pacientů s časným a metastazujícím karcinomem prsu se zvýšenou expresí HER2.

Klinická zkušenost s přípravkem Phesgo u pacientů s HER2 pozitivním časným karcinomem prsu

Klinická zkušenost s přípravkem Phesgo vychází z údajů z klinické studie fáze III (FEDERICA WO40324) a z klinické studie fáze II (PHRANCESCA MO40628) u pacientů s časným karcinomem prsu se zvýšenou expresí HER2. Zvýšená exprese HER2 byla stanovena centrální laboratoří a byla definována jako skóre 3+ při IHC nebo poměr amplifikace při ISH $\geq 2,0$ v níže uvedené studii.

FEDERICA (WO40324)

FEDERICA je otevřená, multicentrická, randomizovaná studie prováděná u 500 pacientů s časným HER2-pozitivním karcinomem prsu, který je operovatelný nebo lokálně pokročilý (včetně inflamatorního) s velikostí nádoru > 2 cm nebo s pozitivními uzlinami, s neoadjuvantní a adjuvantní léčbou. Pacienti byli randomizováni k podání 8 cyklů neoadjuvantní chemoterapie se souběžným podáním 4 cyklů přípravku Phesgo nebo intravenózního pertuzumabu a trastuzumabu během cyklů 5 až 8. Zkoušející zvolili jednu ze dvou neoadjuvantních chemoterapií pro jednotlivé pacienty:

- 4 cykly doxorubicinu (60 mg/m^2) a cyklofosfamidu (600 mg/m^2) každé 2 týdny a následně paklitaxel (80 mg/m^2) týdně po dobu 12 týdnů
- 4 cykly doxorubicinu (60 mg/m^2) a cyklofosfamidu (600 mg/m^2) každé 3 týdny a následně 4 cykly docetaxelu (75 mg/m^2 v prvním cyklu a následně 100 mg/m^2 v dalších cyklech dle úsudku zkoušejícího) každé 3 týdny.

Po operaci pacienti pokračovali v léčbě přípravkem Phesgo nebo intravenózním pertuzumabem a trastuzumabem podle léčby před operací po dalších 14 cyklů do absolvování 18 cyklů anti-HER2 terapie. Pacienti zároveň absolvovali adjuvantní radioterapii a endokrinní léčbu podle místní praxe. V adjuvantním období byla povolena náhrada intravenózního trastuzumabu subkutánním trastuzumabem dle úsudku zkoušejícího. Anti-HER2 terapie byla podána každé 3 týdny podle tabulky 3.

Tabulka 3: Dávkování a způsob podání přípravku Phesgo, intravenózního pertuzumabu, intravenózního trastuzumabu a subkutánního trastuzumabu

Léčivý přípravek	Podání	Dávka	
		nasycovací	udržovací
Phesgo	subkutánní injekce	1 200 mg / 600 mg	600 mg / 600 mg
pertuzumab	intravenózní infuze	840 mg	420 mg
trastuzumab	intravenózní infuze	8 mg/kg	6 mg/kg
trastuzumab	subkutánní injekce	600 mg	

Cílem studie FEDERICA bylo prokázat noninferioritu pertuzumabu měřenou jako sérovou C_{trough} (minimální koncentraci) pertuzumabu u přípravku Phesgo ve srovnání s intravenózním pertuzumabem

v cyklu 7 (tj. před dávkou v cyklu 8) (primární cílový parametr). Dodatečné sekundární cílové parametry zahrnovaly noninferioritu trastuzumabu měřenou jako sérovou C_{trough} (minimální koncentraci) trastuzumabu u přípravku Phesgo ve srovnání s intravenózním trastuzumabem v cyklu 7, účinnost (lokálně stanovenou celkovou patologickou úplnou odpověď, tpCR) a bezpečnostní cílové parametry. Obě ramena byla demograficky dobře vyvážena a medián věku pacientů léčených ve studii byl 51 let. Většina pacientů měla onemocnění pozitivní na hormonální receptory (61,2 %), s pozitivními uzlinami (57,6 %) a byla bílé rasy (65,8 %).

Údaje o noninferioritě expozičních pertuzumabu a trastuzumabu v přípravku Phesgo jsou uvedeny v bodě 5.2. Bezpečnostní profil je uveden v bodě 4.8.

Výsledky analýzy sekundárního cílového parametru tpCR (lokální stanovení) definovaného jako nepřítomnost invazivního onemocnění v prsu a axile (ypT0/is, ypN0) uvádí tabulka 4.

Tabulka 4: Souhrn celkové patologické úplné odpovědi (tpCR)

	Phesgo (n = 248)	Intravenózní pertuzumab + trastuzumab (n = 252)
tpCR (ypT0/is, ypN0)	148 (59,7 %)	150 (59,5 %)
Přesný 95 % CI pro míru tpCR ¹	(53,28; 65,84)	(53,18; 65,64)
Rozdíl v míře tpCR (subkutánní mínus intravenózní rameno)	0,15	
95 % CI pro rozdíl v míře tpCR ²	-8,67 až 8,97	

¹ Interval spolehlivosti pro binomické rozdělení pro jeden vzorek stanovený podle Cloppera a Pearsona.

² Výpočet s korekcí kontinuity podle Haucka a Andersona.

PHRANCESCA (MO40628)

Studie MO40628 zkoumala bezpečnost převedení z intravenózního pertuzumabu a trastuzumabu na subkutánní přípravek Phesgo a naopak (viz bod 4.8) s primárním cílem posoudit preference pacientů pro intravenózní nebo subkutánní formu podání: 85 % pacientů preferovalo subkutánní podání, zatímco 13,8 % upřednostňovalo intravenózní podání a 1,2 % nemělo žádné preference. Do této dvouramenné zkřížené studie bylo zahrnuto celkem 160 pacientů: 80 pacientů bylo randomizováno do ramene A (3 cykly intravenózního pertuzumabu a trastuzumabu následované 3 cykly přípravku Phesgo) a 80 pacientů bylo randomizováno do ramene B (3 cykly přípravku Phesgo následované 3 cykly intravenózního pertuzumabu a trastuzumabu). V rámci primární analýzy byl medián expoziční adjuvantnímu pertuzumabu a trastuzumabu (intravenózní i subkutánní podání) 11 cyklů (rozmezí: 6 až 15).

Klinická zkušenost s intravenózním pertuzumabem v kombinaci s trastuzumabem u HER2-pozitivního karcinomu prsu

Klinická zkušenost s intravenózním pertuzumabem v kombinaci s trastuzumabem vychází z údajů ze dvou randomizovaných neoadjuvantních studií fáze II u časného karcinomu prsu (jedna kontrolovaná), nerandomizované neoadjuvantní studie fáze II, randomizované studie fáze III s adjuvantní léčbou a randomizované studie fáze III a jednoramenné studie fáze II u metastazujícího karcinomu prsu. Zvýšená exprese HER2 byla stanovena centrální laboratoří a byla definována jako skóre 3+ při IHC nebo poměr amplifikace při ISH $\geq 2,0$ v níže uvedených studiích.

Časný karcinom prsu

Neoadjuvantní léčba

Lokálně pokročilé a inflamatorní karcinomy prsu jsou z hlediska neoadjuvantní léčby považovány za vysoce rizikové bez ohledu na stav hormonálních receptorů. U časného karcinomu prsu je třeba při

hodnocení rizik zvážit velikost nádoru, stupeň, stav hormonálních receptorů a metastázy v mízních uzlinách.

Indikace neoadjuvantní léčby karcinomu prsu je podložena důkazy o zlepšení míry patologické úplné odpovědi a trendem k delšímu přežití bez známek onemocnění (DFS), které ale neznamenají ani neměří přesně přínos z hlediska dlouhodobých výsledků, jako je celkové přežití (OS) nebo přežití bez známek onemocnění.

NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE je multicentrická, multinárodní, randomizovaná, kontrolovaná studie fáze II s pertuzumabem, která byla provedena se 417 dospělými pacientkami s nově zjištěným, časným, inflamatorním nebo lokálně pokročilým HER2-pozitivním karcinomem prsu (T2-4d; průměr primárního nádoru > 2 cm) bez předchozí léčby trastuzumabem, chemoterapií nebo radioterapií. Do studie nebyly zařazeny pacientky s metastázami, oboustranným karcinomem prsu, klinicky významnými kardiálními rizikovými faktory (viz bod 4.4) nebo ejekční frakcí levé srdeční komory < 55 %. Většina patientek byla mladší 65 let.

Pacientky byly randomizovány ke 4 cyklům předoperační léčby jedním z následujících neoadjuvantních režimů:

- trastuzumab plus docetaxel
- pertuzumab plus trastuzumab a docetaxel
- pertuzumab plus trastuzumab
- pertuzumab plus docetaxel.

Randomizace byla stratifikována podle typu karcinomu prsu (operovatelný, lokálně pokročilý nebo inflamatorní) a pozitivitu na estrogenní receptory (ER) nebo na progesteronové receptory (PgR).

Pertuzumab byl podáván intravenózně v počáteční dávce 840 mg, po které následovala dávka 420 mg každé tři týdny. Trastuzumab byl podáván intravenózně v počáteční dávce 8 mg/kg, po které následovala dávka 6 mg/kg každé tři týdny. Docetaxel byl podáván intravenózně v počáteční dávce 75 mg/m², po které následovala dávka 75 mg/m² nebo 100 mg/m² (při snášenlivosti) každé tři týdny. Po operaci byly všem pacientkám podány 3 cykly 5-fluorouracilu (600 mg/m²), epirubicinu (90 mg/m²), cyklofosfamidu (600 mg/m²) (FEC) intravenózně každé tři týdny a trastuzumab podaný intravenózně každé tři týdny do absolvování jednorocní léčby. Pacientkám, které před operací dostávaly pouze pertuzumab plus trastuzumab, byly následně po operaci podány FEC i docetaxel.

Primárním cílovým parametrem ve studii byla míra patologické úplné odpovědi (pCR) v prsu (ypT0/is). Sekundárními cílovými parametry byla míra klinické odpovědi, míra operací k zachování prsu (pouze nádory T2–3), přežití bez známek onemocnění (DFS) a přežití bez progresu (PFS). Dodatečné výzkumné hodnocení míry pCR zahrnovalo stav mízních uzlin (ypT0/isN0 a ypT0N0).

Demografické charakteristiky byly dobře vyvážené: medián věku byl 49 až 50 let, většina patientek byla bílé rasy (71 %) a všechny byly ženy. Celkem 7 % patientek mělo inflamatorní karcinom prsu, 32 % patientek mělo lokálně pokročilý karcinom prsu a 61 % patientek mělo operovatelný karcinom prsu. Přibližně polovina patientek v každé léčebné skupině měla onemocnění pozitivní na hormonální receptory (definované jako ER a/nebo PgR pozitivní).

Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 5. U patientek léčených pertuzumabem plus trastuzumabem a docetaxelem došlo ke statisticky významnému zlepšení míry pCR (ypT0/is) ve srovnání s pacientkami léčenými trastuzumabem a docetaxelem (45,8 % vs. 29,0 %; p = 0,0141). Zjištěné výsledky byly podobné bez ohledu na definici pCR. Rozdíl v míře pCR se pravděpodobně promítne do klinicky smysluplného rozdílu v dlouhodobé účinnosti; tomu napovídá i pozitivní vývoj doby do progresu (poměr rizik [HR] = 0,69; 95% interval spolehlivosti 0,34;1,40) a přežití bez známek onemocnění (HR = 0,60; 95% interval spolehlivosti 0,28;1,27).

Míry pCR a přínos pertuzumabu (pertuzumab plus trastuzumab a docetaxel ve srovnání s trastuzumabem a docetaxelem) byly nižší v podskupině pacientek s nádory pozitivními na hormonální receptory (6% rozdíl v pCR v prsu) než v podskupině pacientek s nádory negativními na hormonální receptory (26,4% rozdíl v pCR v prsu). Pacientky s operovatelným vs. lokálně pokročilým onemocněním měly podobné míry pCR. Zastoupení pacientek s inflamatorním karcinomem prsu bylo příliš nízké k jednoznačným závěrům, míra pCR ale byla vyšší u pacientek léčených pertuzumabem plus trastuzumabem a docetaxelem.

TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA je multicentrická, randomizovaná, kontrolovaná studie fáze II, která byla provedena se 225 dospělými pacientkami s HER2-pozitivním lokálně pokročilým, operovatelným nebo inflamatorním karcinomem prsu (T2-4d; průměr primárního nádoru > 2 cm) bez předchozí léčby trastuzumabem, chemoterapií nebo radioterapií. Do studie nebyly zařazeny pacientky s metastázami, oboustranným karcinomem prsu, klinicky důležitými kardiálními rizikovými faktory (viz bod 4.4) nebo ejekční frakcí levé srdeční komory < 55 %. Většina pacientek byla mladší 65 let. Pacientky byly randomizovány k předoperační léčbě jedním ze tří neoadjuvantních režimů:

- 3 cykly FEC, následně 3 cykly docetaxelu, vše podávané souběžně s pertuzumabem a trastuzumabem
- 3 cykly samotného FEC, následně 3 cykly docetaxelu podávaného souběžně s trastuzumabem a pertuzumabem
- 6 cyklů TCH v kombinaci s pertuzumabem.

Randomizace byla stratifikována podle typu karcinomu prsu (operovatelný, lokálně pokročilý nebo inflamatorní) a positivity ER a/nebo PgR.

Pertuzumab byl podáván intravenózně v počáteční dávce 840 mg, po které následovala dávka 420 mg každé tři týdny. Trastuzumab byl podáván intravenózně v počáteční dávce 8 mg/kg, po které následovala dávka 6 mg/kg každé tři týdny. Režim FEC (5-fluorouracil [500 mg/m²], epirubicin [100 mg/m²], cyklofosfamid [600 mg/m²]) byl podáván intravenózně každé tři týdny po dobu 3 cyklů. Docetaxel byl podáván v počáteční dávce 75 mg/m² intravenózní infuzí každé tři týdny s možností zvýšení dávky na 100 mg/m² dle úsudku zkoušejícího, byla-li počáteční dávka dobře snášena. Ve skupině léčené pertuzumabem v kombinaci s režimem TCH byl docetaxel podáván intravenózně v dávce 75 mg/m² (zvýšení dávky nebylo povoleno) a karboplatina (AUC 6) byla podávána intravenózně každé tři týdny. Po operaci dostávaly všechny pacientky trastuzumab do absolvování jednorocní léčby.

Primárním cílovým parametrem studie byla kardiální bezpečnost v neoadjuvantní části studie. Sekundárními cílovými parametry účinnosti byla míra pCR v prsu (ypT0/is), přežití bez známek onemocnění (DFS), přežití bez progresu (PFS) a celkové přežití (OS).

Demografické charakteristiky byly mezi rameny dobře vyvážené: medián věku byl 49 až 50 let, většina pacientek byla bílé rasy (77 %) a všechny byly ženy. Celkem 6 % pacientek mělo inflamatorní karcinom prsu, 25 % pacientek mělo lokálně pokročilý karcinom prsu a 69 % pacientek mělo operovatelný karcinom prsu. Přibližně polovina pacientek v každé léčebné skupině měla ER pozitivní a/nebo PgR pozitivní onemocnění.

Ve všech třech léčebných ramenech byly zjištěny vysoké míry pCR ve srovnání s daty publikovanými pro podobné režimy bez pertuzumabu (viz tabulka 5). Zjištěné výsledky byly podobné bez ohledu na definici pCR. Míry pCR byly nižší v podskupině pacientek s nádory pozitivními na hormonální receptory (rozmezí 46,2 % až 50,0 %) než v podskupině pacientek s nádory negativními na hormonální receptory (rozmezí 65,0 % až 83,8 %).

Pacientky s operovatelným a lokálně pokročilým onemocněním měly podobné míry pCR. Zastoupení pacientek s inflamatorním karcinomem prsu bylo příliš nízké k jednoznačným závěrům.

Tabulka 5: Přehled účinnosti ve studiích NEOSPHERE (WO20697) a TRYPHAENA (BO22280) (populace intent-to-treat, ITT)

Parametr	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
	trastuzumab + docetaxel n = 107	pertuzumab + trastuzumab + docetaxel n = 107	pertuzumab + trastuzumab n = 107	pertuzumab + docetaxel n = 96	pertuzumab + trastuzumab + FEC → pertuzumab + trastuzumab + docetaxel n = 73	FEC → pertuzumab + trastuzumab + docetaxel n = 75	pertuzumab + TCH n = 77
míra pCR v prsu (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]
Rozdíl v mírách pCR ² [95% CI] ³		+16,8 % [3,5; 30,1]	-12,2 % [-23,8; -0,5]	-21,8 % [-35,1; -8,5]	NA	NA	NA
hodnota p (se Simesovou korekcí pro test CMH) ⁴		0,0141 (vs. trastuzumab + docetaxel)	0,0198 (vs. trastuzumab + docetaxel)	0,0030 (vs. pertuzumab + trastuzumab + docetaxel)	NA	NA	NA
míra pCR v prsu a mízní uzlině (ypT0/is N0) n (%) [95% CI]	23 (21,5 %) [14,1; 30,5]	42 (39,3 %) [30,3; 49,2]	12 (11,2 %) [5,9; 18,8]	17 (17,7 %) [10,7; 26,8]	41 (56,2 %) [44,1; 67,8]	41 (54,7 %) [42,7; 66,2]	49 (63,6 %) [51,9; 74,3]
ypT0 N0 n (%) [95% CI]	13 (12,1 %) [6,6; 19,9]	35 (32,7 %) [24,0; 42,5]	6 (5,6 %) [2,1; 11,8]	13 (13,2 %) [7,4; 22,0]	37 (50,7 %) [38,7; 62,6]	34 (45,3 %) [33,8; 57,3]	40 (51,9 %) [40,3; 63,5]
klinická odpověď 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, cyklofosfamid; TCH – docetaxel, karboplatina a trastuzumab; CMH – podle Cochran a Mantel-Haenszela.

1. 95% CI pro binomické rozdělení pro jeden vzorek stanovený podle Cloppera a Pearsona.
2. Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel a pertuzumab + trastuzumab ve srovnání s trastuzumabem + docetaxelem; pertuzumab + docetaxel ve srovnání s pertuzumabem + trastuzumabem + docetaxelem.
3. Přibližný 95% interval spolehlivosti pro rozdíl dvou měř odpovědí metodou podle Haucka a Andersona.
4. Hodnota p stanovená podle Cochran a Mantel-Haenszela se Simesovou korekcí o multiplicitu.
5. Klinická odpověď představuje pacienty s nejlepší celkovou odpovědí CR nebo PR během neoadjuvantního období (v primárním prsním nádoru).

BERENICE (WO29217)

BERENICE je nerandomizovaná, otevřená, multicentrická, multinárodní studie fáze II prováděná se 401 pacientem s HER2-pozitivním lokálně pokročilým, inflamatorním nebo časným HER2-pozitivním karcinomem prsu (s průměrem primárního nádoru > 2cm nebo s pozitivními mízními uzlinami).

Studie BERENICE zahrnovala dvě paralelní skupiny pacientů. Pacienti vhodní k neoadjuvantní léčbě trastuzumabem plus chemoterapií na bázi antracyklinu a taxanu byli před operací rozděleni do dvou kohort s následujícími režimy:

- kohorta A – 4 cykly doxorubicinu a cyklofosfamidu každé dva týdny v dose-dense režimu, následně 4 cykly pertuzumabu v kombinaci s trastuzumabem a paklitaxelem
- kohorta B – 4 cykly FEC, následně 4 cykly pertuzumabu v kombinaci s trastuzumabem a docetaxelem.

Po operaci dostávali všichni pacienti pertuzumab a trastuzumab podávané intravenózně každé 3 týdny do absolvování jednorocní léčby.

Primárním cílovým parametrem studie BERENICE byla kardiální bezpečnost v neoadjuvantní části studie. Primární cílový parametr kardiální bezpečnosti, tj. výskyt dysfunkce levé srdeční komory třídy III/IV podle klasifikace NYHA a poklesu ejekční frakce levé komory, byl v souladu s předchozími údaji z neoadjuvantní léčby (viz body 4.4 a 4.8).

Adjuvantní léčba

Při adjuvantní léčbě jsou na základě údajů ze studie APHINITY pacienti s časným HER2-pozitivním karcinomem prsu s vysokým rizikem rekurence definováni jako pacienti s pozitivními mizními uzlinami nebo negativní na hormonální receptory.

APHINITY (BO25126)

APHINITY je multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III prováděná se 4 804 pacienty s časným HER2-pozitivním časným karcinomem prsu po odstranění primárního nádoru před randomizací. Pacienti byli následně randomizováni do ramena s pertuzumabem nebo placebem podávanými v kombinaci s adjuvantním trastuzumabem a chemoterapií. Zkoušející lékaři zvolili pro každého pacienta jeden z následujících antracyklinových nebo neantracyklinových chemoterapeutických režimů:

- 3 nebo 4 cykly FEC nebo 5-fluorouracilu, doxorubicinu a cyklofosfamidu (FAC), následně 3 nebo 4 cykly docetaxelu nebo 12 cyklů paklitaxelu jednou týdně
- 4 cykly doxorubicinu a cyklofosfamidu (AC) nebo epirubicinu a cyklofosfamidu (EC), následně 3 nebo 4 cykly docetaxelu nebo 12 cyklů paklitaxelu jednou týdně
- 6 cyklů docetaxelu v kombinaci s karboplatinou.

Pertuzumab a trastuzumab byly podávány intravenózně (viz bod 4.2) každé 3 týdny ode dne 1 prvního cyklu obsahujícího taxan po celkovou dobu 52 týdnů (až 18 cyklů) nebo do rekurence, zrušení souhlasu nebo nepřijatelné toxicity. Byly podávány standardní dávky 5-fluorouracilu, epirubicinu, doxorubicinu, cyklofosfamidu, docetaxelu, paklitaxelu a karboplatiny. Po absolvování chemoterapie pacienti pokračovali radioterapií a/nebo hormonální terapií podle místního klinického standardu.

Primárním cílovým parametrem studie bylo přežití bez známek invazivního onemocnění (invasive disease-free survival, IDFS) definované jako doba od randomizace do prvního výskytu ipsilaterální lokální nebo regionální rekurence invazivního karcinomu prsu, vzdálená rekurence, kontralaterální invazivní karcinom prsu nebo úmrtí z jakékoliv příčiny. Sekundárními cílovými parametry byly IDFS včetně druhého primárního nádoru jiného než karcinom prsu, celkové přežití (OS), přežití bez známek onemocnění (disease-free survival, DFS), doba do rekurence (recurrence-free interval, RFI) a doba do vzdálené rekurence (distant recurrence-free interval, DRFI).

Demograficky byla obě léčebná ramena dobře vyvážená. Medián věku byl 51 roku a více než 99 % pacientů byly ženy. Většina pacientů měla onemocnění s pozitivními uzlinami (63 %) a/nebo pozitivní na hormonální receptory (64 %) a byla bílé rasy (71 %).

Při mediánu následného sledování 45,4 měsíce studie APHINITY prokázala 19% (HR = 0,81; 95% interval spolehlivosti 0,66; 1,00; hodnota p = 0,0446) snížení rizika rekurence nebo smrti u pacientů randomizovaných do ramene s pertuzumabem ve srovnání s pacienty randomizovanými do ramene s placebem.

Tabulka 6 a obrázek 1 shrnují výsledky účinnosti ze studie APHINITY.

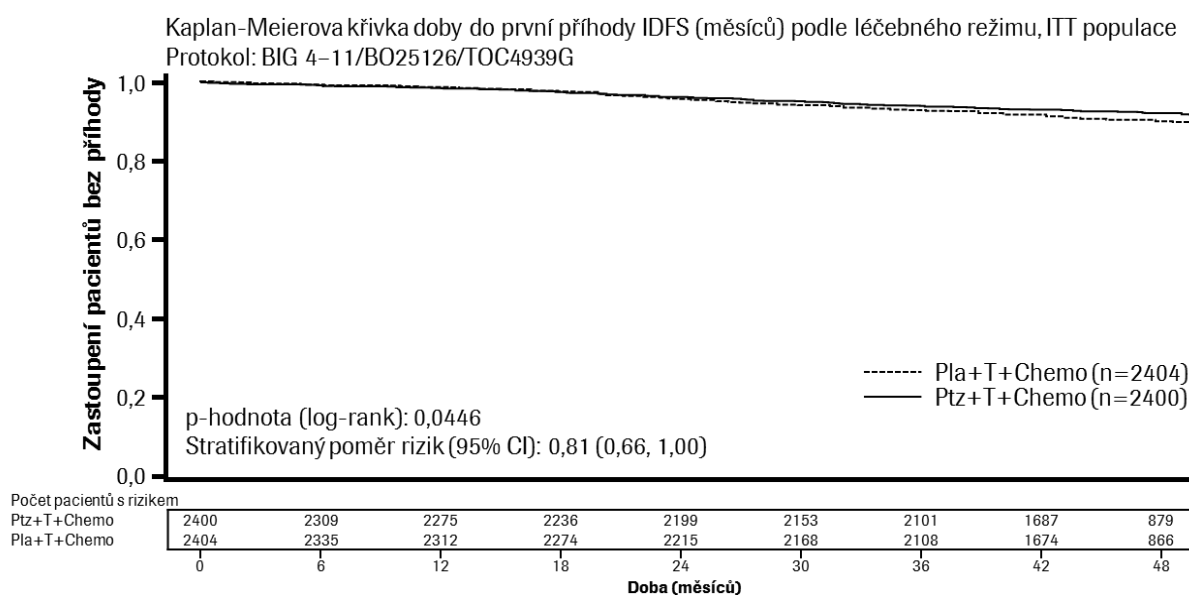
Tabulka 6: Celková účinnost: populace s léčebným úmyslem (intent-to-treat)

	pertuzumab + trastuzumab + chemoterapie n = 2 400	placebo + trastuzumab + chemoterapie n = 2 404
Primární cílový parametr		
Přežití bez známek invazivního onemocnění (IDFS)		
Počet (%) pacientů s příhodou	171 (7,1 %)	210 (8,7 %)
HR [95% CI]	0,81 [0,66; 1,00]	
Hodnota p (log-rank test, stratifikace ¹)	0,0446	
3 roky bez příhody ² [95% CI]	94,1 [93,1; 95,0]	93,2 [92,2; 94,3]
Sekundární cílové parametry¹		
IDFS včetně druhého primárního nádoru jiného než karcinom prsu		
Počet (%) pacientů s příhodou	189 (7,9 %)	230 (9,6 %)
HR [95% CI]	0,82 [0,68; 0,99]	
Hodnota p (log-rank test, stratifikace ¹)	0,0430	
3 roky bez příhody ² [95% CI]	93,5 [92,5; 94,5]	92,5 [91,4; 93,6]
Přežití bez známek onemocnění (DFS)		
Počet (%) pacientů s příhodou	192 (8,0 %)	236 (9,8 %)
HR [95% CI]	0,81 [0,67; 0,98]	
Hodnota p (log-rank test, stratifikace ¹)	0,0327	
3 roky bez příhody ² [95% CI]	93,4 [92,4; 94,4]	92,3 [91,2; 93,4]
Celkové přežití (OS)³		
Počet (%) pacientů s příhodou	80 (3,3 %)	89 (3,7 %)
HR [95% CI]	0,89 [0,66; 1,21]	
Hodnota p (log-rank test, stratifikace ¹)	0,4673	
3 roky bez příhody ² [95% CI]	97,7 [97,0; 98,3]	97,7 [97,1; 98,3]

Seznam zkratk (tabulka 6): HR – poměr rizik; CI – interval spolehlivosti.

1. Všechny analýzy byly stratifikovány podle stavu uzlin, verze protokolu, centrálního stavu hormonálních receptorů a režimu adjuvantní chemoterapie.
2. Zastoupení pacientů bez příhod během 3 let odvozené z Kaplan-Meierových odhadů.
3. Údaje z první interim analýzy.

Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka přežití bez známek invazivního onemocnění



IDFS – přežití bez známek invazivního onemocnění; CI – interval spolehlivosti; Pla – placebo; Ptz – pertuzumab; T – trastuzumab.

Odhadované IDFS po 4 letech bylo 92,3 % ve skupině s pertuzumabem ve srovnání s 90,6 % ve skupině s placebem. Medián následného sledování v době odhadu byl 45,4 měsíce.

Výsledky podskupinové analýzy

V době primární analýzy byly přínosy pertuzumabu zřetelnější v podskupinách pacientů s vysokým rizikem recurence: pacienti s karcinomem s pozitivními lymfatickými uzlinami nebo negativními na hormonální receptory (viz tabulka 7).

Tabulka 7: Výsledky účinnosti v podskupinách podle stavu mizních uzlin a stavu hormonálních receptorů¹

Populace	Počet příhod IDFS / celkový n (%)		Nestratifikovaný poměr rizik (HR) (95% CI)
	pertuzumab + trastuzumab + chemoterapie	placebo + trastuzumab + chemoterapie	
Stav lymfatických uzlin			
pozitivní	139/1 503 (9,2 %)	181/1 502 (12,1 %)	0,77 (0,62; 0,96)
negativní	32/897 (3,6 %)	29/902 (3,2 %)	1,13 (0,68; 1,86)
Stav hormonálních receptorů			
negativní	71/864 (8,2 %)	91/858 (10,6 %)	0,76 (0,56; 1,04)
pozitivní	100/1 536 (6,5 %)	119/1 546 (7,7 %)	0,86 (0,66; 1,13)

¹ Analýzy pro předem specifikované podskupiny bez korekce o multiplicitu; výsledky jsou proto považovány za deskriptivní.

Odhady IDFS v podskupině s pozitivními uzlinami byly 92,0 % vs. 90,2 % po 3 letech a 89,9 % vs. 86,7 % po 4 letech u pacientů s pertuzumabem, resp. u pacientů s placebem. Odhady IDFS v podskupině s negativními uzlinami byly 97,5 % vs. 98,4 % po 3 letech a 96,2% vs. 96,7% po 4 letech u pacientů s pertuzumabem, resp. u pacientů s placebem. Odhady IDFS v podskupině negativní na hormonální receptory byly 92,8 % vs. 91,2 % po 3 letech a 91,0 % vs. 88,7 % po 4 letech u pacientů s pertuzumabem, resp. u pacientů s placebem. Odhady IDFS v podskupině pozitivní na hormonální receptory byly 94,8 % vs. 94,4 % po 3 letech a 93,0 % vs. 91,6 % po 4 letech u pacientů s pertuzumabem, resp. u pacientů s placebem.

Parametry hlášené pacientem (PRO)

Sekundární cílové parametry zahrnovaly hodnocení celkového zdravotního stavu, role a fyzických funkcí a příznaků léčby prováděné pacientem pomocí dotazníků EORTC QLQ-C30 a EORTC QLQ-BR23. V analýzách parametrů hlášených pacientem se za klinicky smysluplný považoval rozdíl 10 bodů.

Fyzické funkce, celkový zdravotní stav a skóre průjmu pacienta vykazovaly klinicky smysluplnou změnu během chemoterapie v obou léčebných ramenech. Střední pokles oproti výchozí hodnotě v době hodnocení byl pro fyzické funkce -10,7 (95% CI -11,4; -10,0) v ramenu s pertuzumabem a -10,6 (95% CI -11,4; -9,9) v ramenu s placebem; pro celkový zdravotní stav -11,2 (95% CI -12,2; -10,2) v ramenu s pertuzumabem a -10,2 (95% CI -11,1; -9,2) v ramenu s placebem. Změna příznaků průjmu se zvýšila na +22,3 (95% CI 21,0; 23,6) v ramenu s pertuzumabem vs. +9,2 (95% CI 8,2; 10,2) v ramenu s placebem.

Poté se během cílené léčby skóre fyzických funkcí a celkového zdravotního stavu v obou ramenech vrátila na výchozí hodnoty. Příznaky průjmu se vrátili na výchozí hodnotu po HER2 terapii v ramenu s pertuzumabem. Přidání pertuzumabu k trastuzumabu plus chemoterapii nemělo vliv na celkovou roli

pacientů během studie.

Metastazující karcinom prsu

Pertuzumab v kombinaci s trastuzumabem a docetaxelem

CLEOPATRA (WO20698) je multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrovaná klinická studie fáze III provedená s 808 pacienty s HER2-pozitivním metastazujícím nebo lokálně rekurentním neresekovatelným karcinomem prsu. Pacienti s klinicky významnými kardiálními rizikovými faktory nebyli zařazeni (viz bod 4.4). Ze studie byli vyloučeni pacienti s mozkovými metastázami, údaje o účinku pertuzumabu na mozkové metastázy proto nejsou k dispozici. U pacientů s neresekovatelným lokálně rekurentním onemocněním jsou k dispozici velmi omezené údaje. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě placebem + trastuzumabem + docetaxelem nebo pertuzumabem + trastuzumabem + docetaxelem.

Pertuzumab a trastuzumab byly podávány ve standardních dávkách v třítydenním režimu. Pacienti byli léčeni pertuzumabem a trastuzumabem do progrese nemoci, zrušení souhlasu nebo nepřijatelné toxicity. Docetaxel byl podáván intravenózní infuzí v počáteční dávce 75 mg/m² každé tři týdny nejméně 6 cyklů. Při dobré snášenlivosti počáteční dávky mohl zkoušející dávku docetaxelu zvýšit na 100 mg/m².

Primárním cílovým parametrem účinnosti ve studii byla nezávisle hodnocená doba do progrese (PFS) definovaná jako doba od randomizace do progrese onemocnění nebo úmrtí (z jakékoli příčiny), pokud k úmrtí došlo do 18 týdnů od posledního hodnocení nádoru. Sekundárními cílovými parametry účinnosti bylo celkové přežití (OS), zkoušejícím hodnocená doba do progrese (PFS), míra objektivní odpovědi (ORR), trvání odpovědi a doba do progrese příznaků podle dotazníků kvality života FACT-B.

Přibližně polovina pacientů v každé léčebné skupině měla onemocnění pozitivní na hormonální receptory, definované jako pozitivita na ER a/nebo pozitivita na PgR, a přibližně polovina pacientů v každé léčebné skupině absolvovala předchozí adjuvantní nebo neoadjuvantní léčbu. Většina pacientů absolvovala předchozí léčbu antracyklinem a 11 % všech pacientů absolvovalo předchozí léčbu trastuzumabem. Celkem 43 % pacientů v obou léčebných skupinách absolvovalo předchozí radioterapii. Medián ejekční frakce levé srdeční komory byl 65,0 % (rozmezí 50 % až 88 %) v obou skupinách.

Tabulka 8 uvádí výsledky účinnosti ze studie CLEOPATRA. Ve skupině s pertuzumabem bylo dosaženo statisticky významného zlepšení nezávisle hodnoceného přežití bez progrese ve srovnání se skupinou s placebem. Výsledky pro zkoušejícím hodnocené přežití bez progrese byly podobné výsledkům pro nezávisle hodnocené přežití bez progrese.

Tabulka 8: Výsledky účinnosti ze studie CLEOPATRA

Parametr	placebo + trastuzumab + docetaxel n = 406	pertuzumab + trastuzumab + docetaxel n = 402	poměr rizik (HR) (95% interval spolehlivosti)	hodnota p
Přežití bez progresse (nezávisle hodnocená) – primární cílový parametr*				
Počet pacientů s příhodou	242 (59 %)	191 (47,5 %)	0,62	< 0,0001
Medián (měsíce)	12,4	18,5	[0,51; 0,75]	
Celkové přežití – sekundární cílový parametr**				
Počet pacientů s příhodou	221 (54,4 %)	168 (41,8 %)	0,68	0,0002
Medián (měsíce)	40,8	56,5	[0,56; 0,84]	
Výskyt objektivní odpovědi (ORR)[^] – sekundární cílový parametr				
Počet pacientů s měřitelným onemocněním	336	343	rozdíl ORR:	0,0011
Počet pacientů s odpovědí***	233 (69,3 %)	275 (80,2 %)	10,8 %	
95% interval spolehlivosti pro ORR	[64,1; 74,2]	[75,6; 84,3]	[4,2; 17,5]	
Úplná odpověď (CR)	14 (4,2 %)	19 (5,5 %)		
Částečná odpověď (PR)	219 (65,2 %)	256 (74,6 %)		
Stabilní onemocnění (SD)	70 (20,8 %)	50 (14,6 %)		
Progrese onemocnění (PD)	28 (8,3 %)	13 (3,8 %)		
Trvání odpovědi[†]				
n =	233	275		
Medián (týdny)	54,1	87,6		
95% interval spolehlivosti pro medián	[46; 64]	[71; 106]		

* Primární analýza doby do progresse, uzávěrka ke 13. květnu 2011.

** Konečná analýza celkového přežití řízená příhodami, uzávěrka k 11. únoru 2014.

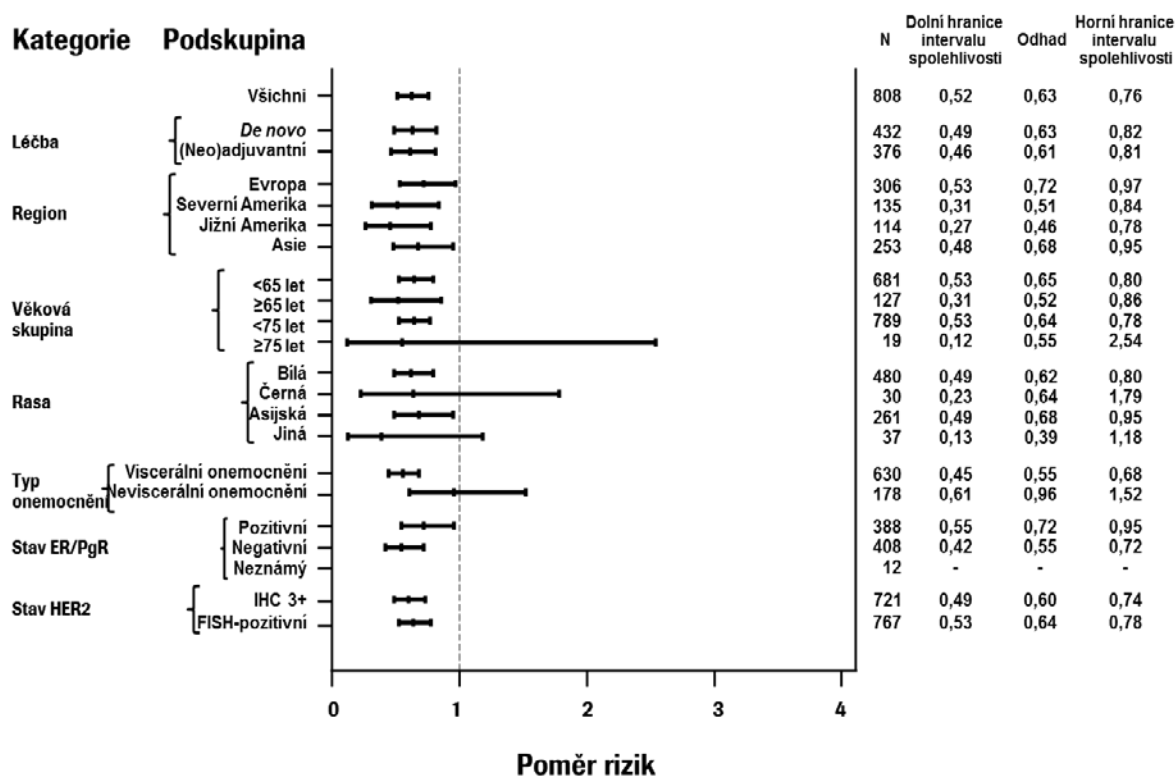
*** Pacienti s nejlepší celkovou odpovědí hodnocenou jako potvrzená úplná nebo částečná odpověď podle kritérií RECIST.

† Hodnoceno u pacientů s nejlepší celkovou odpovědí (úplná nebo částečná odpověď).

[^] Míra objektivní odpovědi a trvání odpovědi na základě nezávislého hodnocení nádoru.

Byly pozorovány podobné výsledky pro předem stanovené podskupiny zahrnující podskupiny stratifikované podle geografického regionu a předchozí adjuvantní / neoadjuvantní léčby nebo de novo metastazujícího karcinomu prsu (viz obrázek 2). Podle výzkumné post hoc analýzy byl poměr rizik pro nezávisle hodnocené přežití bez progresse 0,62 (95% interval spolehlivosti 0,35; 1,07) pro pacienty předléčené trastuzumabem (n = 88) ve srovnání s 0,60 (95% interval spolehlivosti 0,43; 0,83) pro pacienty po předchozí léčbě bez trastuzumabu (n = 288).

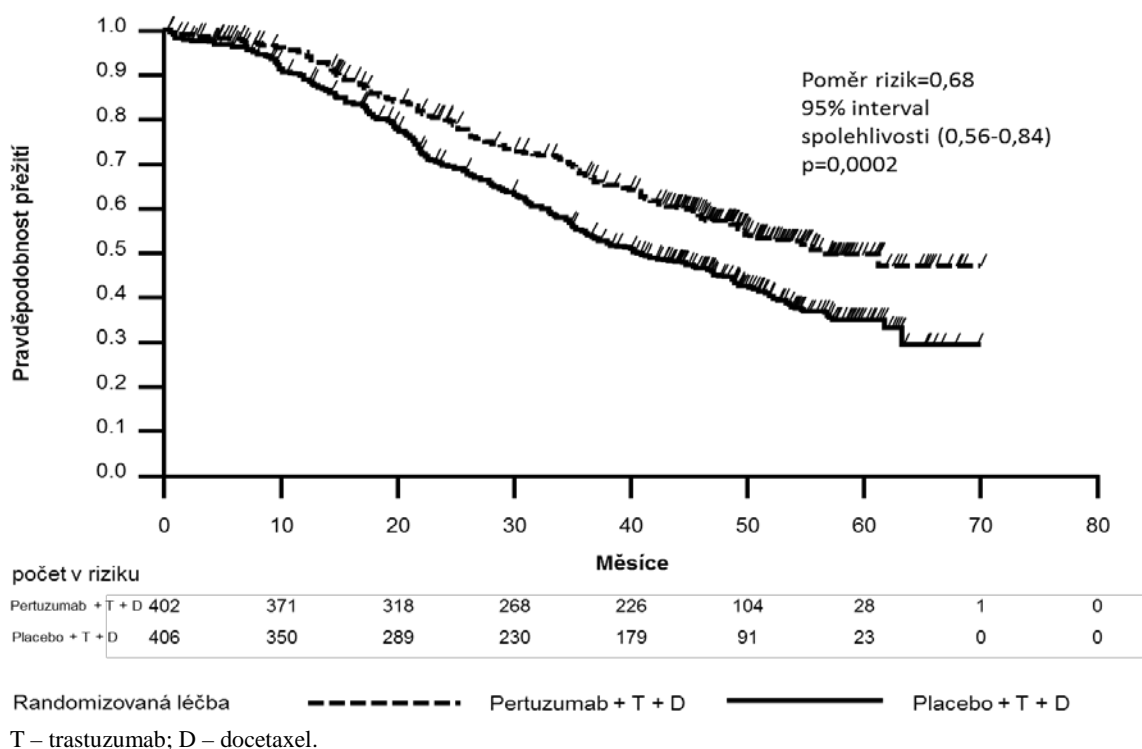
Obrázek 2: Nezávisle hodnocené přežití bez progresu podle podskupin pacientů



Konečná analýza celkového přežití řízená příhodami byla provedena po úmrtí 389 pacientů (221 ve skupině léčené placebem a 168 ve skupině léčené pertuzumabem). Statisticky významné prodloužení celkového přežití ve skupině s pertuzumabem zjištěné při předchozí interim analýze celkového přežití (provedené jeden rok po primární analýze) zůstalo zachováno (HR = 0,68; p = 0,0002, log-rank test). Medián doby do úmrtí byl 40,8 měsíce ve skupině s placebem a 56,5 měsíce ve skupině s pertuzumabem (viz tabulka 8, obrázek 3).

Popisná analýza celkového přežití provedená na konci studie po úmrtí 515 pacientů (280 ve skupině s placebem a 235 ve skupině s pertuzumabem) prokázala, že statisticky významný přínos pro celkové přežití ve prospěch skupiny s pertuzumabem přetrvával i při mediánu sledování 99 měsíců (HR = 0,69; p < 0,0001 v log-rank testu; medián doby do úmrtí byl 40,8 měsíce pro placebo vs. 57,1 měsíce pro pertuzumab). Přelomové odhady přežití po 8 letech byly 37 % ve skupině s pertuzumabem ve srovnání s 23% ve skupině s placebem.

Obrázek 3: Kaplan-Meierova křivka celkového přežití řízeného příhodami



Kvalita života související se zdravím měřená pomocí skóre PFB FACT-G TOI-PFB se v obou léčebných ramenech statisticky významně nelišila.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Phesgo u všech podskupin pediatrické populace v indikaci karcinomu prsu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické výsledky pro primární cílový parametr C_{trough} pertuzumabu po 7 cyklech (tj. před dávkou v cyklu 8) prokázaly noninferioritu pertuzumabu v přípravku Phesgo (geometrický průměr 88,7 $\mu\text{g/ml}$) ve srovnání s intravenózním pertuzumabem (geometrický průměr 72,4 $\mu\text{g/ml}$); poměr geometrických průměrů byl 1,22 (90% interval spolehlivosti 1,14–1,31). Dolní mez oboustranného 90% intervalu spolehlivosti pro poměr geometrických průměrů pro pertuzumab v přípravku Phesgo a intravenózní pertuzumab byla 1,14, tzn. vyšší než předem stanovená hodnota 0,8.

Farmakokinetické výsledky pro sekundární cílový parametr C_{trough} trastuzumabu po 7 cyklech (tj. před dávkou v cyklu 8) prokázaly noninferioritu trastuzumabu v přípravku Phesgo (geometrický průměr 57,5 $\mu\text{g/ml}$) ve srovnání s intravenózním trastuzumabem (geometrický průměr 43,2 $\mu\text{g/ml}$); poměr geometrických průměrů byl 1,33 (90% interval spolehlivosti 1,24–1,43).

Absorpce

Pertuzumab v přípravku Phesgo měl medián maximální koncentrace v séru (C_{max}) 157 $\mu\text{g/ml}$ a dobu do maximální koncentrace (T_{max}) 3,82 dne. Podle populační farmakokinetické analýzy byla absolutní biologická dostupnost 0,712 a rychlost absorpce (absorpční konstanta k_a) podle kinetiky 1. řádu byla 0,348 1/den.

Trastuzumab v přípravku Phesgo měl medián maximální koncentrace v séru (C_{max}) 114 $\mu\text{g/ml}$ a dobu do maximální koncentrace (T_{max}) 3,84 dne. Podle populační farmakokinetické analýzy byla absolutní

biologická dostupnost 0,771 a rychlost absorpce (absorpční konstanta k_a) podle kinetiky 1. řádu byla 0,404 l/den.

Distribuce

Podle populační farmakokinetické analýzy byl objem distribuce v centrálním kompartmentu (V_c) pro pertuzumab v přípravku Phesgo u typického pacienta 2,77 l.

Podle populační farmakokinetické analýzy byl objem distribuce v centrálním kompartmentu (V_c) pro subkutánní trastuzumab u typického pacienta 2,91 l.

Biotransformace

Metabolismus přípravku Phesgo nebyl přímo hodnocen. Protilátky jsou odstraňovány hlavně katabolicky.

Eliminace

Podle populační farmakokinetické analýzy byla clearance pertuzumabu v přípravku Phesgo 0,163 l/den a poločas eliminace ($t_{1/2}$) přibližně 24,3 dne.

Podle populační farmakokinetické analýzy byla clearance trastuzumabu v přípravku Phesgo 0,111 l/den. Odhadovaná doba dosažení koncentrací trastuzumabu $< 1 \mu\text{g/ml}$ (přibližně 3 % C_{\min} v ustáleném stavu podle populační predikce nebo přibližně 97% eliminace (washout)) nejméně u 95 % pacientů je 7 měsíců po poslední dávce.

Starší pacienti

Nebyly provedeny žádné studie ke zhodnocení farmakokinetiky přípravku Phesgo u starších pacientů.

Podle populačních farmakokinetických analýz pertuzumabu v přípravku Phesgo a intravenózního pertuzumabu nemá věk významný vliv na farmakokinetiku pertuzumabu.

Podle populačních farmakokinetických analýz subkutánního nebo intravenózního trastuzumabu nemá věk významný vliv na dispozici trastuzumabu.

Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny žádné studie ke zhodnocení farmakokinetiky přípravku Phesgo u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Podle populačních farmakokinetických analýz pertuzumabu v přípravku Phesgo a intravenózního pertuzumabu nemá porucha funkce ledvin vliv na expozici pertuzumabu; populační farmakokinetické analýzy ale zahrnovaly pouze omezené údaje pro pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin.

Podle populačních farmakokinetických analýz subkutánního a intravenózního trastuzumabu nemá porucha funkce ledvin významný vliv na dispozici trastuzumabu.

Porucha funkce jater

Nebyla provedena žádná formální farmakokinetická studie s pacienty s poruchou funkce jater. Podle populačních farmakokinetických analýz pertuzumabu v přípravku Phesgo nemá lehká porucha funkce jater vliv na expozici pertuzumabu. Do populačních farmakokinetických analýz ale byly zahrnuty pouze omezené údaje o pacientech s poruchou funkce jater. Molekuly IgG1, jako je pertuzumab a trastuzumab, jsou katabolizovány rozsáhle distribuovanými proteolytickými enzymy s výskytem i mimo jaterní tkáň. Změny jaterních funkcí proto pravděpodobně vylučování pertuzumabu a trastuzumabu neovlivní.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nebyly provedeny žádné studie specificky hodnotící kombinaci subkutánního pertuzumabu, trastuzumabu a vorhialuronidasy alfa.

Pertuzumab

Nebyly provedeny studie specificky hodnotící vliv pertuzumabu na fertilitu zvířat. Studie toxicity s opakovanou dávkou u makaka jávského neumožňují dospět ke konečným závěrům, pokud jde o nežádoucí účinky na samčí pohlavní orgány.

Ve studiích reprodukční toxicity byly březím samicím makaka jávského mezi 19. až 50. dnem březosti podány počáteční dávky 30 až 150 mg/kg, a následně dávky 10 až 100 mg/kg dvakrát týdně. Podané dávky vedly ke klinicky relevantním expozicím, které byly 2,5x až 20x vyšší než doporučená subkutánní dávka u člověka na základě C_{max} . Intravenózní podávání pertuzumabu od 19. do 50. dne březosti (doba tvorby orgánů) bylo toxické pro embryo a vedlo ke zvýšení embryofetální mortality mezi 25. a 70. dnem březosti závislému na dávce. Embryofetální mortalita byla 33 % u březích samic léčených dávkou 10 mg/kg dvakrát týdně, 50 % pro dávku 30 mg/kg a 85 % pro dávku 100 mg/kg (dávky 4x až 35x vyšší než doporučená subkutánní dávka u lidí na základě C_{max}). Po císařském řezu ve 100. dnu březosti byl u plodu ve všech skupinách s různými dávkami pertuzumabu zjištěn oligohydramnion, snížená relativní hmotnost plic a ledvin a mikroskopicky prokázaná hypoplazie ledvin s odpovídajícím opožděným vývojem ledvin. Dalšími vadami spojenými s poruchou fetálního růstu následkem oligohydramnionu byly hypoplazie plic (1 ze 6 ve skupině 30 mg/kg a 1 ze 2 ve skupině 100 mg/kg), defekty komorového septa (1 ze 6 ve skupině 30 mg/kg), tenká komorová stěna (1 ze 2 ve skupině 100 mg/kg) a menší kosterní vady (externí – 3 ze 6 ve skupině 30 mg/kg). Expozice pertuzumabu byla zjištěna u plodu ve všech léčených skupinách v rozmezí od 29 do 40 % sérové koncentrace u matky ve 100. dnu březosti.

Subkutánní pertuzumab (250 mg/kg/týden po dobu 4 týdnů) a intravenózní pertuzumab (až 150 mg/kg/týdně až 26 týdnů) byly u makaka jávského (druhy s vazebnými místy) s výjimkou průjmu dobře snášeny. Při dávkách intravenózního pertuzumabu od 15 mg/kg byl zjištěn občasný lehký průjem související s léčbou. Chronické podávání (26 týdenních dávek) u podskupiny makaků vedlo k epizodám těžkého sekrečního průjmu. Po podpůrné péči včetně intravenózního doplňování tekutin průjem ustoupil (pouze jedna samice s dávkou 50 mg/kg musela být utracena).

Trastuzumab

Reprodukční studie provedené u makaka jávského s intravenózními dávkami až 16x vyššími, než je udržovací dávka 600 mg trastuzumabu v přípravku Phesgo u člověka, neprokázaly poruchy fertility ani poškození plodu. Byl zjištěn vstup trastuzumabu placentou během časného (20. až 50. den březosti) a pozdního (120. až 150. den březosti) období vývoje plodu.

Akutní toxicitu ani toxicitu opakovaných dávek neprokázaly studie až do 6 měsíců ani teratologické studie reprodukční toxicity, samičí fertility nebo pozdní gestační toxicity / placentárního přenosu. Trastuzumab není genotoxický. Ve studii trehalózy, hlavní pomocné látky, nebyly zjištěny žádné toxicity.

Nebyly provedeny dlouhodobé studie na zvířatech ke stanovení kancerogenity nebo účinků trastuzumabu na samčí fertilitu.

Studie u kojících samic makaka jávského, kterým byly podávány dávky až 16x vyšší než udržovací dávka 600 mg trastuzumabu v přípravku Phesgo u člověka, prokázala vylučování trastuzumabu do mléka matky po porodu. Expozice trastuzumabu v děloze a přítomnost trastuzumabu v séru mláděťat nebyly spojeny s nežádoucími účinky na růst ani vývoj od narození do věku 1 měsíce.

Hyaluronidáza

Hyaluronidáza se nachází ve většině tkání v lidském těle. Vorhyaluronidasa alfa nemá podle neklinických údajů na základě konvenčních studií toxicity opakovaných dávek zahrnujících bezpečnostní farmakologické cílové parametry žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie reprodukční toxicity s vorhyaluronidasou alfa prokázaly embryofetální toxicitu u myši při vysoké systémové expozici, ale neprokázaly teratogenitu.

Subkutánní léková forma trastuzumabu byla hodnocena ve studii s jednorázovou dávkou u králíků a 13týdenní studii toxicity s opakovanými dávkami u makaka jávského. Studie u králíků byla určena specificky ke zhodnocení lokální snášenlivosti. Třináctitýdenní studie měla prokázat, že přechod na subkutánní cestu podání a použití vorhyaluronidasy alfa jako pomocné látky neovlivní bezpečnostní charakteristiku trastuzumabu. Subkutánní trastuzumab byl lokálně i systémově dobře snášen.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Vorhyaluronidasa alfa
Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Dihydrát trehalózy
Sacharóza
Methionin
Polysorbát 20 (E 432)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Přípravek Phesgo je roztok připravený k použití, který nesmí být mísen ani ředěn jinými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců.

Léčivý přípravek natažený z injekční lahvičky do injekční stříkačky je fyzikálně a chemicky stabilní po dobu 28 dnů při teplotě od 2 °C do 8 °C v temnu a po dobu 24 hodin (společná doba pro injekční lahvičku a injekční stříkačku) při okolní teplotě (maximálně 30 °C) v rozptýleném denním světle.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek Phesgo použit okamžitě, protože neobsahuje žádnou antimikrobiální konzervační látku. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě od 2 °C do 8 °C, pokud příprava injekční stříkačky a natažení přípravku do injekční stříkačky neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po otevření jsou uvedeny v bodech 6.3 a 6.6.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Phesgo 600 mg/600 mg injekční roztok:

Jedno balení obsahuje jednu injekční lahvičku z borokřemičitého skla třídy I o objemu 15 ml s pryžovou zátkou s fluororesinovým povlakem obsahující pertuzumabum 600 mg a trastuzumabum 600 mg v 10 ml roztoku.

Zátku pečetí hliníkový uzávěr a kryje oranžové odtrhovací plastové víčko.

Přípravek Phesgo 1 200 mg/600 mg injekční roztok:

Jedno balení obsahuje jednu injekční lahvičku z borokřemičitého skla třídy I o objemu 20 ml s pryžovou zátkou s fluororesinovým povlakem obsahující pertuzumabum 1 200 mg a trastuzumabum 600 mg v 15 ml roztoku.

Zátku pečetí hliníkový uzávěr a kryje odtrhovací plastové víčko se studeným odstínem zelené barvy.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před podáním zkontrolujte, zda přípravek Phesgo neobsahuje žádné pevné částice nebo nezměnil barvu. Obsahuje-li roztok pevné částice nebo má-li roztok změněnou barvu, lahvičku je třeba zlikvidovat v souladu s místními předpisy.

Lahvičkou netřepejte.

K natažení přípravku Phesgo z injekční lahvičky a k subkutánní aplikaci je zapotřebí injekční stříkačka, přenosová jehla a injekční jehla. K aplikaci přípravku Phesgo lze použít hypodermické injekční jehly o velikosti 25G až 27G a délce 3/8“ (10 mm) až 5/8“ (16 mm). Přípravek Phesgo je kompatibilní s nerezovou ocelí, polypropylenem, polykarbonátem, polyethylenem, polyuretanem, polyvinylchloridem a fluorovaným ethylenpolypropylenem.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek Phesgo použit okamžitě, protože neobsahuje žádnou antimikrobiální konzervační látku. Není-li použit okamžitě, musí být připraven za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Po natažení roztoku do injekční stříkačky se doporučuje sejmut z injekční stříkačky přenosovou jehlu a nasadit na injekční stříkačku víčko, aby nedošlo k zaschnutí roztoku v injekční stříkačce a snížení jakosti léčivého přípravku. Označte injekční stříkačku odlepitelnou nálepkou. Těsně před podáním nasadte na injekční stříkačku hypodermickou injekční jehlu a upravte objem na 15 ml při podání přípravku Phesgo 1 200 mg / 600 mg nebo na 10 ml při podání přípravku Phesgo 600 mg / 600 mg.

Přípravek Phesgo je určen výhradně k jednorázovému použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. prosince 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 1. 2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ
LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK
A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA
PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

Pertuzumab

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

Trastuzumab

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Německo

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

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Phesgo 600 mg/600 mg injekční roztok

pertuzumabum/trastuzumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje pertuzumabum 600 mg a trastuzumabum 600 mg v 10 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Vorhyaluronidasa alfa

Histidin

Monohydrát histidin-hydrochloridu

Dihydrát trehalózy

Sacharóza

Polysorbát 20

Methionin

Voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

600 mg/600 mg v 10 ml

1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro subkutánní podání

Lahvičkou netřepejte

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

Chraňte před mrazem

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1497/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČKU**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Phesgo 600 mg/600 mg injekční roztok

pertuzumabum/trastuzumabum

Pouze pro subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Pouze pro subkutánní podání

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

600 mg/600 mg v 10 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Phesgo 1 200 mg/600 mg injekční roztok

pertuzumabum/trastuzumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje pertuzumabum 1200 mg a trastuzumabum 600 mg v 15 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Vorhyaluronidasa alfa

Histidin

Monohydrát histidin-hydrochloridu

Dihydrát trehalózy

Sacharóza

Polysorbát 20

Methionin

Voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 200 mg/600 mg v 15 ml

1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro subkutánní podání

Lahvičkou netřepejte

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

Chraňte před mrazem

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Německo

12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1497/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČKU**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Phesgo 1 200 mg/600 mg injekční roztok
pertuzumabum/trastuzumabum
Pouze pro subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Pouze pro subkutánní podání

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 200 mg/600 mg v 15 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Phesgo 600 mg/600 mg injekční roztok **Phesgo 1 200 mg/600 mg injekční roztok** pertuzumabum/trastuzumabum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Phesgo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než je Vám přípravek Phesgo podán
3. Jak se přípravek Phesgo používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Phesgo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Phesgo a k čemu se používá

Phesgo je přípravek k léčbě nádorových onemocnění, který obsahuje dvě léčivé látky: pertuzumab a trastuzumab.

- Pertuzumab a trastuzumab jsou tzv. monoklonální protilátky, které se vážou na specifický cíl na povrchu buněk – tzv. receptor typu 2 pro lidský epidermální růstový faktor (HER2).
- HER2 se nachází ve velké míře na povrchu některých nádorových buněk a podporuje jejich růst.
- Navázání pertuzumabu a trastuzumabu na HER2 nádorových buněk zpomalí jejich růst nebo je zničí.

Přípravek Phesgo je dostupný ve dvou různých silách. Další informace jsou uvedeny v bodě 6.

Phesgo je přípravek k léčbě dospělých pacientů s karcinomem prsu, který je HER2-pozitivní – lékař u Vás provede vyšetření HER2 pozitivity. Lze jej použít, jestliže:

- se nádor rozšířil (metastazoval) do jiných částí těla, jako jsou plíce nebo játra, nebo se nádor znovu objevil v prsu a okolní tkáni, ale nelze jej operovat, a pacient dosud nebyl léčen protinádorovými přípravky (chemoterapií) ani jinými přípravky, které se vážou na HER2.
- se nádor nerozšířil do jiných částí těla a je plánována léčba před operací (neoadjuvantní léčba) nebo po operaci (adjuvantní léčba).

Při léčbě přípravkem Phesgo Vám budou zároveň podávány jiné léčivé přípravky, tzv. chemoterapie. Informace o chemoterapii jsou součástí příbalových informací jednotlivých chemoterapeutických přípravků. Informace o těchto přípravcích Vám poskytne lékař, lékárník nebo zdravotní sestra.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než je Vám přípravek Phesgo podán

Nepoužívejte přípravek Phesgo

- jestliže jste alergický(á) na pertuzumab, trastuzumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než je Vám přípravek Phesgo podán.

Upozornění a opatření

Srdeční potíže

Léčba přípravkem Phesgo může ovlivňovat srdce. Před podáním přípravku Phesgo se poraďte s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- jste měl(a) srdeční potíže (např. srdeční selhání, závažné poruchy srdečního rytmu, nekompensovaný vysoký krevní tlak, stav po nedávném srdečním infarktu); lékař před léčbou a během léčby přípravkem Phesgo provede vyšetření ke kontrole srdečních funkcí
- jste měl(a) srdeční potíže během předchozí léčby přípravkem obsahujícím trastuzumab
- jste absolvoval(a) chemoterapii přípravkem ze třídy protinádorových přípravků nazývaných antracykliny (např. doxorubicin nebo epirubicin), které mohou poškozovat srdeční sval a zvyšovat riziko srdečních potíží při léčbě přípravkem Phesgo
- jste absolvoval(a) radioterapii hrudníku, která může zvyšovat riziko srdečních potíží.

Jestliže se Vás cokoli z výše uvedeného týká (nebo pokud si nejste jistý(á)), poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než je Vám podán přípravek Phesgo. Podrobnosti o projevech srdečních potíží, které je třeba sledovat, jsou uvedeny v bodě 4 Závažné nežádoucí účinky.

Reakce související s injekcí

Může se vyskytnout reakce související s injekcí. Jedná se o alergické reakce, které mohou být závažné.

V případě závažné reakce může lékař léčbu přípravkem Phesgo přerušit. Podrobnosti o reakcích souvisejících s injekcí, které je třeba sledovat během injekce a po injekci, jsou uvedeny v bodě 4 Závažné nežádoucí účinky.

Lékař nebo zdravotní sestra u Vás budou sledovat možný výskyt nežádoucích účinků během injekce a po dobu:

- 30 minut po první injekci přípravku Phesgo
- 15 minut po další injekci přípravku Phesgo.

V případě závažné reakce může lékař léčbu přípravkem Phesgo přerušit.

Nízké počty bílých krvinek a horečka (febrilní neutropenie)

Při podání přípravku Phesgo s chemoterapií se může snížit počet bílých krvinek a může se rozvinout horečka. Zánět trávicího ústrojí (např. bolestivost v ústech nebo průjem) zvyšuje pravděpodobnost výskytu tohoto nežádoucího účinku. Horečka trvající několik dnů může být známkou zhoršení onemocnění a je třeba se obrátit na lékaře.

Průjem

Přípravek Phesgo může vyvolat těžký průjem. Riziko průjmu je vyšší u pacientů starších 65 let ve srovnání s pacienty mladšími 65 let. V případě těžkého průjmu během protinádorové léčby Vám lékař

může poskytnout léky proti průjmu. Lékař může také přerušit léčbu přípravkem Phesgo do ústupu průjmu.

Děti a dospívající

Přípravek Phesgo nemá být podáván pacientům mladším 18 let, protože nejsou dostupné informace o účincích přípravku u této věkové skupiny.

Starší pacienti ve věku 65 let a více

Pacienti starší 65 let mají ve srovnání s pacienty mladšími 65 let vyšší pravděpodobnost nežádoucích účinků, jako je snížení chuti k jídlu, snížení počtu červených krvinek, úbytek tělesné hmotnosti, únava, ztráta nebo změna chuti, slabost, necitlivost, brnění nebo bodání zejména v chodidlech a dolních končetinách a průjem.

Další léčivé přípravky a přípravek Phesgo

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství, kojení a antikoncepce

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete tento přípravek používat. Proberou s Vámi přínosy a rizika podávání přípravku Phesgo během těhotenství pro Vás a pro dítě.

- V případě otěhotnění během léčby nebo během 7 měsíců od ukončení léčby přípravkem Phesgo okamžitě informujte lékaře. Přípravek Phesgo může poškodit nenarozené dítě. Během léčby a během 7 měsíců od ukončení léčby přípravkem Phesgo je třeba používat účinnou antikoncepci.
- Zeptejte se lékaře, zda smíte během léčby nebo po léčbě přípravkem Phesgo kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Phesgo může ovlivnit schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje. Při výskytu příznaků, jako je závrať, třesavka, horečka, nebo při jakýchkoliv reakcích na injekci nebo alergických reakcích uvedených v bodě 4 neřídte dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje, dokud příznaky neustoupí.

Přípravek Phesgo obsahuje sodík

Přípravek Phesgo obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Phesgo používá

Přípravek Phesgo Vám podá lékař nebo zdravotní sestra v nemocnici nebo na klinice jako podkožní (subkutánní) injekci.

- Injekce se podává každé tři týdny.
- Injekce se aplikuje nejprve do jednoho, a pak do druhého stehna. Injekci budete vždy dostávat do jednoho stehna, a pak do druhého.
- Lékař nebo zdravotní sestra zajistí, že každá injekce bude aplikována do nového místa (nejméně 2,5 cm od míst aplikace předchozích injekcí), kde kůže není zarudlá, zhmožděná, citlivá ani zatvrdlá.
- Při aplikaci injekcí jiných přípravků se použijí odlišná místa aplikace.

Zahájení léčby (nasyčovací dávka)

- Přípravek Phesgo 1 200 mg/600 mg bude podán podkožní injekcí v délce 8 minut. Lékař nebo zdravotní sestra u Vás budou sledovat možný výskyt nežádoucích účinků během injekce a po dobu dalších 30 minut.
- Také Vám bude podána chemoterapie.

Další injekce (udržovací dávky) budou podány v případě, že první injekce nevyvolala závažné nežádoucí účinky:

- přípravek Phesgo 600 mg/600 mg bude podán podkožní injekcí v délce 5 minut. Lékař nebo zdravotní sestra u Vás budou sledovat možný výskyt nežádoucích účinků během injekce a po dobu dalších 15 minut.
- Také Vám bude podána chemoterapie předepsaná lékařem.
- Počet podaných injekcí bude záviset:
 - na odpovědi na léčbu
 - na tom, zda jde o léčbu před operací nebo po operaci nebo o léčbu onemocnění, které se rozšířilo.

Podrobnosti o nasyčovací a udržovací dávce jsou uvedeny v bodě 6.

Podrobnosti o podání chemoterapie (která také může vyvolat nežádoucí účinky) jsou uvedeny v příbalových informacích pro jednotlivé chemoterapeutické přípravky. Máte-li k nim jakékoli další otázky, zeptejte se lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Phesgo

Pokud se nedostavíte k lékaři k podání přípravku Phesgo, co nejdříve si sjednejte náhradní termín. Lékař určí, jakou sílu přípravku Phesgo Vám podá, v závislosti na odstupu mezi oběma termíny.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Phesgo

Před ukončením léčby přípravkem Phesgo se poraďte s lékařem. Je důležité, abyste absolvoval(a) celý cyklus injekcí aplikovaných ve správnou dobu každé tři týdny. Zajistí se tím nejlepší možný účinek léčby.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoliv z následujících nežádoucích účinků, sdělte to okamžitě svému lékaři nebo zdravotní sestře:

- **Srdeční potíže:** zpomalený nebo zrychlený srdeční tep nebo bušení srdce a příznaky, které mohou zahrnovat kašel, dušnost a otok (zadržování tekutin) dolních nebo horních končetin.
- **Reakce související s injekcí:** mohou být lehké i těžší a mohou zahrnovat pocit na zvracení, horečku, třesavku, únavu, bolest hlavy, ztrátu chuti k jídlu, bolest kloubů a svalů a návaly horka.
- **Průjem:** může být mírný nebo středně těžký, ale může se vyskytnout i velmi těžký nebo dlouhotrvající průjem, 7 a více vodnatých stolic denně.
- **Nízký počet bílých krvinek:** zjištěný při rozboru krve. Může být provázen horečkou.

- **Alergické reakce:** otok obličeje a hrdla s potížemi s dýcháním, které mohou být známkou závažné alergické reakce.
- **Syndrom nádorového rozpadu** (rychlý zánik nádorových buněk). K možným příznakům patří:
 - ledvinné potíže – známky zahrnují slabost, dušnost, únavu a zmatenost
 - srdeční potíže – známky zahrnují bušení srdce nebo zrychlení či zpomalení srdečního tepu
 - záchvatovité stavy, zvracení nebo průjem a brnění v ústech, rukou nebo chodidlech.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoliv z uvedených nežádoucích účinků, sdělte to okamžitě lékaři nebo zdravotní sestře.

Ostatní nežádoucí účinky

Velmi časté (možný výskyt u více než 1 z 10 osob):

- ztráta vlasů
- vyrážka
- zánět trávicího ústrojí (např. bolestivost v ústech)
- snížení počtu červených krvinek zjištěné při rozboru krve
- svalová slabost
- zácpa
- ztráta chuti, porucha chuti
- nespavost
- vjemy slabosti, necitlivosti, brnění nebo bodání zejména v chodidlech a dolních končetinách
- krvácení z nosu
- pálení žáhy
- suchá, svědivá nebo aknézní kůže
- bolest v místě vpichu, zarudlá kůže (erytém) a podlitina v místě vpichu
- poruchy nehtů, jako je zbarvení (bílé nebo tmavé pruhy) nebo změna barvy nehtů
- bolest v krku, zarudlý nebo bolestivý nos nebo rýma, chřipkové příznaky a horečka, které mohou vést k ušní, nosní nebo krční infekci
- zvýšená tvorba slz
- bolest v těle, horních nebo dolních končetinách a břiše.

Časté (možný výskyt až u 1 z 10 osob):

- pocit necitlivosti, bodání nebo brnění v rukou
- ostrá bodavá, tepavá, mrazivá nebo pálivá bolest
- bolest vyvolaná nebolestivým podnětem, např. lehkým dotykem
- snížená schopnost vnímání teplotních změn
- porucha rovnováhy nebo koordinace
- zánět nehtového lůžka v místě dotyku nehtu a kůže
- stav, kdy levá část srdce nefunguje správně a to s příznaky nebo bez příznaků.

Méně časté (možný výskyt až u 1 ze 100 osob):

- hrudní příznaky, jako je suchý kašel nebo dušnost (možné projevy intersticiálního plicního procesu, při kterém jsou poškozeny tkáně v okolí plicních sklípků)
- hromadění tekutiny v okolí plic vyvolávající potíže s dýcháním.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoliv z výše uvedených nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoliv z výše uvedených nežádoucích účinků po ukončení léčby přípravkem Phesgo, je třeba se okamžitě obrátit na lékaře a sdělit mu, že jste se léčil(a) přípravkem Phesgo.

Některé nežádoucí účinky mohou být způsobeny karcinomem prsu. Při souběžné léčbě přípravkem Phesgo a chemoterapií mohou být některé nežádoucí účinky způsobeny i chemoterapeutickými přípravky.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Phesgo uchovávat

Přípravek Phesgo bude uchováván zdravotnickými pracovníky v nemocnici nebo na klinice. Podmínky uchovávání jsou následující:

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „Použitelné do:“ a na lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

- Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Po otevření injekční lahvičky roztok okamžitě použijte. Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete pevných částic v roztoku nebo změny barvy (viz bod 6).
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Phesgo obsahuje

Léčivými látkami jsou pertuzumabum a trastuzumabum.

- **Udržovací dávka:** Jedna injekční lahvička obsahuje pertuzumabum 600 mg a trastuzumabum 600 mg v 10 ml roztoku. Jeden mililitr roztoku obsahuje pertuzumabum 60 mg a trastuzumabum 60 mg.
- **Nasycovací dávka:** Jedna injekční lahvička obsahuje pertuzumabum 1 200 mg a trastuzumabum 600 mg v 15 ml roztoku. Jeden mililitr roztoku obsahuje pertuzumabum 80 mg a trastuzumabum 40 mg.

Dalšími složkami jsou vorhyaluronidasa alfa, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, dihydrát trehalózy, sacharóza, methionin, polysorbát 20 a voda pro injekci (viz bod 2 „Přípravek Phesgo obsahuje sodík“).

Jak přípravek Phesgo vypadá a co obsahuje toto balení

Phesgo je injekční roztok. Roztok je čirý až opalizující, bezbarvý až slabě nahnědlý a dodává se ve skleněné injekční lahvičce. Jedno balení obsahuje 1 injekční lahvičku s 10 ml nebo 15 ml roztoku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v březnu 2023.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. <http://www.ema.europa.eu/>

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.