

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Phesgo 600 mg/600 mg ενέσιμο διάλυμα  
Phesgo 1200 mg/600 mg ενέσιμο διάλυμα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Phesgo 600 mg/600 mg ενέσιμο διάλυμα

Ένα φιαλίδιο 10 mL διαλύματος περιέχει 600 mg περτουζουμάμπης και 600 mg τραστουζουμάμπης. Κάθε mL διαλύματος περιέχει 60 mg περτουζουμάμπης και 60 mg τραστουζουμάμπης.

Phesgo 1200 mg/600 mg ενέσιμο διάλυμα

Ένα φιαλίδιο 15 mL διαλύματος περιέχει 1200 mg περτουζουμάμπης και 600 mg τραστουζουμάμπης. Κάθε mL διαλύματος περιέχει 80 mg περτουζουμάμπης και 40 mg τραστουζουμάμπης.

Η περτουζουμάμπη και η τραστουζουμάμπη είναι εξανθρωποποιημένα μονοκλωνικά αντισώματα ανοσοσφαιρίνης (Ig)G1, τα οποία παράγονται σε κύτταρα θηλαστικών (από τις ωοθήκες κινεζικού κρικητού) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου δεσοξυριβονουκλεϊνικού οξέος (DNA).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαυγές προς ιριδίζον διάλυμα, άχρωμο προς ελαφρώς καστανό, με pH 5.2-5.8, ωσμωτικότητα 270-370 και 275-375 mOsmol/kg για τα διαλύματα 1200 mg/600 mg και 600 mg/600 mg, αντίστοιχα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρώιμος καρκίνος του μαστού (ΠΚΜ)

Το Phesgo ενδείκνυται για χρήση σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία στην:

- εισαγωγική θεραπεία ενηλίκων ασθενών με HER2-θετικό, τοπικά προχωρημένο, φλεγμονώδη, ή πρώιμου σταδίου καρκίνο του μαστού με υψηλό κίνδυνο υποτροπής (βλέπε παράγραφο 5.1)
- επικουρική θεραπεία ενηλίκων ασθενών με HER2-θετικό πρώιμο καρκίνο του μαστού με υψηλό κίνδυνο υποτροπής (βλ. Παράγραφο 5.1)

Μεταστατικός καρκίνος του μαστού (ΜΚΜ)

Το Phesgo ενδείκνυται για χρήση σε συνδυασμό με δοσεταξέλη σε ενήλικες ασθενείς με HER2-θετικό μεταστατικό ή τοπικά υποτροπιάζοντα μη χειρουργήσιμο καρκίνο του μαστού, οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη αντι-HER2 θεραπεία ή χημειοθεραπεία για τη μεταστατική τους νόσο.

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Phesgo θα πρέπει να ξεκινά μόνο κάτω υπό την επίβλεψη ενός ιατρού έμπειρου στη χορήγηση αντικαρκινικών παραγόντων. Το Phesgo θα πρέπει να χορηγείται από έναν επαγγελματία υγείας που είναι έτοιμος να διαχειριστεί την αναφυλαξία και σε ένα περιβάλλον όπου είναι άμεσα διαθέσιμες εγκαταστάσεις πλήρους ανάνηψης (βλ. παράγραφο 4.4).

Προκειμένου να αποφευχθεί η λανθασμένη χορήγηση φαρμάκων, είναι σημαντικό να ελέγχεται η ετικέτα του φιαλιδίου για να διασφαλιστεί ότι το φαρμακευτικό προϊόν που προετοιμάζεται και χορηγείται είναι το Phesgo.

Οι ασθενείς που επί του παρόντος λαμβάνουν ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστουζουμάμπη μπορούν να αλλάξουν σε Phesgo.

Η αλλαγή της θεραπείας από ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστουζουμάμπη σε Phesgo (ή αντίστροφα) διερευνήθηκε στη μελέτη MO40628 (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

### Δοσολογία

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Phesgo πρέπει να έχουν HER2-θετικό όγκο, ο οποίος ορίζεται ως βαθμολογία 3+ στην αξιολόγηση ανοσοϊστοχημείας (IHC) και/ή λόγο  $\geq 2.0$  στη δοκιμασία *in situ* υβριδισμού (ISH), τα οποία εκτιμώνται με πιστοποιημένη δοκιμασία.

Για να διασφαλιστούν ακριβή και αναπαραγώγιμα αποτελέσματα, η δοκιμασία πρέπει να πραγματοποιηθεί σε εξειδικευμένο εργαστήριο, το οποίο μπορεί να διασφαλίσει την πιστοποίηση των διαδικασιών της δοκιμασίας. Για πλήρεις οδηγίες αναφορικά με την εκτέλεση και την ερμηνεία της δοκιμασίας, παρακαλείσθε να ανατρέξετε στα φυλλάδια που εσωκλείονται στις επικυρωμένες δοκιμασίες εξέτασης του HER2.

Για τις συστάσεις σχετικά με τη δόση του Phesgo στον πρώιμο και μεταστατικό καρκίνο του μαστού, παρακαλείσθε να ανατρέξετε στον Πίνακα 1.

**Πίνακας 1: Συνιστώμενη δοσολογία και χορήγηση του Phesgo**

	Δόση (ανεξαρτήτως σωματικού βάρους)	Προβλεπόμενη διάρκεια της υποδόριας ένεσης	Χρόνος παρακολούθησης <sup>αβ</sup>
Δόση εφόδου	1200 mg περτουζουμάμπης/ 600 mg τραστουζουμάμπης	8 λεπτά	30 λεπτά
Δόση συντήρησης (κάθε 3 εβδομάδες)	600 mg περτουζουμάμπης/ 600 mg τραστουζουμάμπης	5 λεπτά	15 λεπτά

<sup>α</sup> Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για αντιδράσεις σχετιζόμενες με την ένεση και αντιδράσεις υπερευαισθησίας

<sup>β</sup> Η περίοδος παρακολούθησης θα πρέπει να ξεκινήσει μετά τη χορήγηση του Phesgo και να ολοκληρωθεί πριν από οποιαδήποτε επακόλουθη χορήγηση χημειοθεραπείας

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταξάνη, το Phesgo θα πρέπει να χορηγείται πριν από την ταξάνη.

Όταν χορηγείται με Phesgo, η συνιστώμενη αρχική δόση δοσεταξέλης είναι 75 mg/m<sup>2</sup> και στη συνέχεια να κλιμακωθεί στα 100 mg/m<sup>2</sup> βάσει του επιλεγμένου δοσολογικού σχήματος και της ανοχής στην αρχική δόση. Εναλλακτικά, η δοσεταξέλη μπορεί να χορηγηθεί στα 100 mg/m<sup>2</sup> σε ένα

πρόγραμμα κάθε 3 εβδομάδες από την αρχή, ξανά βάσει του επιλεγμένου δοσολογικού σχήματος. Εάν χρησιμοποιείται δοσολογικό σχήμα με βάση την καρβοπλατίνη, η συνιστώμενη δόση για τη δοσεταξέλη είναι 75 mg/m<sup>2</sup> καθ' όλη τη διάρκεια (χωρίς κλιμάκωση της δόσης). Όταν χορηγείται με Phesgo στο επικουρικό πλαίσιο, η συνιστώμενη δόση της πακλιταξέλης είναι 80 mg/m<sup>2</sup> μία φορά κάθε εβδομάδα για 12 εβδομαδιαίους κύκλους.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν σχήμα με βάση την ανθρακυκλίνη, το Phesgo θα πρέπει να χορηγείται μετά την ολοκλήρωση ολόκληρου του δοσολογικού σχήματος της ανθρακυκλίνης (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Μεταστατικός καρκίνος του μαστού

Το Phesgo θα πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με δοσεταξέλη. Η θεραπεία με Phesgo μπορεί να συνεχιστεί μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη διαχειρίσιμη τοξικότητα, ακόμη και σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας με δοσεταξέλη (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Πρώιμος καρκίνος του μαστού

Στο πλαίσιο της εισαγωγικής θεραπείας, το Phesgo θα πρέπει να χορηγείται για 3 έως 6 κύκλους σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, ως μέρος ενός πλήρους θεραπευτικού σχήματος για τον πρώιμο καρκίνο του μαστού (βλ. παράγραφο 5.1).

Στο πλαίσιο της επικουρικής θεραπείας το Phesgo θα πρέπει να χορηγείται για συνολικό διάστημα ενός έτους (έως 18 κύκλοι ή μέχρι την υποτροπή της νόσου ή την εμφάνιση μη διαχειρίσιμης τοξικότητας, όποιο από τα δύο επέλθει πρώτο), ως μέρος ενός πλήρους σχήματος για τον πρώιμο καρκίνο του μαστού και ανεξαρτήτως του χρόνου της χειρουργικής επέμβασης. Η θεραπεία θα πρέπει να περιλαμβάνει καθιερωμένη χημειοθεραπεία με βάση ανθρακυκλίνη και/ή ταξάνη. Η χορήγηση του Phesgo θα πρέπει να ξεκινά την 1<sup>η</sup> Ημέρα του πρώτου κύκλου θεραπείας που περιέχει ταξάνη και θα πρέπει να συνεχίζεται ακόμη σε περίπτωση διακοπής της χημειοθεραπείας.

#### Καθυστερημένες ή παραλειπούμενες δόσεις

Εάν το χρονικό διάστημα μεταξύ δύο διαδοχικών ενέσεων είναι:

- λιγότερο από 6 εβδομάδες, η δόση συντήρησης του Phesgo 600 mg/600 mg θα πρέπει να χορηγείται το συντομότερο δυνατόν. Στο εξής, συνεχίστε με το χρονοδιάγραμμα χορήγησης κάθε 3 εβδομάδες.
- 6 εβδομάδες ή περισσότερο, η δόση εφόδου του Phesgo 1200 mg/600 mg θα πρέπει να επαναχορηγηθεί, ακολουθούμενη από τη δόση συντήρησης του Phesgo 600 mg/600 mg κάθε 3 εβδομάδες στο εξής.

#### Τροποποιήσεις της δόσης

Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης για το Phesgo. Μπορεί να χρειαστεί διακοπή της θεραπείας με Phesgo κατά την κρίση του ιατρού.

Οι ασθενείς μπορούν να συνεχίσουν τη θεραπεία κατά τη διάρκεια περιόδων αναστρέψιμης, επαγόμενης από τη χημειοθεραπεία, μυελοκαταστολής, αλλά θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για επιπλοκές ουδετεροπενίας κατά τη διάρκεια αυτού του χρονικού διαστήματος.

Για τις τροποποιήσεις της δόσης της δοσεταξέλης και άλλης χημειοθεραπείας, βλέπε τη σχετική περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ).

#### Αλλαγή από ενδοφλέβια χορήγηση περτουζουμάμπης και τραστουζουμάμπης σε Phesgo

- Στους ασθενείς που λαμβάνουν ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη με λιγότερες από 6 εβδομάδες από την τελευταία τους δόση, το Phesgo θα πρέπει να χορηγείται ως δόση συντήρησης των 600 mg περτουζουμάμπης/600 mg τραστοζουμάμπης και κάθε 3 εβδομάδες για τις επόμενες χορηγήσεις.
- Στους ασθενείς που λαμβάνουν ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη με 6 ή περισσότερες εβδομάδες από την τελευταία τους δόση, το Phesgo θα πρέπει να χορηγείται ως μία δόση εφόδου των 1200 mg περτουζουμάμπης/600 mg τραστοζουμάμπης, ακολουθούμενη από τη δόση συντήρησης των 600 mg περτουζουμάμπης/600 mg τραστοζουμάμπης κάθε 3 εβδομάδες για τις επόμενες χορηγήσεις.

#### Δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας

Το Phesgo θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά για τουλάχιστον 3 εβδομάδες σε περίπτωση εμφάνισης οποιωνδήποτε σημείων και συμπτωμάτων που υποδηλώνουν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Το Phesgo θα πρέπει να διακοπεί οριστικά εάν επιβεβαιωθεί συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.4. για περισσότερες λεπτομέρειες).

#### *Ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού*

Πριν από τη θεραπεία, οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF)  $\geq$  50%. Το Phesgo θα πρέπει να διακοπεί για τουλάχιστον 3 εβδομάδες σε περίπτωση:

- πτώσης του LVEF σε τιμή κάτω του 40%
- LVEF μεταξύ 40%-45%, το οποίο σχετίζεται με πτώση σε μονάδες  $\geq$  10% της τιμής προ της θεραπείας.

Το Phesgo μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου αν το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) έχει επανέλθει σε  $>$  45%, ή σε 40-45%, το οποίο σχετίζεται με διαφορά σε μονάδες  $<$  10% από τις τιμές προ της θεραπείας.

#### *Ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού*

Πριν από τη θεραπεία, οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν LVEF  $\geq$  55% ( $\geq$  50% μετά την ολοκλήρωση του σκέλους της χημειοθεραπείας με ανθρακυκλίνη, αν χορηγηθεί).

Η θεραπεία με Phesgo θα πρέπει να διακοπεί για τουλάχιστον 3 εβδομάδες σε περίπτωση πτώσης του LVEF σε τιμή κάτω του 50%, το οποίο σχετίζεται με πτώση σε μονάδες  $\geq$  10% των τιμών προ της θεραπείας.

Το Phesgo μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου αν το LVEF έχει επανέλθει σε  $\geq$  50% ή αν η διαφορά σε μονάδες είναι  $<$  10% χαμηλότερη σε σχέση με τις τιμές προ της θεραπείας.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηλικιωμένοι*

Δεν έχουν παρατηρηθεί συνολικά διαφορές στην αποτελεσματικότητα του Phesgo σε ασθενείς ηλικίας  $\geq$  65 και  $<$  65 ετών. Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης του Phesgo σε ασθενείς ηλικίας  $\geq$  65 ετών. Περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για ασθενείς ηλικίας  $>$  75 ετών.

Παρακαλείσθε όπως δείτε την παράγραφο 4.8 για την αξιολόγηση της ασφάλειας στους ηλικιωμένους ασθενείς.

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης του Phesgo σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν μπορούν να δοθούν δοσολογικές συστάσεις για ασθενείς με σοβαρή νεφρική

δυσλειτουργία λόγω των περιορισμένων διαθέσιμων φαρμακοκινητικών (ΦΚ) δεδομένων (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Phesgo δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία είναι απίθανο να χρειαστούν προσαρμογή της δόσης του Phesgo. Δεν συνιστώνται συγκεκριμένες προσαρμογές της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Phesgo σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Phesgo στον παιδιατρικό πληθυσμό στην ένδειξη καρκίνου του μαστού.

#### Τρόπος χορήγησης

Το Phesgo θα πρέπει να χορηγείται μόνο με υποδόρια ένεση. Το Phesgo δεν προορίζεται για ενδοφλέβια χορήγηση.

Το σημείο της ένεσης θα πρέπει να εναλλάσσεται μόνο μεταξύ του αριστερού και του δεξιού μηρού. Οι νέες ενέσεις θα πρέπει να χορηγούνται σε απόσταση τουλάχιστον 2,5 εκατοστών από την προηγούμενη θέση σε υγιές δέρμα και ποτέ σε περιοχές όπου το δέρμα είναι κόκκινο, μελανιασμένο, ευαίσθητο, ή σκληρό. Η δόση δεν θα πρέπει να χωρίζεται μεταξύ δύο συρίγγων ή μεταξύ δύο θέσεων χορήγησης. Κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής με Phesgo, τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για υποδόρια χορήγηση θα πρέπει κατά προτίμηση να ενίονται σε διαφορετικές θέσεις.

Η δόση εφόδου και η δόση συντήρησης θα πρέπει να χορηγούνται σε διάστημα 8 και 5 λεπτών, αντίστοιχα.

Μια περίοδος παρακολούθησης 30 λεπτών μετά την ολοκλήρωση της δόσης εφόδου του Phesgo και 15 λεπτών μετά την ολοκλήρωση της δόσης συντήρησης συνιστάται για αντιδράσεις σχετιζόμενες με την ένεση (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8).

#### Αντιδράσεις που σχετίζονται με την ένεση

Η ένεση μπορεί να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί εάν ο ασθενής εμφανίσει συμπτώματα που σχετίζονται με την ένεση (βλ. παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.8). Θεραπεία που περιλαμβάνει οξυγόνο, β-αγωνιστές, αντισταμινικά, ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και αντιπυρετικά μπορεί επίσης να βοηθήσει στην ανακούφιση των συστηματικών συμπτωμάτων.

#### Αντιδράσεις υπερευαισθησίας /αναφυλαξία

Η ένεση θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και μόνιμα εάν ο ασθενής παρουσιάσει αντίδραση 4<sup>ου</sup> Βαθμού κατά NCI-CTCAE (αναφυλαξία), βρογχόσπασμο ή σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (βλ. παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.8).

Για οδηγίες σχετικά με τη χρήση και το χειρισμό του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Ιχθυλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

#### Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας (συμπεριλαμβανομένης της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας)

Έχουν αναφερθεί μειώσεις στο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) με φαρμακευτικά προϊόντα που παρεμποδίζουν τη δραστηριότητα του HER2, συμπεριλαμβανομένης της περτουζουμάμπης και της τραστοζουμάμπης. Η συχνότητα εμφάνισης της συμπτωματικής συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας (LVD [συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια]) ήταν υψηλότερη σε ασθενείς υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία σε σύγκριση με την τραστοζουμάμπη συν χημειοθεραπεία. Στο πλαίσιο της επικουρικής θεραπείας, η πλειονότητα των περιπτώσεων συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας που αναφέρθηκαν ήταν για ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία με βάση την ανθρακυκλίνη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ανθρακυκλίνες ή έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη ακτινοθεραπεία στην περιοχή του θώρακα ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο μείωσης του LVEF βάσει μελετών με ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία.

Οι ασθενείς με ιστορικό σοβαρής καρδιακής νόσου ή άλλων ιατρικών καταστάσεων, ιστορικό κοιλιακών δυσρρυθμιών ή παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη κοιλιακών δυσρρυθμιών εξαιρέθηκαν από την (νέο) επικουρική θεραπεία για τον ΠΚΜ στη βασική δοκιμή FEDERICA με Phesgo.

Το Phesgo δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με: τιμή LVEF < 55% (ΠΚΜ) ή < 50% (ΜΚΜ) πριν από τη θεραπεία· προηγούμενο ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (ΣΚΑ)· καταστάσεις που θα μπορούσαν να επιβαρύνουν τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας, όπως είναι η μη ελεγχόμενη υπέρταση, το πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, η σοβαρή καρδιακή αρρυθμία, η οποία χρήζει θεραπείας ή η αθροιστική προηγούμενη έκθεση σε ανθρακυκλίνη έως > 360 mg / m<sup>2</sup> δοξορουβικίνης ή άλλης αντίστοιχης. Επιπλέον, η περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μειώσεις στο LVEF < 50% κατά τη διάρκεια προηγούμενης επικουρικής θεραπείας με τραστοζουμάμπη.

Εκτιμήστε το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) πριν από την έναρξη του Phesgo και ανά τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας (π.χ. μία φορά κατά τη διάρκεια της εισαγωγικής θεραπείας και κάθε 12 εβδομάδες στην επικουρική θεραπεία και στο μεταστατικό στάδιο) για να διασφαλίσετε ότι το LVEF βρίσκεται εντός των φυσιολογικών ορίων. Εάν το LVEF έχει μειωθεί όπως υποδεικνύεται στην παράγραφο 4.2 και δεν έχει βελτιωθεί, ή έχει μειωθεί περισσότερο στην επόμενη εκτίμηση, θα πρέπει να εξετάζεται ιδιαίτερος η διακοπή του Phesgo, εκτός εάν τα οφέλη για κάθε ασθενή ατομικά θεωρείται ότι υπερτερούν των κινδύνων.

Ο καρδιακός κίνδυνος θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη προσεκτικά και να ισορροπείται έναντι της ιατρικής ανάγκης κάθε ασθενούς ατομικά πριν από τη χρήση του Phesgo με μία ανθρακυκλίνη. Με βάση τις φαρμακολογικές δράσεις των παραγόντων που στοχεύουν στον HER2 και των ανθρακυκλινών, ο κίνδυνος καρδιακής τοξικότητας αναμένεται πιθανώς να είναι μεγαλύτερος κατά την ταυτόχρονη χρήση του Phesgo και ανθρακυκλινών από ότι κατά τη διαδοχική τους χρήση.

Η διαδοχική χρήση του Phesgo (σε συνδυασμό με ταξάνη) αξιολογήθηκε μετά το σκέλος της δοξορουβικίνης δύο σχημάτων με βάση την ανθρακυκλίνη στη μελέτη FEDERICA, ενώ η διαδοχική χρήση της ενδοφλέβιας περτουζουμάμπης (σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και μια ταξάνη) αξιολογήθηκε μετά το σκέλος της επιρουβικίνης ή της δοξορουβικίνης πολλών σχημάτων βασισμένων σε ανθρακυκλίνη στις μελέτες APHINITY και BERENICE. Τα δεδομένα ασφάλειας που είναι διαθέσιμα για την ταυτόχρονη χρήση της ενδοφλέβιας περτουζουμάμπης σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και μια ανθρακυκλίνη είναι περιορισμένα. Στη μελέτη TRYPHAENA, η ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με επιρουβικίνη, ως μέρος του σχήματος FEC (5-φθοριουρακίλη, επιρουβικίνη, κυκλοφωσφαμίδη) (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Μόνο ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία έλαβαν

θεραπεία και έλαβαν χαμηλές αθροιστικές δόσεις επιρουνβικίνης (έως 300 mg/m<sup>2</sup>). Σε αυτή τη μελέτη, η καρδιακή ασφάλεια ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το ίδιο σχήμα αλλά με διαδοχική χορήγηση της περτουζουμάμπης (μετά τη χημειοθεραπεία με FEC).

#### Αντιδράσεις που σχετίζονται με την ένεση/αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (IRRs)

Το Phesgo έχει συσχετιστεί με αντιδράσεις σχετιζόμενες με την ένεση (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αντιδράσεις που σχετίζονται με την ένεση ορίστηκαν ως οποιαδήποτε συστηματική αντίδραση με συμπτώματα όπως πυρετός, ρίγη, κεφαλαλγία, πιθανώς λόγω απελευθέρωσης κυτοκινών, που εμφανίστηκαν εντός 24 ωρών από τη χορήγηση του Phesgo. Συνιστάται στενή παρακολούθηση του ασθενούς κατά τη διάρκεια και για 30 λεπτά μετά από τη χορήγηση της δόσης εφόδου και κατά τη διάρκεια και για 15 λεπτά μετά από τη χορήγηση της δόσης συντήρησης του Phesgo. Εάν σημειωθεί σημαντική αντίδραση που σχετίζεται με την ένεση, η ένεση θα πρέπει να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί και να χορηγηθούν κατάλληλες ιατρικές θεραπείες. Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται και να παρακολουθούνται προσεκτικά μέχρι την πλήρη αποδρομή των σημείων και των συμπτωμάτων. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής στους ασθενείς με σοβαρές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την ένεση. Η κλινική αυτή εκτίμηση θα πρέπει να βασίζεται στη βαρύτητα της προηγούμενης αντίδρασης και στην ανταπόκριση στη χορηγούμενη θεραπεία για την ανεπιθύμητη ενέργεια (βλ. παράγραφο 4.2). Παρόλο που δεν έχουν παρατηρηθεί θανατηφόρες εκβάσεις οι οποίες προκύπτουν από αντιδράσεις σχετιζόμενες με την ένεση με το Phesgo, θα πρέπει να δίδεται προσοχή, καθώς θανατηφόρες αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση έχουν συσχετιστεί με την ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με ενδοφλέβια τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία.

#### Αντιδράσεις υπερευαισθησίας / Αναφυλαξία

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων της αναφυλαξίας και συμβάντων με θανατηφόρες εκβάσεις, έχουν παρατηρηθεί με την περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Η πλειοψηφία των αναφυλακτικών αντιδράσεων συνέβη εντός των πρώτων 6-8 κύκλων θεραπείας, όταν η περτουζουμάμπη και η τραστουζουμάμπη χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Θα πρέπει να διατίθενται για άμεση χρήση φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση αυτών των αντιδράσεων, καθώς και εξοπλισμός αντιμετώπισης επείγουσας κατάστασης. Το Phesgo πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση αντιδράσεων υπερευαισθησίας (αναφυλαξία) 4<sup>ου</sup> Βαθμού κατά NCI-CTCAE, βρογχόσπασμου ή συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (βλ. παράγραφο 4.2). Το Phesgo αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην περτουζουμάμπη, στην τραστουζουμάμπη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχά του (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Εμπύρετη ουδετεροπενία

Οι ασθενείς υπό θεραπεία με Phesgo σε συνδυασμό με ταξάνη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμπύρετης ουδετεροπενίας.

Οι ασθενείς υπό θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εμπύρετης ουδετεροπενίας συγκριτικά με τους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο, τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη, ειδικά κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 κύκλων της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Στη μελέτη CLEOPATRA, στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού, ο κατώτατος αριθμός ουδετερόφιλων ήταν παρόμοιος στους ασθενείς υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη και τους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης της εμπύρετης ουδετεροπενίας στους ασθενείς υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη σχετίστηκε με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης βλεννογονίτιδας και διάρροιας στους συγκεκριμένους ασθενείς. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης συμπτωματικής θεραπείας για τη βλεννογονίτιδα και τη διάρροια. Δεν αναφέρθηκε κανένα συμβάν εμπύρετης ουδετεροπενίας μετά από τη διακοπή της δοσεταξέλης.



## Διάρροια

Το Phesgo μπορεί να προκαλέσει σοβαρή διάρροια. Η διάρροια είναι συχνότερη κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης με θεραπεία με ταξάνη. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς ( $\geq 65$  ετών) έχουν υψηλότερο κίνδυνο διάρροιας σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς ( $<65$  ετών). Η διάρροια πρέπει να αντιμετωπισθεί σύμφωνα με τις συνήθεις πρακτικές και οδηγίες. Πρέπει να εξεταστεί η πρόωμη παρέμβαση με λοπεραμίδη, υγρά και αποκατάσταση ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε περίπτωση σοβαρής ή παρατεταμένης διάρροιας. Πρέπει να εξετασθεί η διακοπή της θεραπείας με Phesgo εάν δεν επιτευχθεί βελτίωση της κατάστασης του ασθενούς. Όταν η διάρροια τεθεί υπό έλεγχο, η αγωγή με Phesgo μπορεί να αποκατασταθεί.

## Πνευμονικά συμβάντα

Έχουν αναφερθεί σοβαρά πνευμονικά συμβάντα με τη χρήση της τραστοζουμάμπης μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Αυτά τα συμβάντα υπήρξαν περιστασιακά θανατηφόρα. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διάμεσης πνευμονικής νόσου, συμπεριλαμβανομένων των διηθήσεων του πνεύμονα, του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, της πνευμονίας, της πνευμονίτιδας, της υπεζωκοτικής συλλογής, της αναπνευστικής δυσχέρειας, του οξέος πνευμονικού οιδήματος και της αναπνευστικής ανεπάρκειας. Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη διάμεση πνευμονική νόσο περιλαμβάνουν προηγούμενη ή ταυτόχρονη θεραπεία με άλλες αντι-νεοπλασματικές θεραπείες που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με αυτήν όπως οι ταξάνες, η γεμισιταβίνη, η βινορελβίνη και η ακτινοθεραπεία. Αυτά τα συμβάντα μπορεί να προκύψουν ως μέρος μιας αντίδρασης που σχετίζεται με την έγχυση ή με καθυστερημένη έναρξη. Οι ασθενείς που βιώνουν δύσπνοια σε ηρεμία λόγω επιπλοκών προχωρημένης κακοήθειας και συννοσηροτήτων μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο πνευμονικών συμβάντων. Επομένως, αυτοί οι ασθενείς δεν πρέπει να λαμβάνουν Phesgo. Πρέπει να δίδεται προσοχή στην πνευμονίτιδα, ειδικά σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ταξάνες.

## Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων.

### Περτουζουμάμπη

Δεν παρατηρήθηκαν ΦΚ αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στην περτουζουμάμπη και την τραστοζουμάμπη ή ανάμεσα στην περτουζουμάμπη και τη δοσεταξέλη σε μια υπομελέτη 37 ασθενών της τυχαιοποιημένης, βασικής δοκιμής CLEOPATRA στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Επιπλέον, στη ΦΚ ανάλυση πληθυσμού, δε φάνηκαν στοιχεία φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης ανάμεσα στην περτουζουμάμπη και την τραστοζουμάμπη ή ανάμεσα στην περτουζουμάμπη και τη δοσεταξέλη. Αυτή η απουσία φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης επιβεβαιώθηκε με ΦΚ δεδομένα από τις μελέτες NEOSPHERE και APHINITY.

Πέντε μελέτες αξιολόγησαν τις επιδράσεις της περτουζουμάμπης στη ΦΚ των συγχρηγούμενων κυτταροτοξικών παραγόντων, της δοσεταξέλης, της πακλιταξέλης, της γεμισιταμπίνης, της καπεσιταμπίνης, της καρβοπλατίνης και της ερλοτινίμπης. Δεν υπήρξαν στοιχεία καμίας ΦΚ αλληλεπίδρασης ανάμεσα στην περτουζουμάμπη και κάποιον από αυτούς τους παράγοντες. Η ΦΚ της περτουζουμάμπης σε αυτές τις μελέτες ήταν συγκρίσιμη με αυτή που παρατηρήθηκε στις μελέτες με μόνο παράγοντα.

### Τραστοζουμάμπη

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης. Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στη τραστουζουμάμπη και στα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιήθηκαν σε κλινικές δοκιμές.

#### Επίδραση της τραστουζουμάμπης στη φαρμακοκινητική άλλων αντινεοπλασματικών παραγόντων

Τα ΦΚ δεδομένα από τις μελέτες BO15935 και M77004 σε γυναίκες με HER2-θετικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού υποστήριξαν ότι η έκθεση στην πακλιταξέλη και τη δοξορουβικίνη (και τους κύριους μεταβολίτες τους 6-α υδροξυλ-πακλιταξέλη, POH, και δοξορουβικινόλη, DOL) δεν μεταβλήθηκε με την παρουσία της τραστουζουμάμπης (8 mg/kg ή 4 mg/kg ενδοφλέβια δόση εφόδου ακολουθούμενη από 6 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες (q3w) ή 2 mg/kg κάθε 1 εβδομάδα (q1w) ενδοφλέβια, αντίστοιχα). Ωστόσο, η τραστουζουμάμπη μπορεί να αυξήσει τη συνολική έκθεση ενός μεταβολίτη δοξορουβικίνης, (7-δεοξυ-13 διϋδρο-δοξορουβικινόνη, D7D). Η βιοενεργότητα της D7D και η κλινική επίδραση της αύξησης αυτού του μεταβολίτη δεν ήταν σαφής.

Τα δεδομένα από τη μελέτη JP16003, μια μελέτη μονού σκέλους της τραστουζουμάμπης (4 mg/kg ενδοφλέβια δόση εφόδου και 2 mg/kg ενδοφλεβίως εβδομαδιαίως) και της δοσεταξέλης (60 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως) σε Ιαπωνέζες γυναίκες με HER2-θετικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού, υποστήριξαν ότι η ταυτόχρονη χορήγηση τραστουζουμάμπης δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της εφάπαξ δόσης δοσεταξέλης. Η μελέτη JP19959 ήταν μια υπομελέτη της BO18255 (ToGA) η οποία πραγματοποιήθηκε σε άνδρες και γυναίκες Ιάπωνες ασθενείς με προχωρημένο γαστρικό καρκίνο για να μελετηθεί η φαρμακοκινητική της καπεσιταβίνης και της σισπλατίνης όταν χρησιμοποιούνται με ή χωρίς τραστουζουμάμπη. Τα αποτελέσματα αυτής της υπομελέτης υποστήριξαν ότι η έκθεση στους βιοδραστικούς μεταβολίτες (π.χ. 5-FU) της καπεσιταβίνης δεν επηρεάστηκε από την ταυτόχρονη χρήση σισπλατίνης ή από την ταυτόχρονη χρήση σισπλατίνης συν τραστουζουμάμπη. Ωστόσο, η καπεσιταβίνη από μόνη της έδειξε υψηλότερες συγκεντρώσεις και μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής όταν συνδυάστηκε με τραστουζουμάμπη. Τα δεδομένα έδειξαν επίσης ότι η φαρμακοκινητική της σισπλατίνης δεν επηρεάστηκε από την ταυτόχρονη χρήση καπεσιταβίνης ή από την ταυτόχρονη χρήση καπεσιταβίνης συν τραστουζουμάμπη.

Τα ΦΚ δεδομένα από τη Μελέτη H4613g/GO01305 σε ασθενείς με μεταστατικό ή τοπικά προχωρημένο ανεγχείρητο HER2-θετικό καρκίνο υποδήλωσαν ότι η τραστουζουμάμπη δεν είχε επίδραση στη ΦΚ της καρβοπλατίνης.

#### Επίδραση αντινεοπλασματικών παραγόντων στη φαρμακοκινητική της τραστουζουμάμπης

Με τη σύγκριση των προσομοιωμένων συγκεντρώσεων τραστουζουμάμπης στον ορό μετά από μονοθεραπεία με τραστουζουμάμπη (4 mg/kg δόση εφόδου/2 mg/kg κάθε 1 εβδομάδα ενδοφλεβίως) και των παρατηρηθέντων συγκεντρώσεων στον ορό σε Γιαπωνέζες γυναίκες με HER2-θετικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού (μελέτη JP16003) δεν βρέθηκαν στοιχεία ΦΚ επίδρασης από την ταυτόχρονη χορήγηση δοσεταξέλης στη φαρμακοκινητική της τραστουζουμάμπης. Η σύγκριση των ΦΚ αποτελεσμάτων από δύο μελέτες Φάσης II (BO15935 και M77004) και μία μελέτη Φάσης III (H0648g) όπου οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία ταυτόχρονα με τραστουζουμάμπη και πακλιταξέλη, και δύο μελέτες Φάσης II όπου η τραστουζουμάμπη χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία (W016229 και MO16982) σε γυναίκες με HER2-θετικό MKM, υποδεικνύει ότι οι ατομικές και μέσες ελάχιστες συγκεντρώσεις της τραστουζουμάμπης στον ορό ποίκιλαν μεταξύ και κατά τη διάρκεια των μελετών, αλλά δεν υπήρξε σαφής επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης πακλιταξέλης στη φαρμακοκινητική της τραστουζουμάμπης.

Η σύγκριση των ΦΚ δεδομένων της τραστουζουμάμπης από τη Μελέτη M77004 στην οποία οι γυναίκες με HER2-θετικό μεταστατικό καρκίνο του μαστού ήταν υπό θεραπεία ταυτόχρονα με τραστουζουμάμπη, πακλιταξέλη και δοξορουβικίνη με τα ΦΚ δεδομένα της τραστουζουμάμπης σε μελέτες όπου η τραστουζουμάμπη χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία (H0649g) ή σε συνδυασμό με ανθρακυκλίνη συν κυκλοφωσφαμίδη ή πακλιταξέλη (Μελέτη H0648g), έδειξαν ότι δεν υπάρχει επίδραση της δοξορουβικίνης και της πακλιταξέλης στη φαρμακοκινητική της τραστουζουμάμπης.

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα από τη Μελέτη H4613g/GO01305 υποδήλωσαν ότι η καρβοπλατίνη δεν είχε καμία επίδραση στη ΦΚ της τραστοζουμάμπης.

Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστροζόλης δεν φάνηκε να επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της τραστοζουμάμπης.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της λήψης Phesgo και για 7 μήνες μετά από την τελευταία δόση.

##### Κύηση

Στις μελέτες σε ζώα η περτουζουμάμπη έχει δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα. Είναι περιορισμένα τα δεδομένα από την χρήση της περτουζουμάμπης στις έγκυες γυναίκες.

Από μελέτες σε ζώα δεν είναι γνωστό εάν η τραστοζουμάμπη μπορεί να επηρεάσει την αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ωστόσο, μετά την κυκλοφορία στην αγορά, περιπτώσεις διαταραχής της εμβρυϊκής νεφρικής ανάπτυξης και/ή λειτουργίας σχετιζόμενες με ολιγοϋδράμνιο, μερικές από τις οποίες οδήγησαν σε θανατηφόρα πνευμονική υποπλασία του εμβρύου, έχουν αναφερθεί σε έγκυες γυναίκες που λάμβαναν τραστοζουμάμπη.

Με βάση τις προαναφερθείσες μελέτες σε ζώα και τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία στην αγορά, το Phesgo θα πρέπει επομένως να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός και αν το πιθανό όφελος για τη μητέρα υπερτερεί του πιθανού κινδύνου για το έμβρυο. Οι γυναίκες που μένουν έγκυες θα πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα βλάβης στο έμβρυο. Εάν μια έγκυος γυναίκα υποβάλλεται σε θεραπεία με Phesgo, ή εάν μια ασθενής καταστεί έγκυος ενώ λαμβάνει Phesgo ή σε διάστημα 7 μηνών μετά από την τελευταία δόση του Phesgo, είναι επιθυμητή η στενή παρακολούθηση από μια διεπιστημονική ομάδα.

##### Θηλασμός

Επειδή η ανθρώπινη IgG εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα και η πιθανότητα να απορροφηθεί και να προκληθεί βλάβη στο βρέφος είναι άγνωστη, οι γυναίκες δε θα πρέπει να θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Phesgo, καθώς και για τουλάχιστον 7 μήνες μετά την τελευταία δόση.

##### Γονιμότητα

###### Περτουζουμάμπη

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες γονιμότητας σε ζώα για να αξιολογηθεί η επίδραση της περτουζουμάμπης. Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης της περτουζουμάμπης σε πιθήκους cynomolgus με διάρκεια έως έξι μήνες, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις στα αρσενικά και θηλυκά αναπαραγωγικά όργανα (βλ. παράγραφο 5.3).

###### Τραστοζουμάμπη

Μελέτες αναπαραγωγής που διεξήχθησαν σε πιθήκους cynomolgus με τραστοζουμάμπη δεν έδειξαν κανένα στοιχείο διαταραχής της γονιμότητας σε θήλειες πιθήκους cynomolgus (βλ. παράγραφο 5.3).

#### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Phesgo έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που εμφανίζουν αντιδράσεις σχετιζόμενες με την ένεση ή ζάλη (βλ. παράγραφο 4.4) θα πρέπει να συμβουλευονται να μην οδηγούν και να μη χειρίζονται μηχανήματα μέχρι την αποδρομή των συμπτωμάτων.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ADRs ( $\geq 30\%$ ) που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Phesgo ή ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία ήταν η αλωπεκία, η διάρροια, η ναυτία, η αναιμία, η εξασθένιση και η αρθραλγία.

Τα πιο συχνά σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα (SAE) ( $\geq 1\%$ ) που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Phesgo ή ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη ήταν η εμπύρετη ουδετεροπενία, η καρδιακή ανεπάρκεια, η πυρεξία, η ουδετεροπενία, η ουδετεροπενική σήψη, ο μειωμένος αριθμός ουδετεροφίλων και η πνευμονία.

Το προφίλ ασφάλειας του Phesgo ήταν συνολικά συνεπές με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της ενδοφλέβιας περτουζουμάμπης σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη, με μία πρόσθετη ADR της αντίδρασης στο σημείο της ένεσης (14,9% έναντι 0,4%).

##### Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων υπό μορφή πίνακα

Η ασφάλεια της περτουζουμάμπης σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη έχει αξιολογηθεί σε 3344 ασθενείς με HER2-θετικό καρκίνο του μαστού στις βασικές δοκιμές CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA και APHINITY. Ήταν γενικά συνεπής μεταξύ των μελετών, αν και η συχνότητα εμφάνισης και οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων (ADRs) ποίκιλαν ανάλογα με το εάν η περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με την τραστουζουμάμπη χορηγήθηκαν με ή χωρίς συγχορηγούμενους αντινεοπλασματικούς παράγοντες.

Το προφίλ ασφάλειας του Phesgo έχει αξιολογηθεί σε 248 ασθενείς με HER2-θετικό πρώιμο καρκίνο του μαστού στη βασική δοκιμή FEDERICA.

Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τις ADRs που έχουν αναφερθεί σχετικά με τη χρήση της ενδοφλέβιας περτουζουμάμπης σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία στις παρακάτω βασικές κλινικές δοκιμές (n = 3344) και μετά την κυκλοφορία τους. Επιπρόσθετα, μια ADR ειδική για την οδό χορήγησης του Phesgo η οποία έχει αναφερθεί στη μελέτη FEDERICA περιλαμβάνεται στον πίνακα 2.

- CLEOPATRA, στην οποία η περτουζουμάμπη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού (n = 453)
- NEOSPHERE (n = 309) και TRYPHAENA (n = 218), στις οποίες η περτουζουμάμπη χορηγήθηκε ως εισαγωγική θεραπεία σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο, φλεγμονώδη ή πρώιμο καρκίνο του μαστού
- APHINITY, στην οποία η περτουζουμάμπη χορηγήθηκε ως επικουρική θεραπεία σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία βασισμένη ή μη σε ανθρακυκλίνη, η οποία περιελάμβανε ταξάνη σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού (n = 2364)
- FEDERICA, στην οποία το Phesgo (n=248) ή ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστουζουμάμπη (n=252), δόθηκαν σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού

Επειδή η περτουζουμάμπη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία, είναι δύσκολο να επιβεβαιωθεί η αιτιολογική σχέση μιας ανεπιθύμητης αντίδρασης με ένα συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν.

Οι ADRs παρατίθενται παρακάτω σύμφωνα με την κατηγορία/οργανικό σύστημα (system organ class, SOC) του MedDRA και τις κατηγορίες συχνότητας:

- Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ )
- Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $<1/10$ )
- Όχι συχνές ( $\geq 1 / 1.000$  έως  $<1/100$ )
- Σπάνιες ( $\geq 1 / 10.000$  έως  $<1 / 1.000$ )
- Πολύ σπάνιες ( $<1 / 10.000$ )
- Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Σε κάθε κατηγορία συχνότητας και κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC), οι ADRs παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

**Πίνακας 2 Σύνοψη των ADRs σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με περτουζουμάμπη, τραστουζουμάμπη σε βασικές κλινικές δοκιμές<sup>^</sup>, και μετά την κυκλοφορία <sup>†</sup>**

<b>Κατηγορία/οργανικό σύστημα</b>	<b><u>Πολύ συχνές</u></b>	<b><u>Συχνές</u></b>	<b><u>Όχι συχνές</u></b>	<b><u>Σπάνιες</u></b>
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ρινοφαρυγγίτιδα	Παρουχία Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Εμπύρετη ουδετεροπενία* Ουδετεροπενία Λευκοπενία Αναιμία			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντίδραση στην έγχυση <sup>οο</sup> , *	Υπερευαισθησία <sup>ο</sup> , * Υπερευαισθησία στο φάρμακο <sup>ο</sup> , *	Αναφυλακτική αντίδραση <sup>ο</sup> , *	Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών <sup>οο</sup>
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη			Σύνδρομο λύσης όγκου <sup>†</sup>
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική νευροπάθεια Κεφαλαλγία Δυσγευσία Περιφερική αισθητική νευροπάθεια Ζάλη Παραίσθησία			
Οφθαλμικές διαταραχές	Δακρύρροια αυξημένη			
Καρδιακές διαταραχές		Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας <sup>**</sup>	Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια <sup>**</sup>	
Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη			

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βήχας Επίσταξη Δύσπνοια		Διάμεση πνευμονοπάθεια, Υπεζωκοτική συλλογή	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια Έμετος Στοματίτιδα Ναυτία Δυσκοιλιότητα Δυσπεψία Κοιλιακό άλγος			
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία Εξάνθημα Διαταραχές των ονύχων Κνησμός Ξηροδερμία			
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία Αρθραλγία Άλγος στα άκρα			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Φλεγμονή βλεννογόνου, Περιφερικό οίδημα Πυρεξία Κόπωση Εξασθένιση Αντίδραση στο σημείο της ένεσης <sup>οοο</sup>	Ρίγη Άλγος Οίδημα		

^ Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τα συγκεντρωτικά δεδομένα από τη συνολική περίοδο θεραπείας στη μελέτη CLEOPATRA (καταληκτική ημερομηνία δεδομένων 11 Φεβρουαρίου 2014<sup>†</sup> ο διάμεσος αριθμός κύκλων της περτουζουμάμπης ήταν 24)<sup>†</sup> και από την περίοδο εισαγωγικής θεραπείας στη NEOSPHERE (ο διάμεσος αριθμός κύκλων της περτουζουμάμπης ήταν 4, σε όλα τα σκέλη θεραπείας) και στην TRYPHAENA (ο διάμεσος αριθμός κύκλων της περτουζουμάμπης ήταν 3 – 6 σε όλα τα σκέλη θεραπείας)<sup>†</sup> καθώς και από την περίοδο θεραπείας στην APHINITY (ο διάμεσος αριθμός κύκλων της περτουζουμάμπης ήταν 18). Επιπλέον, ο Πίνακας 2 παρουσιάζει μια ADR ειδική για την οδό χορήγησης του Phesgo που έχει αναφερθεί στη μελέτη FEDERICA (ο διάμεσος αριθμός κύκλων του Phesgo ήταν 7).

\* Περιλαμβάνονται ADRs για τις οποίες έχει αναφερθεί θανατηφόρος έκβαση.

\*\* Για τη συνολική περίοδο θεραπείας στις 4 μελέτες (CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY). Η συχνότητα εμφάνισης της δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας και της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας αντανάκλα τους προτιμώμενους όρους κατά MedDRA που αναφέρονται στις επιμέρους μελέτες.

° Η υπερευαισθησία/αναφυλακτική αντίδραση βασίζεται σε μια ομάδα όρων.

°° Η αντίδραση στην έγχυση περιλαμβάνει ένα εύρος διαφορετικών όρων σε ένα χρονικό πλαίσιο, που ορίζονται ως οποιαδήποτε συστηματικά συμβάντα που αναφέρθηκαν ως υπερευαισθησία, αναφυλακτική αντίδραση, οξεία αντίδραση στην έγχυση ή σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός 24 ωρών από την έγχυση.

°°° Παρατηρήθηκε μόνο με το Phesgo

† ADRs που έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία στην αγορά

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

#### Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας

*Phesgo σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία*

Στην βασική δοκιμή FEDERICA, η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας (κατηγορίας III ή IV κατά NYHA) με μείωση του LVEF τουλάχιστον κατά 10% από την τιμή έναρξης της μελέτης και σε τιμή < 50% ήταν 1,2% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Phesgo έναντι 0,8% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ενδοφλέβια χορήγηση περτουζουμάμπης και τραστοζουμάμπης. Από τους ασθενείς που εμφάνισαν συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, κανένας από τους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με Phesgo δεν είχε ανακάμψει κατά την καταληκτική ημερομηνία συλλογής των δεδομένων και ένας ασθενής αποσύρθηκε από τη θεραπεία με Phesgo λόγω ενός συμβάντος συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας. Ασυμπτωματικές ή ήπια συμπτωματικές μειώσεις (κατηγορίας II κατά NYHA) του LVEF κατά τουλάχιστον 10% από την τιμή έναρξης της μελέτης και σε τιμή <50% (επιβεβαιωμένη δεύτερη μέτρηση του LVEF) αναφέρθηκαν στο 0,8% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Phesgo και στο 4% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη, από τους οποίους ένας από τους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με Phesgo είχε ανακάμψει κατά την καταληκτική ημερομηνία συλλογής των δεδομένων και δύο ασθενείς είχαν αποσυρθεί από τη θεραπεία με Phesgo (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4).

#### *Ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία*

Στην βασική δοκιμή CLEOPATRA, η συχνότητα εμφάνισης της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας (LVD) κατά τη διάρκεια της μελέτης ήταν υψηλότερη στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο σε σχέση με την ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη (8,6% και 6,6%, αντίστοιχα). Η συχνότητα εμφάνισης της συμπτωματικής LVD ήταν επίσης μικρότερη στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη (1,8% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο έναντι 1,5% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη) (βλ. παράγραφο 4.4).

Στη μελέτη εισαγωγικής θεραπείας NEOSPHERE, στην οποία οι ασθενείς έλαβαν τέσσερις κύκλους περτουζουμάμπης ως εισαγωγική θεραπεία, η συχνότητα εμφάνισης της LVD (κατά τη διάρκεια της συνολικής περιόδου θεραπείας) ήταν υψηλότερη στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη, τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη (7,5%) συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε θεραπεία με τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη (1,9%). Υπήρξε ένα περιστατικό συμπτωματικής LVD στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη.

Στη μελέτη εισαγωγικής θεραπείας TRYPHAENA, η συχνότητα εμφάνισης της LVD (κατά τη διάρκεια της συνολικής περιόδου θεραπείας) ήταν 8,3% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη συν τραστοζουμάμπη και FEC (5-φθοροουρακίλη, επιρουμπικίνη, κυκλοφωσφαμίδη) ακολουθούμενη από περτουζουμάμπη συν τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη, 9,3% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη συν τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη μετά από FEC, και 6,6% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με TCH (δοσεταξέλη, καρβοπλατίνη και τραστοζουμάμπη). Η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής LVD (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια) ήταν 1,3% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη συν τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη μετά από FEC (αυτό αποκλείει έναν ασθενή, ο οποίος εμφάνισε συμπτωματική LVD κατά τη διάρκεια της θεραπείας με FEC πριν από τη λήψη περτουζουμάμπης συν τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη) και επίσης 1,3% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με TCH. Κανένας ασθενής στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη συν τραστοζουμάμπη και FEC ακολουθούμενη από περτουζουμάμπη συν τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη δεν εμφάνισε συμπτωματική LVD.

Στη περίοδο εισαγωγικής θεραπείας της μελέτης BERENICE, η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής LVD της κατηγορίας III / IV κατά NYHA (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σύμφωνα με το NCI-CTCAE, έκδοση 4) ήταν 1,5% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με dose dense δοξορουβικίνη και κυκλοφωσφαμίδη (AC) ακολουθούμενη από περτουζουμάμπη συν τραστοζουμάμπη και πακλιταξέλη και κανένας από τους ασθενείς (0%) δεν εμφάνισε συμπτωματική LVD στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με FEC, ακολουθούμενο από περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη. Η συχνότητα εμφάνισης ασυμπτωματικής LVD (μείωση του κλάσματος εξώθησης σύμφωνα με το NCI-CTCAE έκδοση 4) ήταν 7% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με dose dense AC, ακολουθούμενη από περτουζουμάμπη συν τραστοζουμάμπη και πακλιταξέλη και 3.5% στην ομάδα

που έλαβε θεραπεία με FEC, ακολουθούμενο από περτουζουμάμπη συν τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη.

Στη μελέτη APHINITY, η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας (κατηγορίας III ή IV κατά NYHA) με μείωση του LVEF τουλάχιστον 10% από την τιμή έναρξης της μελέτης και σε τιμή <50% ήταν <1% (0,6% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περτουζουμάμπη έναντι 0,3% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο). Από τους ασθενείς που παρουσίασαν συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, στο 46,7% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περτουζουμάμπη και στο 57,1% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε ανάκαμψη (η οποία ορίζεται ως 2 διαδοχικές μετρήσεις του LVEF πάνω από το 50%) κατά την καταληκτική ημερομηνία συλλογής των δεδομένων. Τα περισσότερα συμβάντα αναφέρθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ανθρακυκλίνη. Αναφέρθηκαν ασυμπτωματικές ή ήπια συμπτωματικές (κατηγορία II κατά NYHA) μειώσεις του LVEF κατά τουλάχιστον 10% της τιμής έναρξης της μελέτης και σε τιμή <50% στο 2,7% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περτουζουμάμπη και στο 2,8% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο, εκ των οποίων 79,7% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περτουζουμάμπη και 80,6% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο είχαν ανακάμψει κατά την καταληκτική ημερομηνία συλλογής των δεδομένων.

#### Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την ένεση/έγχυση

##### *Phesgo σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία*

Στην βασική δοκιμή FEDERICA, μια αντίδραση σχετιζόμενη με την ένεση/έγχυση ορίζεται ως οποιαδήποτε συστηματική αντίδραση που αναφέρθηκε εντός 24 ωρών από τη χορήγηση του Phesgo ή της ενδοφλέβιας περτουζουμάμπης σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4).

Σχετιζόμενες με την ένεση αντιδράσεις αναφέρθηκαν στο 0,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Phesgo και σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις αναφέρθηκαν στο 10,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη. Οι περισσότερες από τις συστηματικές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την ένεση/έγχυση που παρατηρήθηκαν με το Phesgo ή την ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη ήταν ρίγη, πυρεξία ή έμετος.

Οι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης ορίστηκαν ως οποιαδήποτε τοπική αντίδραση που αναφέρθηκε εντός 24 ωρών από τη χορήγηση του Phesgo και αναφέρθηκαν στο 14,9% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Phesgo και ήταν όλα συμβάντα 1<sup>ου</sup> ή 2<sup>ου</sup> βαθμού. Οι περισσότερες από τις τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης παρατηρήθηκαν με το Phesgo ήταν είτε άλγος στο σημείο της ένεσης ή ερύθημα στο σημείο της ένεσης.

##### *Ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία*

Η σχετιζόμενη με τη χορήγηση αντίδραση ορίστηκε στις βασικές δοκιμές ως οποιοδήποτε συμβάν αναφέρεται ως υπερευαισθησία, αναφυλακτική αντίδραση, οξεία αντίδραση στην έγχυση ή σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή την ίδια ημέρα με την έγχυση. Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA, η αρχική δόση της περτουζουμάμπης χορηγήθηκε την ημέρα πριν από την χορήγηση της τραστοζουμάμπης και της δοσεταξέλης για να επιτραπεί η εξέταση των σχετιζόμενων με την περτουζουμάμπη αντιδράσεων. Κατά την πρώτη ημέρα που χορηγήθηκε μόνο η περτουζουμάμπη, η συνολική συχνότητα των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση ήταν 9,8% στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο και 13,2% στην ομάδα υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη, με την πλειοψηφία των αντιδράσεων να είναι ήπιες ή μέτριες. Οι πιο συχνές αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση ( $\geq 1,0\%$ ) στην ομάδα υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη ήταν πυρεξία, ρίγη, κόπωση, κεφαλαλγία, εξασθένιση, υπερευαισθησία και έμετος.

Κατά τη διάρκεια του δεύτερου κύκλου, όταν όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγήθηκαν την ίδια ημέρα, οι πιο συχνές αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση ( $\geq 1,0\%$ ) στην ομάδα υπό θεραπεία



με περτουζουμάμπη ήταν κόπωση, υπερευαισθησία στο φάρμακο, δυσγευσία, υπερευαισθησία, μυαλγία και έμετος (βλ. παράγραφο 4.4.)

Στις μελέτες εισαγωγικής και επικουρικής θεραπείας, η περτουζουμάμπη χορηγήθηκε την ίδια ημέρα με τις άλλες θεραπείες της μελέτης. Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις παρουσίασε το 18,6% - 25,0% των ασθενών κατά την πρώτη ημέρα χορήγησης της περτουζουμάμπης (σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία). Ο τύπος και η σοβαρότητα των συμβάντων ήταν συνεπή με αυτά που παρατηρήθηκαν στην μελέτη CLEOPATRA, με την πλειοψηφία των αντιδράσεων να είναι ήπιες ή μέτριες σε σοβαρότητα.

#### Αντιδράσεις υπερευαισθησίας/αναφυλαξία

##### *Phesgo σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία*

Στην βασική δοκιμή FEDERICA, η συνολική συχνότητα των αναφερθέντων συμβάντων υπερευαισθησίας/αναφυλαξίας που σχετίζονταν με τη στοχευμένη στο HER2 θεραπεία ήταν 1,6% στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Phesgo έναντι 1,2% στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη, εκ των οποίων κανένα δεν ήταν 3<sup>ου</sup>- 4<sup>ου</sup> Βαθμού κατά NCI- CTCAE (έκδοση 4.0) (βλ. παράγραφο 4.4). Ένας ασθενής εμφάνισε ένα συμβάν υπερευαισθησίας/αναφυλαξίας κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά τη χορήγηση του Phesgo στον πρώτο κύκλο το οποίο οδήγησε σε απόσυρση από τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4).

##### *Ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία*

Στην βασική δοκιμή CLEOPATRA στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού, η συνολική συχνότητα των αναφερθέντων από τον ερευνητή συμβάντων υπερευαισθησίας/αναφυλαξίας κατά τη διάρκεια ολόκληρης της περιόδου θεραπείας ήταν 9,3% στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο και 11,3% στην ομάδα υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη, εκ του οποίου το 2,5% και το 2,0 % ήταν 3<sup>ου</sup>- 4<sup>ου</sup> Βαθμού κατά NCI-CTCAE, αντίστοιχα. Συνολικά, 2 ασθενείς στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο και 4 ασθενείς στην ομάδα υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη εμφάνισαν συμβάντα, τα οποία περιγράφηκαν από τον ερευνητή ως αναφυλαξία (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνολικά, η πλειοψηφία των αντιδράσεων υπερευαισθησίας ήταν ήπιες ή μέτριες σε σοβαρότητα και υποχώρησαν κατά τη θεραπεία. Βάσει των τροποποιήσεων που έγιναν στη θεραπεία της μελέτης, οι περισσότερες αντιδράσεις εκτιμήθηκαν ως δευτερεύουσες στις εγχύσεις δοσεταξέλης.

Στις μελέτες εισαγωγικής και επικουρικής θεραπείας, τα συμβάντα υπερευαισθησίας/αναφυλαξίας ήταν συνεπή με αυτά που παρατηρήθηκαν στη μελέτη CLEOPATRA. Στη μελέτη NEOSPHERE, δύο ασθενείς στην ομάδα της περτουζουμάμπης και στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με δοσεταξέλη εμφάνισαν αναφυλαξία. Τόσο στη μελέτη TRYPHAENA όσο και στην APHINITY, η συνολική συχνότητα υπερευαισθησίας/αναφυλαξίας ήταν υψηλότερη στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη και TCH (13,2% και 7,6%, αντίστοιχα), εκ του οποίου το 2,6% και το 1,3%, αντίστοιχα, αφορούσε συμβάντα 3<sup>ου</sup>-4<sup>ου</sup> Βαθμού κατά NCI-CTCAE.

#### Εμπύρετη ουδετεροπενία

##### *Phesgo σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία*

Στη βασική δοκιμή FEDERICA, εμπύρετη ουδετεροπενία παρατηρήθηκε στο 6,5% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Phesgo και στο 5.6% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη.

Όπως και στις βασικές δοκιμές ενδοφλέβιας περτουζουμάμπης και τραστοζουμάμπης, παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης εμπύρετης ουδετεροπενίας μεταξύ των Ασιατών ασθενών που έλαβαν ενδοφλέβια θεραπεία με περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη (13,0%), ομοίως, η

συχνότητα εμφάνισης εμπύρετης ουδετεροπενίας ήταν υψηλότερη στους Ασιάτες ασθενείς που έλαβαν υποδόρια θεραπεία με Phesgo (13.7%).

#### *Ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία*

Στην βασική δοκιμή CLEOPATRA, η πλειοψηφία των ασθενών και στις δύο ομάδες θεραπείας εμφάνισε τουλάχιστον ένα συμβάν λευκοπενίας (63,0% των ασθενών στην ομάδα υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη και 58,3% των ασθενών στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο), εκ των οποίων η πλειοψηφία ήταν συμβάντα ουδετεροπενίας (βλ. παράγραφο 4.4). Παρατηρήθηκε εμπύρετη ουδετεροπενία στο 13,7% των ασθενών υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη και στο 7,6% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Και στις δύο ομάδες θεραπείας, το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισε εμπύρετη ουδετεροπενία ήταν το υψηλότερο στον πρώτο κύκλο της θεραπείας και μειώθηκε σταδιακά στη συνέχεια. Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης εμπύρετης ουδετεροπενίας παρατηρήθηκε μεταξύ Ασιατών ασθενών και στις δύο ομάδες θεραπείας συγκριτικά με τους ασθενείς από άλλες φυλές και άλλες γεωγραφικές περιοχές. Μεταξύ των Ασιατών ασθενών, η συχνότητα εμφάνισης της εμπύρετης ουδετεροπενίας ήταν υψηλότερη στην ομάδα υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη (25,8%) συγκριτικά με την ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο (11,3%).

Στη μελέτη NEOSPHERE, το 8,4% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμπη, τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη εμφάνισε εμπύρετη ουδετεροπενία συγκριτικά με το 7,5% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη. Στη μελέτη TRYPHAENA, η εμπύρετη ουδετεροπενία σημειώθηκε στο 17,1% των ασθενών που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμπη + TCH και στο 9,3% των ασθενών που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμπη, τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη μετά από FEC. Στη μελέτη TRYPHAENA, η επίπτωση της εμπύρετης ουδετεροπενίας ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν έξι κύκλους περτουζουμάμπης συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν τρεις κύκλους περτουζουμάμπης, ανεξάρτητα από τη χορηγηθείσα χημειοθεραπεία. Όπως και στη μελέτη CLEOPATRA, μια υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας και εμπύρετης ουδετεροπενίας παρατηρήθηκε μεταξύ Ασιατών ασθενών συγκριτικά με άλλους ασθενείς σε αμφότερες τις μελέτες εισαγωγικής θεραπείας. Στη μελέτη NEOSPHERE το 8,3% των Ασιατών ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμπη, τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη εμφάνισε εμπύρετη ουδετεροπενία συγκριτικά με το 4,0% των Ασιατών ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη.

Στη μελέτη APHINITY, εμπύρετη ουδετεροπενία παρουσίασε το 12,1% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περτουζουμάμπη και το 11,1% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Όπως και στις μελέτες CLEOPATRA, TRYPHAENA και NEOSPHERE, παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης εμπύρετης ουδετεροπενίας στους Ασιάτες ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περτουζουμάμπη σε σχέση με τους ασθενείς άλλων φυλών της μελέτης APHINITY (15,9% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε περτουζουμάμπη και 9,9% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο).

#### Διάρροια

##### *Phesgo σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία*

Στη βασική δοκιμή FEDERICA, διάρροια σημειώθηκε στο 61,7% των ασθενών υπό θεραπεία με Phesgo και στο 59,1% των ασθενών υπό θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστουζουμάμπη. Αναφέρθηκε διάρροια  $\geq 3^{\text{ου}}$  Βαθμού στο 7,3% των ασθενών του σκέλους του Phesgo έναντι 5,2% στο σκέλος της ενδοφλέβιας περτουζουμάμπης και τραστουζουμάμπης. Η πλειοψηφία των αναφερθέντων συμβάντων ήταν 1<sup>ου</sup> ή 2<sup>ου</sup> Βαθμού ως προς την βαρύτητά τους. Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διάρροιας (όλων των Βαθμών) αναφέρθηκε κατά τη διάρκεια της στοχευμένης θεραπείας και χημειοθεραπείας με ταξάνη (57,7% των ασθενών του σκέλους που έλαβε θεραπεία με Phesgo έναντι 53,6% των ασθενών του σκέλους που έλαβε θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστουζουμάμπη) (βλ. παράγραφο 4.4).

### *Ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία*

Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού, διάρροια σημειώθηκε στο 68,4% των ασθενών υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη και στο 48,7% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4). Τα περισσότερα συμβάντα ήταν ήπια έως μέτρια σε βαρύτητα και σημειώθηκαν μόλις στους πρώτους κύκλους θεραπείας. Η συχνότητα εμφάνισης διάρροιας 3<sup>ου</sup>-4<sup>ου</sup> Βαθμού κατά NCI-CTCAE ήταν 9,3% στους ασθενείς υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη έναντι 5,1% στους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η διάμεση διάρκεια του μεγαλύτερου επεισοδίου ήταν 18 ημέρες στους ασθενείς υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη και 8 ημέρες στους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Τα διααρροϊκά συμβάντα ανταποκρίθηκαν καλά στην προληπτική διαχείριση με αντιδιαρροϊκούς παράγοντες.

Στη δοκιμή NEOSPHERE, διάρροια σημειώθηκε στο 45,8% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμπη, τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη συγκριτικά με το 33,6% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη. Στη δοκιμή TRYPHAENA, διάρροια σημειώθηκε στο 72,3% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμπη + TCH και στο 61,4% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμπη, τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη μετά από FEC. Σε αμφοτέρους τις μελέτες τα περισσότερα συμβάντα ήταν ήπια έως μέτρια σε βαρύτητα.

Στη δοκιμή APHINITY, αναφέρθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διάρροιας στο σκέλος των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με περτουζουμάμπη (71,2%) σε σύγκριση με το σκέλος στο οποίο χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο (45,2%). Αναφέρθηκε διάρροια  $\geq 3^{\text{ου}}$  Βαθμού στο 9,8% των ασθενών του σκέλους της περτουζουμάμπης έναντι 3,7% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Τα περισσότερα αναφερθέντα συμβάντα ήταν 1<sup>ου</sup> ή 2<sup>ου</sup> Βαθμού ως προς τη βαρύτητα. Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διάρροιας (όλων των Βαθμών) αναφέρθηκε κατά την περίοδο της στοχευμένης θεραπείας + χημειοθεραπείας με ταξάνη (61,4% των ασθενών του σκέλους της περτουζουμάμπης έναντι 33,8% των ασθενών του σκέλους του εικονικού φαρμάκου). Η συχνότητα εμφάνισης της διάρροιας ήταν πολύ χαμηλότερη μετά τη διακοπή της χημειοθεραπείας, επηρεάζοντας το 18,1% των ασθενών του σκέλους της περτουζουμάμπης έναντι 9,2% των ασθενών του σκέλους του εικονικού φαρμάκου κατά την περίοδο της στοχευμένης θεραπείας μετά το τέλος της χημειοθεραπείας.

### *Εξάνθημα*

#### *Phesgo σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία*

Στην βασική δοκιμή FEDERICA, εξάνθημα σημειώθηκε στο 18,1% των ασθενών υπό θεραπεία με Phesgo και στο 21,8% των ασθενών υπό θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστουζουμάμπη. Η πλειοψηφία των συμβάντων εξανθήματος ήταν 1<sup>ου</sup> ή 2<sup>ου</sup> Βαθμού.

#### *Ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία*

Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού, παρατηρήθηκε εξάνθημα στο 51,7% των ασθενών υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη, συγκριτικά με το 38,9% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Τα περισσότερα συμβάντα ήταν 1<sup>ου</sup> ή 2<sup>ου</sup> Βαθμού σε βαρύτητα, σημειώθηκαν στους πρώτους δύο κύκλους και ανταποκρίθηκαν στις καθιερωμένες θεραπείες, όπως είναι η τοπική ή η από του στόματος θεραπεία για την ακμή.

Στη δοκιμή NEOSPHERE, εξάνθημα σημειώθηκε στο 40,2% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμπη, τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη συγκριτικά με το 29,0% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη. Στη δοκιμή TRYPHAENA, εξάνθημα σημειώθηκε στο 36,8% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμπη + TCH και στο 20,0% των ασθενών που έλαβε εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμπη, τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη μετά από FEC. Η συχνότητα εμφάνισης του εξανθήματος ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν έξι κύκλους περτουζουμάμπης συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν τρεις κύκλους περτουζουμάμπης, ανεξάρτητα από τη χορηγηθείσα χημειοθεραπεία.

Στη δοκιμή APHINITY, το ανεπιθύμητο συμβάν εξανθήματος εμφανίστηκε στο 25,8% των ασθενών του σκέλους της περτουζουμάμπης έναντι 20,3% των ασθενών του σκέλους του εικονικού φαρμάκου. Τα περισσότερα συμβάντα εξανθήματος ήταν 1<sup>ο</sup> ή 2<sup>ο</sup> Βαθμού.

#### Μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις

##### *Phesgo σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία*

Στη βασική δοκιμή FEDERICA, η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας 3<sup>ο</sup>-4<sup>ο</sup> Βαθμού, κατά NCI-CTCAE έκδοση 4, ήταν ισορροπημένη στις δύο ομάδες θεραπείας (14,5% των ασθενών υπό θεραπεία με Phesgo και 13,9% των ασθενών υπό θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη).

##### *Ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία*

Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού, η συχνότητα εμφάνισης της ουδετεροπενίας 3<sup>ο</sup>-4<sup>ο</sup> Βαθμού, κατά NCI-CTCAE έκδοση 3, ήταν ισορροπημένη στις δύο ομάδες θεραπείας (86,3% των ασθενών υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη και 86,6% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο, συμπεριλαμβανομένου του 60,7% και 64,8% με ουδετεροπενία 4<sup>ο</sup> Βαθμού, αντίστοιχα).

Στη δοκιμή NEOSPHERE, η συχνότητα εμφάνισης της ουδετεροπενίας 3<sup>ο</sup>-4<sup>ο</sup> Βαθμού, κατά NCI-CTCAE έκδοση 3, ήταν 74,5% στους ασθενείς που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμπη, τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη συγκριτικά με το 84,5% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη, συμπεριλαμβανομένου του 50,9% και 60,2% ουδετεροπενίας 4<sup>ο</sup> Βαθμού, αντίστοιχα. Στη δοκιμή TRYPHAENA, η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας 3<sup>ο</sup>-4<sup>ο</sup> Βαθμού, κατά NCI-CTCAE έκδοση 3, ήταν 85,3% στους ασθενείς που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμπη + TCH συγκριτικά με το 77,0% στους ασθενείς που έλαβαν εισαγωγική θεραπεία με περτουζουμάμπη, τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη μετά από FEC, συμπεριλαμβανομένου του 66,7% και 59,5% ουδετεροπενίας 4<sup>ο</sup> Βαθμού, αντίστοιχα.

Στη δοκιμή APHINITY, η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας 3<sup>ο</sup>-4<sup>ο</sup> Βαθμού, κατά NCI-CTCAE έκδοση 4, ήταν 40,6% στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε περτουζουμάμπη, τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία έναντι 39,1% στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο, τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας 4<sup>ο</sup> Βαθμού σε ποσοστό 28,3% και 26,5%, αντίστοιχα.

#### Ανοσογονικότητα

Όπως σε όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει η πιθανότητα ανοσολογικής απόκρισης στην περτουζουμάμπη και στην τραστοζουμάμπη στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Phesgo.

Στη μελέτη FEDERICA, η συχνότητα εμφάνισης των εκλύμενων από τη θεραπεία αντισωμάτων κατά της περτουζουμάμπης και κατά της τραστοζουμάμπης ήταν 3% (7/237) και 0,4% (1/237), αντίστοιχα, στους ασθενείς υπό θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη.

Η συχνότητα εμφάνισης των εκλύμενων από τη θεραπεία αντισωμάτων κατά της περτουζουμάμπης, κατά της τραστοζουμάμπης, και κατά της βορυαλουρονιδάσης άλφα ήταν 4,8% (11/231), 0,9% (2/232), και 0,9% (2/225), αντίστοιχα, στους ασθενείς υπό θεραπεία με Phesgo. Μεταξύ των ασθενών οι οποίοι διαγνώστηκαν θετικοί στα αντισώματα κατά της περτουζουμάμπης, εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της περτουζουμάμπης ανιχνεύθηκαν σε έναν ασθενή που έλαβε θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη και σε έναν ασθενή που έλαβε θεραπεία με Phesgo. Μεταξύ των ασθενών οι οποίοι διαγνώστηκαν θετικοί στα αντισώματα κατά της τραστοζουμάμπης, εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της τραστοζουμάμπης ανιχνεύθηκαν σε έναν ασθενή που έλαβε θεραπεία με Phesgo.

Η συχνότητα εμφάνισης των αντισωμάτων κατά της περτουζουμάμπης και κατά της τραστουζουμάμπης που ανιχνεύθηκαν σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή (συμπεριλαμβανομένης της έναρξης της θεραπείας) ήταν 7,1 % (18/252) και 1,2 % (3/252), αντίστοιχα, στους ασθενείς υπό θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστουζουμάμπη.

Η συχνότητα εμφάνισης των αντισωμάτων κατά της περτουζουμάμπης, κατά της τραστουζουμάμπης, και κατά της βορυαλουρονιδάσης άλφα που ανιχνεύθηκαν σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή (συμπεριλαμβανομένης της έναρξης της θεραπείας) ήταν 8,5% (21/248), 2,4% (6/248), και 6,7% (16/240), αντίστοιχα, στους ασθενείς υπό θεραπεία με Phesgo. Μεταξύ των ασθενών οι οποίοι διαγνώστηκαν θετικοί στα αντισώματα κατά της περτουζουμάμπης, εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της περτουζουμάμπης ανιχνεύθηκαν σε δύο ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστουζουμάμπη και σε δύο ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Phesgo. Μεταξύ των ασθενών οι οποίοι διαγνώστηκαν θετικοί στα αντισώματα κατά της τραστουζουμάμπης, εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της τραστουζουμάμπης ανιχνεύθηκαν σε έναν ασθενή που έλαβε θεραπεία με Phesgo.

Η κλινική σημασία της ανάπτυξης των αντισωμάτων κατά της περτουζουμάμπης, κατά της τραστουζουμάμπης και κατά της βορυαλουρονιδάσης άλφα μετά τη θεραπεία με Phesgo είναι άγνωστη.

#### Αλλαγή της θεραπείας από την ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστουζουμάμπη στο Phesgo (ή αντίστροφα)

Η μελέτη MO40628 διερεύνησε την ασφάλεια της αλλαγής ανάμεσα στην ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστουζουμάμπη και στο υποδόριο Phesgo (Σκέλος Α) και αντίστροφα (Σκέλος Β) με πρωταρχικό στόχο να αξιολογήσει την προτίμηση των ασθενών για το Phesgo (βλ. παράγραφο 5.1 για τις λεπτομέρειες σχεδιασμού της μελέτης).

Μεταξύ των ασθενών στο Σκέλος Α, η συχνότητα εμφάνισης των ΑΕs κατά τη διάρκεια των Κύκλων 1-3 (ενδοφλέβια θεραπεία) ήταν 77,5% (62/80 ασθενείς) συγκριτικά με τους Κύκλους 4-6 (υποδόρια θεραπεία) που ήταν 72,5% (58/80 ασθενείς).

Μεταξύ των ασθενών στο Σκέλος Β, η συχνότητα εμφάνισης των ΑΕs κατά τη διάρκεια των Κύκλων 1-3 (υποδόρια θεραπεία) ήταν 77,5% (62/80 ασθενείς) συγκριτικά με τους Κύκλους 4-6 (ενδοφλέβια θεραπεία) που ήταν 63,8% (51/80 ασθενείς), κυρίως λόγω της υψηλότερης συχνότητας εμφάνισης των τοπικών αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης (όλες βαθμού 1 ή 2) κατά τη διάρκεια της χορήγησης του Phesgo. Τα ποσοστά προ της αλλαγής (Κύκλοι 1-3) για τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα, τα ανεπιθύμητα συμβάντα βαθμού 3 και των διακοπών της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν χαμηλά (<6%) και παρόμοια με τα ποσοστά μετά την αλλαγή (Κύκλοι 4-6).

Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητα συμβάντα βαθμού 4 ή 5.

#### Ηλικιωμένοι ασθενείς

Στη FEDERICA, δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην ασφάλεια του Phesgo σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 65$  ετών και  $< 65$  ετών.

Ωστόσο, στις βασικές κλινικές δοκιμές της περτουζουμάμπης με ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη, σημειώθηκαν μειωμένη όρεξη, αναιμία, μείωση βάρους, εξασθένιση, δυσγευσία, περιφερική νευροπάθεια, υπομαγνησιαμία και διάρροια, με τη συχνότητα εμφάνισης να είναι  $\geq 5\%$  υψηλότερη σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 65$  ετών (n=418) σε σύγκριση με ασθενείς  $< 65$  ετών (n=2926).

Περιορισμένα δεδομένα κλινικών δοκιμών είναι διαθέσιμα για ασθενείς ηλικίας >75 ετών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Phesgo ή ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστουζουμάμπη. Τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία στην αγορά δείχνουν ότι δεν υπάρχουν διαφορές στην ασφάλεια της περτουζουμάμπης σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 65$  ετών και < 65 ετών.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V\\*](#).

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Η μέγιστη δόση Phesgo που εξετάστηκε είναι 1200 mg περτουζουμάμπης/600 mg τραστουζουμάμπης. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων αντιδράσεων και θα πρέπει να συστήνεται κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L01XY02

#### Μηχανισμός δράσης

Το Phesgo περιέχει περτουζουμάμπη και τραστουζουμάμπη, οι οποίες είναι υπεύθυνες για το θεραπευτικό αποτέλεσμα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος και βορυαλουρονιδάση άλφα, ένα ένζυμο που χρησιμοποιείται για την αύξηση της διασποράς και της απορρόφησης των συνδυαστικά συσκευασμένων ουσιών, όταν χορηγείται υποδόρια.

Η περτουζουμάμπη και η τραστουζουμάμπη είναι ανασυνδυασμένα εξανθρωποποιημένα (Ig)G1 μονοκλωνικά αντισώματα, τα οποία στοχεύουν στον υποδοχέα 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2). Και οι δύο ουσίες δεσμεύονται σε ξεχωριστές υπο-περιοχές του HER2, χωρίς να ανταγωνίζονται, και έχουν συμπληρωματικούς μηχανισμούς για τη αναστολή της HER2 σηματοδότησης:

- Η περτουζουμάμπη στοχεύει ειδικά στο εξωκυττάριο τμήμα διμερισμού (υποπεριοχή II) του HER2 και κατά συνέπεια, μπλοκάρει τον εξαρτώμενο από το συνδέτη ετεροδιμερισμό του HER2 με άλλα μέλη της οικογένειας HER, συμπεριλαμβανομένου του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR), του HER3 και του HER4. Κατά συνέπεια, η περτουζουμάμπη αναστέλλει την αρχόμενη από το συνδέτη ενδοκυττάρια σηματοδότηση μέσω δύο μείζονων μονοπατιών σηματοδότησης, της ενεργοποιούμενης από τα μιτογόνα πρωτεϊνικής κινάσης (MAP) και της φωσφοϊνοσιτιδής 3-κινάσης (PI3K). Η αναστολή αυτών των μονοπατιών σηματοδότησης μπορεί να οδηγήσει σε αναστολή της κυτταρικής ανάπτυξης και απόπτωση, αντίστοιχα.
- Η τραστουζουμάμπη δεσμεύεται στην υπο-περιοχή IV, του εξωκυττάρια τμήματος της HER2 πρωτεΐνης με στόχο την αναστολή των ανεξάρτητων από το συνδέτη, HER2 επαγόμενων σημάτων πολλαπλασιασμού και επιβίωσης στα ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα που υπερεκφράζουν το HER2.

Επιπλέον, και οι δύο ουσίες μεσολαβούν στην εξαρτώμενη από το αντίσωμα κυτταρική τοξικότητα (ADCC). *In vitro*, τόσο η επαγόμενη από την περτουζουμάμπη ADCC όσο και η επαγόμενη από την τραστουζουμάμπη ADCC, ασκούνται με προτίμηση στα καρκινικά κύτταρα που υπερεκφράζουν το HER2 σε σχέση με τα καρκινικά κύτταρα που δεν υπερεκφράζουν το HER2.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Αυτή η ενότητα παρουσιάζει την κλινική εμπειρία από το συνδυασμό σταθερής δόσης περτουζουμάμπης και τραστουζουμάμπης του Phesgo και από την ενδοφλέβια περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη σε ασθενείς με πρώιμο και μεταστατικό καρκίνο του μαστού με υπερέκφραση του HER2.

#### Κλινική εμπειρία του Phesgo σε ασθενείς με HER2-θετικό πρώιμο καρκίνο του μαστού

Η κλινική εμπειρία του Phesgo βασίζεται σε δεδομένα από μια κλινική δοκιμή Φάσης III (FEDERICA WO40324) και μία κλινική δοκιμή Φάσης II (PHRANCESCA MO40628) σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού με υπερέκφραση του HER2. Η υπερέκφραση του HER2 καθορίστηκε σε κεντρικό εργαστήριο και ορίστηκε ως βαθμολογία 3+ στην αξιολόγηση ανοσοϊστοχημείας (IHC) ή ως λόγος ενίσχυσης στη δοκιμασία *in situ* υβριδισμού (ISH)  $\geq 2.0$  στη δοκιμή που περιγράφεται παρακάτω.

#### **FEDERICA WO40324**

Η FEDERICA είναι μια ανοιχτής επισήμανσης, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη, η οποία πραγματοποιήθηκε σε 500 ασθενείς με HER2-θετικό πρώιμο καρκίνο του μαστού που είναι εγχειρήσιμος ή τοπικά προχωρημένος (συμπεριλαμβανομένου του φλεγμονώδους), με μέγεθος όγκου  $> 2$  cm ή θετικούς λεμφαδένες στο πλαίσιο εισαγωγικής και επικουρικής θεραπείας. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν, ώστε να λάβουν 8 κύκλους εισαγωγικής χημειοθεραπείας με ταυτόχρονη χορήγηση 4 κύκλων είτε Phesgo είτε ενδοφλέβιας περτουζουμάμπης και τραστουζουμάμπης, κατά τη διάρκεια των κύκλων 5-8. Οι ερευνητές επέλεξαν μία από τις δύο ακόλουθες εισαγωγικές χημειοθεραπείες για συγκεκριμένους ασθενείς:

- 4 κύκλοι δοξουβικίνης ( $60 \text{ mg/m}^2$ ) και κυκλοφωσφαμίδης ( $600 \text{ mg/m}^2$ ) κάθε 2 εβδομάδες, ακολουθούμενοι από πακλιταξέλη ( $80 \text{ mg/m}^2$ ) εβδομαδιαίως για 12 εβδομάδες
- 4 κύκλοι δοξουβικίνης ( $60 \text{ mg/m}^2$ ) και κυκλοφωσφαμίδης ( $600 \text{ mg/m}^2$ ) κάθε 3 εβδομάδες, ακολουθούμενοι από 4 κύκλους δοσεταξέλης ( $75 \text{ mg/m}^2$  για τον πρώτο κύκλο και στη συνέχεια  $100 \text{ mg/m}^2$  σε επόμενους κύκλους, κατά την κρίση του ερευνητή) κάθε 3 εβδομάδες

Μετά τη χειρουργική επέμβαση, οι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με Phesgo ή με ενδοφλέβια περτουζουμάμπη και τραστουζουμάμπη, με τον ίδιο τρόπο που υποβλήθηκαν σε θεραπεία πριν από τη χειρουργική επέμβαση, για επιπλέον 14 κύκλους, έτσι ώστε να ολοκληρωθούν 18 κύκλοι HER2 στοχευμένης θεραπείας. Οι ασθενείς έλαβαν επίσης επικουρική ακτινοθεραπεία και ενδοκρινική θεραπεία, σύμφωνα με την τοπική πρακτική. Σε περίοδο επικουρικής θεραπείας, επιτράπηκε η αντικατάσταση της ενδοφλέβιας τραστουζουμάμπης με υποδόρια τραστουζουμάμπη, κατά την κρίση του ερευνητή. Η HER2 στοχευμένη θεραπεία χορηγήθηκε κάθε 3 εβδομάδες, σύμφωνα με τον Πίνακα 3, ως εξής:

#### **Πίνακας 3: Δοσολογία και χορήγηση Phesgo, ενδοφλέβιας περτουζουμάμπης, ενδοφλέβιας τραστουζουμάμπης και υποδόριας τραστουζουμάμπης**

Φαρμακευτικά Προϊόντα	Οδός χορήγησης	Δόση	
		Εφόδου	Συντήρησης
Phesgo	Υποδόρια ένεση	1200 mg/600 mg	600 mg/600 mg
Περτουζουμάμπη	Ενδοφλέβια έγχυση	840 mg	420 mg
Τραστουζουμάμπη	Ενδοφλέβια έγχυση	8 mg/kg	6 mg/kg

Τραστουζουμάμπη	Υποδόρια ένεση	600 mg
-----------------	----------------	--------

Η FEDERICA σχεδιάστηκε για να αποδείξει τη μη κατωτερότητα της συγκέντρωσης ορού C<sub>trough</sub> της περτουζουμάμπης του Κύκλου 7 (δηλαδή, πριν από τη δόση του Κύκλου 8) για την περτουζουμάμπη που εμπεριέχεται στο Phesgo, σε σύγκριση με την ενδοφλέβια περτουζουμάμπη (πρωτεύον καταληκτικό σημείο). Επιπρόσθετα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν τη μη κατωτερότητα της συγκέντρωσης ορού C<sub>trough</sub> της τραστουζουμάμπης του Κύκλου 7 για την τραστουζουμάμπη που εμπεριέχεται στο Phesgo, σε σύγκριση με την ενδοφλέβια τραστουζουμάμπη, την έκβαση αποτελεσματικότητας (τοπικά αξιολογημένη, συνολική παθολογοανατομική πλήρης ανταπόκριση, tpCR) και την έκβαση ασφάλειας. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά ισοκατανεμήθηκαν επαρκώς μεταξύ των δύο σκελών της θεραπείας και η διάμεση ηλικία των ασθενών, υπό θεραπεία στη μελέτη, ήταν τα 51 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών είχε νόσο με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς (61,2%), νόσο με θετικούς λεμφαδένες (57,6%) και ήταν Καυκάσιοι (65,8%).

Για την μη κατωτερότητα των εκθέσεων στη περτουζουμάμπη και στη τραστουζουμάμπη που εμπεριέχονται στο Phesgo, ανατρέξτε στην παράγραφο 5.2. Για το προφίλ ασφαλείας ανατρέξτε στην παράγραφο 4.8.

Η ανάλυση του δευτερεύοντος καταληκτικού σημείου αποτελεσματικότητας, tpCR (τοπικά αξιολογημένη), που ορίζεται ως η απουσία διηθητικής νόσου στο μαστό και στους μασχαλιαίους λεμφαδένες (ypT0/is, ypN0), παρουσιάζεται στον Πίνακα 4.

#### Πίνακας 4: Σύνοψη της συνολικής παθολογοανατομικής πλήρους ανταπόκρισης (tpCR)

	Phesgo (n = 248)	Ενδοφλέβια περτουζουμάμπη + τραστουζουμάμπη (n=252)
tpCR (ypT0/is, ypN0)	148 (59,7 %)	150 (59,5 %)
Ακριβές 95 % CI για το ποσοστό tpCR <sup>1</sup>	(53,28 , 65,84)	(53,18 , 65,64)
Διαφορά στο ποσοστό tpCR (Σκέλος υποδόριας χορήγησης μείον το σκέλος ενδοφλέβιας χορήγησης)	0,15	
95 % CI για την διαφορά στο ποσοστό tpCR <sup>2</sup>	-8,67 έως 8,97	

<sup>1</sup> Διάστημα εμπιστοσύνης για ένα διωνυμικό δείγμα χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Pearson-Clopper

<sup>2</sup> Η διόρθωση συνέχειας Hauck-Anderson έχει χρησιμοποιηθεί σε αυτόν τον υπολογισμό

#### **PHRANSCESA (MO40628)**

Η μελέτη MO40628 διερεύνησε την ασφάλεια της αλλαγής μεταξύ της ενδοφλέβιας περτουζουμάμπης και τραστουζουμάμπης και του υποδόριου Phesgo και αντίστροφα (βλ. παράγραφο 4.8) με πρωταρχικό στόχο να αξιολογηθεί η προτίμηση της ασθενούς είτε για την ενδοφλέβια είτε για την υποδόρια οδό χορήγησης: 85% των ασθενών προτίμησαν την υποδόρια οδό, ενώ το 13,8% προτίμησε την ενδοφλέβια χορήγηση και το 1,2% δεν είχε προτίμηση. Συνολικά 160 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν σε αυτήν τη δισκελή, διασταυρούμενης μετάβασης μελέτη: 80 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο Σκέλος Α (3 κύκλοι ενδοφλέβιας περτουζουμάμπης και τραστουζουμάμπης ακολουθούμενοι από 3 κύκλους Phesgo) και 80 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο Σκέλος Β (3 κύκλοι Phesgo ακολουθούμενοι από 3 κύκλους ενδοφλέβιας περτουζουμάμπης και τραστουζουμάμπης). Στην πρωτογενή ανάλυση, η διάμεση έκθεση στην επικουρική περτουζουμάμπη και τραστουζουμάμπη (IV και SC χορήγηση) ήταν 11 κύκλοι (εύρος: 6 έως 15).

#### Κλινική εμπειρία της ενδοφλέβιας περτουζουμάμπης σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη στον HER2-θετικό καρκίνο του μαστού

Η κλινική εμπειρία της ενδοφλέβιας περτουζουμάμπης σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη βασίζεται στα δεδομένα από δύο τυχαιοποιημένες μελέτες εισαγωγικής θεραπείας, φάσης II, σε πρώιμο καρκίνο



του μαστού (μία ελεγχόμενη), μία μη τυχαιοποιημένη μελέτη, εισαγωγικής θεραπείας, φάσης II, μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III στο πλαίσιο επικουρικής θεραπείας, και μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III και μια μελέτη μονού σκέλους φάσης II, σε μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Η υπερέκφραση του HER2 καθορίστηκε σε κεντρικό εργαστήριο και ορίστηκε ως βαθμολογία 3+ στην IHC ή ως λόγος ενίσχυσης  $\geq 2.0$  στην ISH στις μελέτες που περιγράφονται παρακάτω.

*Πρώιμος καρκίνος του μαστού*

### Εισαγωγική θεραπεία

Στη πλαίσιο εισαγωγικής θεραπείας, οι τοπικά προχωρημένοι και οι φλεγμονώδεις καρκίνοι του μαστού θεωρούνται υψηλού κινδύνου ανεξάρτητα από την κατάσταση του ορμονικού υποδοχέα. Στο πρώιμο στάδιο καρκίνου του μαστού, το μέγεθος του όγκου, ο βαθμός κακοήθειας, η κατάσταση του ορμονικού υποδοχέα και οι μεταστάσεις στους λεμφαδένες θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στην αξιολόγηση του κινδύνου.

Η ένδειξη στην εισαγωγική θεραπεία του καρκίνου του μαστού βασίζεται στην απόδειξη βελτίωσης στο ποσοστό πλήρους παθολογοανατομικής ανταπόκρισης και τάσεων βελτίωσης στην επιβίωση ελεύθερης νόσου (DFS), τα οποία ωστόσο δεν καθιερώνουν ή μετρούν με ακρίβεια όφελος αναφορικά με μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, όπως η συνολική επιβίωση (OS) ή η DFS.

### **NEOSPHERE (WO20697)**

Η μελέτη NEOSPHERE είναι μια πολυκεντρική, πολυεθνική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή φάσης II με περτουζουμάμπη και πραγματοποιήθηκε σε 417 ενήλικες γυναίκες ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο, πρώιμο, φλεγμονώδη ή τοπικά προχωρημένο HER2-θετικό καρκίνο του μαστού (T2-4d, πρωτοπαθής όγκος διαμέτρου  $> 2$  εκατοστών), οι οποίες δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με τραστοζουμάμπη, χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία. Οι ασθενείς με μεταστάσεις, αμφοτερόπλευρο καρκίνο του μαστού, κλινικά σημαντικούς καρδιακούς παράγοντες κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4) ή LVEF  $< 55\%$  δεν συμπεριελήφθησαν. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν ηλικίας κάτω των 65 ετών.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν, ώστε να λάβουν ένα από τα ακόλουθα σχήματα εισαγωγικής θεραπείας για 4 κύκλους πριν από τη χειρουργική επέμβαση:

- Τραστοζουμάμπη συν δοσεταξέλη
- Περτουζουμάμπη συν τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη
- Περτουζουμάμπη συν τραστοζουμάμπη
- Περτουζουμάμπη συν δοσεταξέλη.

Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε ανά τύπο καρκίνου μαστού (εγχειρήσιμο, τοπικά προχωρημένο ή φλεγμονώδη) και θετικότητα σε υποδοχέα οιστρογόνων (ER) ή προγεστερόνης (PgR).

Η περτουζουμάμπη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως στην αρχική δόση των 840 mg, ακολουθούμενη από 420 mg κάθε τρεις εβδομάδες. Η τραστοζουμάμπη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως στην αρχική δόση των 8 mg/kg, ακολουθούμενη από 6 mg/kg κάθε τρεις εβδομάδες. Η δοσεταξέλη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως στην αρχική δόση των 75 mg/m<sup>2</sup>, ακολουθούμενη από 75 mg/m<sup>2</sup> ή 100 mg/m<sup>2</sup> (εάν ήταν ανεκτή) κάθε 3 εβδομάδες. Μετά από τη χειρουργική επέμβαση, όλοι οι ασθενείς έλαβαν 3 κύκλους 5-φθοριουρακίλης (600 mg/m<sup>2</sup>), επιρουβικίνης (90 mg/m<sup>2</sup>), κυκλοφωσφαμίδης (600 mg/m<sup>2</sup>) (FEC) χορηγούμενους ενδοφλεβίως κάθε τρεις εβδομάδες, και τραστοζουμάμπης χορηγούμενης ενδοφλεβίως κάθε τρεις εβδομάδες, μέχρι τη συμπλήρωση ενός έτους θεραπείας. Οι ασθενείς που έλαβαν μόνο περτουζουμάμπη συν τραστοζουμάμπη πριν από τη χειρουργική επέμβαση, έλαβαν στη συνέχεια τόσο FEC όσο και δοσεταξέλη μετά από τη χειρουργική επέμβαση.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν το ποσοστό πλήρους παθολογοανατομικής ανταπόκρισης (pCR) στο μαστό (ypT0/is). Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό κλινικής ανταπόκρισης, το ποσοστό χειρουργικής επέμβασης συντήρησης του μαστού (μόνο για τους όγκους T2-3), η DFS, και η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS). Στα επιπλέον διερευνητικά ποσοστά pCR περιλαμβάνονταν η κατάσταση των λεμφαδένων (ypT0/isN0 και ypT0N0).

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά ήταν καλά ισοκατανεμημένα (η διάμεση ηλικία ήταν 49-50 έτη, η πλειοψηφία ήταν καυκάσιοι (71%)) και όλες οι ασθενείς ήταν γυναίκες. Συνολικά το 7% των ασθενών είχε φλεγμονώδη καρκίνο του μαστού, 32% είχε τοπικά προχωρημένο καρκίνο του μαστού και το 61% είχε εγχειρήσιμο καρκίνο του μαστού. Περίπου οι μισές ασθενείς σε κάθε ομάδα θεραπείας είχαν θετική για ορμονικούς υποδοχείς νόσο (η οποία ορίζεται ως ER-θετική και/ή PgR-θετική).

Τα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 5. Στατιστικά σημαντική βελτίωση στο ποσοστό pCR (ypT0/is) παρατηρήθηκε στις ασθενείς που έλαβαν περτουζουμάμπη συν τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη συγκριτικά με τις ασθενείς που έλαβαν τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη (45,8% έναντι 29,0%, τιμή  $p = 0,0141$ ). Ανάλογο μοτίβο αποτελεσμάτων παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από τον ορισμό της pCR. Η διαφορά στο ποσοστό της pCR θεωρείται πιθανό να μεταφράζεται σε κλινικά ουσιαστική διαφορά στις μακροχρόνιες εκβάσεις και υποστηρίζεται από θετικές τάσεις στην PFS (λόγος κινδύνου [HR] = 0.69, 95% CI 0.34, 1.40) και στη DFS (HR = 0.60, 95% CI 0.28, 1.27).

Τα ποσοστά pCR καθώς και το μέγεθος του οφέλους με την περτουζουμάμπη (περτουζουμάμπη συν τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη συγκριτικά με ασθενείς που λαμβάνουν τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη) ήταν χαμηλότερα στην υποομάδα των ασθενών με όγκους θετικούς για ορμονικούς υποδοχείς (διαφορά 6% στην pCR στο μαστό) σε σχέση με τους ασθενείς με αρνητικούς για ορμονικούς υποδοχείς όγκους (διαφορά 26,4% στην pCR στο μαστό). Τα ποσοστά pCR ήταν παρόμοια στους ασθενείς με εγχειρήσιμη έναντι τοπικά προχωρημένης νόσου. Υπήρξαν πολύ λίγες ασθενείς με φλεγμονώδη καρκίνο του μαστού για να εξαχθούν έγκυρα συμπεράσματα, αλλά το ποσοστό pCR ήταν υψηλότερο στις ασθενείς που έλαβαν περτουζουμάμπη συν τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη.

### **TRYPHAENA (BO22280)**

Η TRYPHAENA είναι μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή φάσης II, η οποία πραγματοποιήθηκε σε 225 ενήλικες γυναίκες ασθενείς με HER2-θετικό, τοπικά προχωρημένο, εγχειρήσιμο ή φλεγμονώδη καρκίνο του μαστού (T2-4d' πρωτοπαθής όγκος διαμέτρου > 2 εκατοστών), οι οποίες δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με τραστοζουμάμπη, χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία. Οι ασθενείς με μεταστάσεις, αμφοτερόπλευρο καρκίνο του μαστού, κλινικά σημαντικούς παράγοντες καρδιακού κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4) ή LVEF < 55% δεν συμπεριελήφθησαν. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν ηλικίας κάτω των 65 ετών. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν, ώστε να λάβουν ένα από τα τρία σχήματα εισαγωγικής θεραπείας, πριν από τη χειρουργική επέμβαση, ως εξής:

- 3 κύκλοι FEC ακολουθούμενοι από 3 κύκλους δοσεταξέλης, χορηγούμενοι όλοι ταυτόχρονα με περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη
- 3 κύκλοι μονοθεραπείας με FEC, ακολουθούμενοι από 3 κύκλους δοσεταξέλης, χορηγούμενους ταυτόχρονα με τραστοζουμάμπη και περτουζουμάμπη
- 6 κύκλοι TCH σε συνδυασμό με περτουζουμάμπη.

Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε ανά τύπο καρκίνου του μαστού (εγχειρήσιμο, τοπικά προχωρημένο ή φλεγμονώδη) και θετικότητα σε ER και/ή PgR.

Η περτουζουμάμπη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως στην αρχική δόση των 840 mg, ακολουθούμενη από 420 mg κάθε τρεις εβδομάδες. Η τραστοζουμάμπη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως στην αρχική δόση των

8 mg/kg, ακολουθούμενη από 6 mg/kg κάθε τρεις εβδομάδες. Το FEC (5-φθοριουρακίλη [500 mg/m<sup>2</sup>], η επιρουβικίνη [100 mg/m<sup>2</sup>], η κυκλοφωσφαμίδη [600 mg/m<sup>2</sup>] χορηγούνταν ενδοφλεβίως κάθε τρεις εβδομάδες για 3 κύκλους. Η δοσιταξέλη χορηγήθηκε ως αρχική δόση ενδοφλέβιας έγχυσης 75 mg/m<sup>2</sup> κάθε τρεις εβδομάδες με επιλογή για κλιμάκωση έως τα 100 mg/m<sup>2</sup>, κατά την κρίση του ερευνητή, εάν η αρχική δόση ήταν καλά ανεκτή. Ωστόσο, στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με TCH, η δοσεταξέλη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως στα 75 mg/m<sup>2</sup> (δεν επιτρέπονταν κλιμάκωση) και η καρβοπλατίνη (AUC 6) χορηγούνταν ενδοφλεβίως κάθε τρεις εβδομάδες. Μετά από τη χειρουργική επέμβαση, όλοι οι ασθενείς έλαβαν τραστοζουμάμπη προκειμένου να συμπληρωθεί ένα έτος θεραπείας.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αυτής της μελέτης ήταν η καρδιακή ασφάλεια κατά τη διάρκεια της περιόδου εισαγωγικής θεραπείας της μελέτης. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό pCR στο μαστό (ypT0/is), η DFS, η PFS και η OS.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά ήταν καλά ισοκατανεμημένα (η μέση ηλικία ήταν 49-50 έτη, η πλειοψηφία των ασθενών ήταν Καυκάσιοι [77%]) και όλες οι ασθενείς ήταν γυναίκες. Συνολικά, το 6% των ασθενών είχε φλεγμονώδη καρκίνο του μαστού, το 25% είχε τοπικά προχωρημένο καρκίνο του μαστού και το 69% είχε εγχειρήσιμο καρκίνο του μαστού. Περίπου οι μισές ασθενείς σε έκαστη ομάδα θεραπείας είχαν ER-θετική και/ή PgR-θετική νόσο.

Συγκριτικά με τα δημοσιευμένα δεδομένα για παρόμοια θεραπευτικά σχήματα χωρίς περτουζουμάμπη, υψηλά ποσοστά pCR παρατηρήθηκαν και στα 3 σκέλη θεραπείας (βλέπε Πίνακα 5). Συνεπές μοτίβο αποτελεσμάτων παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από τον ορισμό της pCR που χρησιμοποιήθηκε. Τα ποσοστά pCR ήταν χαμηλότερα στην υποομάδα των ασθενών με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς όγκους (εύρος 46,2% έως 50,0%) σε σχέση με τους ασθενείς με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς όγκους (εύρος 65,0% έως 83,8%).

Τα ποσοστά pCR ήταν παρόμοια στις ασθενείς με εγχειρήσιμη και τοπικά προχωρημένη νόσο. Υπήρξαν πολύ λίγες ασθενείς με φλεγμονώδη καρκίνο του μαστού για να εξαχθούν έγκυρα συμπεράσματα.

#### **Πίνακας 5 NEOSPHERE (Μελέτη WO20697) και TRYPHAENA (BO22280): Επισκόπηση αποτελεσματικότητας (Πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας)**

	NEOSPHERE (W020697)				TRYPHAENA (B022280)		
Παράμετρος	Τραστοζουμάμπη +δοσεταξέλη N=107	Περτουζουμάμπη+τραστοζουμάμπη+δοσεταξέλη N=107	Περτουζουμάμπη+τραστοζουμάμπη N=107	Περτουζουμάμπη +δοσεταξέλη N=96	Περτουζουμάμπη+τραστοζουμάμπη+δοσεταξέλη N=73	FEC→ Περτουζουμάμπη+τραστοζουμάμπη+δοσεταξέλη N=75	Περτουζουμάμπη+TCH N=77
Ποσοστό pCR στο μαστό (ypT0/is) n (%) [95% CI] <sup>1</sup>	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]
Διαφορά στα ποσοστά pCR <sup>2</sup> [95% CI] <sup>3</sup>		+16,8 % [3,5, 30,1]	-12,2% [-23,8, -0,5]	-21,8% [-35,1, -8,5]	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ
Τιμή p (με διόρθωση Simes για τον έλεγχο CMH) <sup>4</sup>		0.0141 (έναντι τραστοζουμάμπης+δοσεταξέλης)	0.0198 (έναντι τραστοζουμάμπης+δοσεταξέλης)	0.0030 (έναντι περτουζουμάμπης+τραστοζουμάμπης+δοσεταξέλης)	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ
Ποσοστό pCR στο μαστό και τους λεμφαδένες (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]
Κλινική Ανταπόκριση <sup>5</sup>	79 (79,8%)	89 (88,1%)	69 (67,6%)	65 (71,4%)	67 (91,8%)	71 (94,7%)	69 (89,6%)

FEC: 5-φθοριουρακίλη, επιρουβικίνη, κυκλοφωσφαμίδη, TCH: δοσεταξέλη, καρβοπλατίνη και τραστοζουμάμπη, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel

1. 95% CI για ένα διωνυμικό δείγμα χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Pearson-Clopper.

2. Η θεραπεία με περτουζουμάμπη + τραστοζουμάμπη + δοσεταξέλη και περτουζουμάμπη + τραστοζουμάμπη συγκρίθηκε με τραστοζουμάμπη + δοσεταξέλη, ενώ η θεραπεία με περτουζουμάμπη + δοσεταξέλη συγκρίθηκε με περτουζουμάμπη + τραστοζουμάμπη + δοσεταξέλη.

3. Περίπου 95% CI για τη διαφορά των δύο ποσοστών ανταπόκρισης χρησιμοποιώντας μέθοδο Hauck-Anderson.

4. Τιμή p από τον έλεγχο Cochran-Mantel-Haenszel, με προσαρμογή πολλαπλότητας Simes.

5. Η κλινική ανταπόκριση αποτυπώνει ασθενείς με βέλτιστη συνολική ανταπόκριση την πλήρη (CR) ή μερική (PR) ανταπόκριση κατά τη διάρκεια της εισαγωγικής περιόδου (στην πρωτοπαθή βλάβη του μαστού).

## BERENICE (W029217)

Η BERENICE είναι μια μη τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική, πολυεθνική δοκιμή Φάσης II που πραγματοποιήθηκε σε 401 ασθενείς με HER2- θετικό τοπικά προχωρημένο, φλεγμονώδη ή πρώιμου σταδίου καρκίνο του μαστού (με πρωτοπαθείς όγκους > 2 cm σε διάμετρο ή νόσο θετική για λεμφαδένες).

Η μελέτη BERENICE περιελάμβανε δύο παράλληλες ομάδες ασθενών. Οι ασθενείς που θεωρήθηκαν κατάλληλοι για εισαγωγική θεραπεία με τραστοζουμάμπη συν χημειοθεραπεία με βάση την ανθρακυκλίνη/ταξάνη έλαβαν ένα από τα δύο ακόλουθα σχήματα, πριν από τη χειρουργική επέμβαση, ως εξής:

- Κοόρτη Α - 4 κύκλοι dose-dense δοξορουβικίνης και κυκλοφωσφαμίδης κάθε δύο εβδομάδες, ακολουθούμενοι από 4 κύκλους περτουζουμάμπης σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και πακλιταξέλη.
- Κοόρτη Β - 4 κύκλοι FEC, ακολουθούμενοι από 4 κύκλους περτουζουμάμπης σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη.

Μετά τη χειρουργική επέμβαση, όλοι οι ασθενείς έλαβαν περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη κάθε 3 εβδομάδες ενδοφλεβίως, για να ολοκληρώσουν ένα χρόνο θεραπείας.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της δοκιμής BERENICE είναι η καρδιακή ασφάλεια κατά τη διάρκεια της περιόδου εισαγωγικής θεραπείας της μελέτης. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της καρδιακής ασφάλειας, δηλαδή η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας (LVD) της Κατηγορίας III/IV κατά NYHA και οι πτώσεις του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF), ήταν συνεπές με τα προηγούμενα δεδομένα στο πλαίσιο της εισαγωγικής θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

#### Επικουρική θεραπεία

Στο επικουρικό πλαίσιο, με βάση τα δεδομένα της μελέτης APHINITY, ασθενείς με πρώιμο HER2-θετικό καρκίνο του μαστού που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής ορίζονται ως αυτοί με νόσο θετική στους λεμφαδένες ή αρνητική στους ορμονικούς υποδοχείς.

#### **APHINITY (BO25126)**

Η APHINITY είναι μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή Φάσης III που πραγματοποιήθηκε σε 4.804 ασθενείς με HER2-θετικό πρώιμο καρκίνο του μαστού, στους οποίους πραγματοποιήθηκε εξαίρεση του πρωτογενούς όγκου πριν από την τυχαιοποίηση. Στη συνέχεια, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν προκειμένου να λάβουν περτουζουμάμπη ή εικονικό φάρμακο, σε συνδυασμό με επικουρική θεραπεία με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία. Οι ερευνητές επέλεξαν ένα από τα παρακάτω σχήματα χημειοθεραπείας βασισμένα ή μη σε ανθρακυκλίνες για τους επιμέρους ασθενείς:

- 3 ή 4 κύκλοι FEC ή 5-φθοριουρακίλης, δοξορουβικίνης και κυκλοφωσφαμίδης (FAC), ακολουθούμενοι από 3 ή 4 κύκλους δοσεταξέλης ή από 12 κύκλους εβδομαδιαίας χορήγησης πακλιταξέλης
- 4 κύκλοι AC ή επιρουβικίνης και κυκλοφωσφαμίδης (EC), ακολουθούμενοι από 3 ή 4 κύκλους δοσεταξέλης ή από 12 κύκλους εβδομαδιαίας χορήγησης πακλιταξέλης
- 6 κύκλοι δοσεταξέλης σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη

Η περτουζουμάμπη και η τραστοζουμάμπη χορηγούνταν ενδοφλέβια (βλ. παράγραφο 4.2) κάθε 3 εβδομάδες, με έναρξη την 1<sup>η</sup> ημέρα του πρώτου κύκλου θεραπείας που περιείχε ταξάνη, για συνολικά 52 εβδομάδες (έως 18 κύκλοι) ή μέχρι την υποτροπή της νόσου, την αναίρεση της συγκατάθεσης ή τη μη διαχειρίσιμη τοξικότητα. Χορηγήθηκαν συνήθεις δόσεις 5-φθοριουρακίλης, επιρουβικίνης, δοξορουβικίνης, κυκλοφωσφαμίδης, δοσεταξέλης, πακλιταξέλης και καρβοπλατίνης. Μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία και/ή σε ορμονοθεραπεία σύμφωνα με την τοπική κλινική πρακτική.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η επιβίωση χωρίς την εμφάνιση διηθητικής νόσου (IDFS), η οποία ορίζεται ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση ως την πρώτη ομόπλευρη τοπική ή περιοχική εμφάνιση υποτροπής του διηθητικού καρκίνου του μαστού, απομακρυσμένης υποτροπής, ετερόπλευρου διηθητικού καρκίνου του μαστού ή ως τον θάνατο από οποιαδήποτε αιτία. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η IDFS, συμπεριλαμβανομένου ενός δεύτερου πρωτοπαθούς καρκίνου εκτός του καρκίνου του μαστού, η OS, η DFS, το χρονικό διάστημα χωρίς υποτροπή (RFI) και το χρονικό διάστημα χωρίς απομακρυσμένη υποτροπή (DRFI).

Τα δημογραφικά στοιχεία ισοκατανεμήθηκαν επαρκώς μεταξύ των δύο σκελών της θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 51 έτη και οι ασθενείς ήταν γυναίκες σε ποσοστό μεγαλύτερο του 99%. Η πλειοψηφία των ασθενών είχε νόσο με θετικούς λεμφαδένες (63%) και/ή θετικούς ορμονικούς υποδοχείς (64%), και ήταν Καυκάσιοι (71%).

Μετά από διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 45,4 μηνών, στη μελέτη APHINITY παρουσιάστηκε μείωση του κινδύνου υποτροπής ή θανάτου σε ποσοστό 19% ([HR] = 0,81, 95% CI 0,66, 1,00 p-τιμή 0,0446) στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν περτουζουμάμπη σε σύγκριση με εκείνους που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εικονικό φάρμακο.

Τα συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα από τη μελέτη APHINITY συνοψίζονται στον Πίνακα 6 και στην Εικόνα 1.

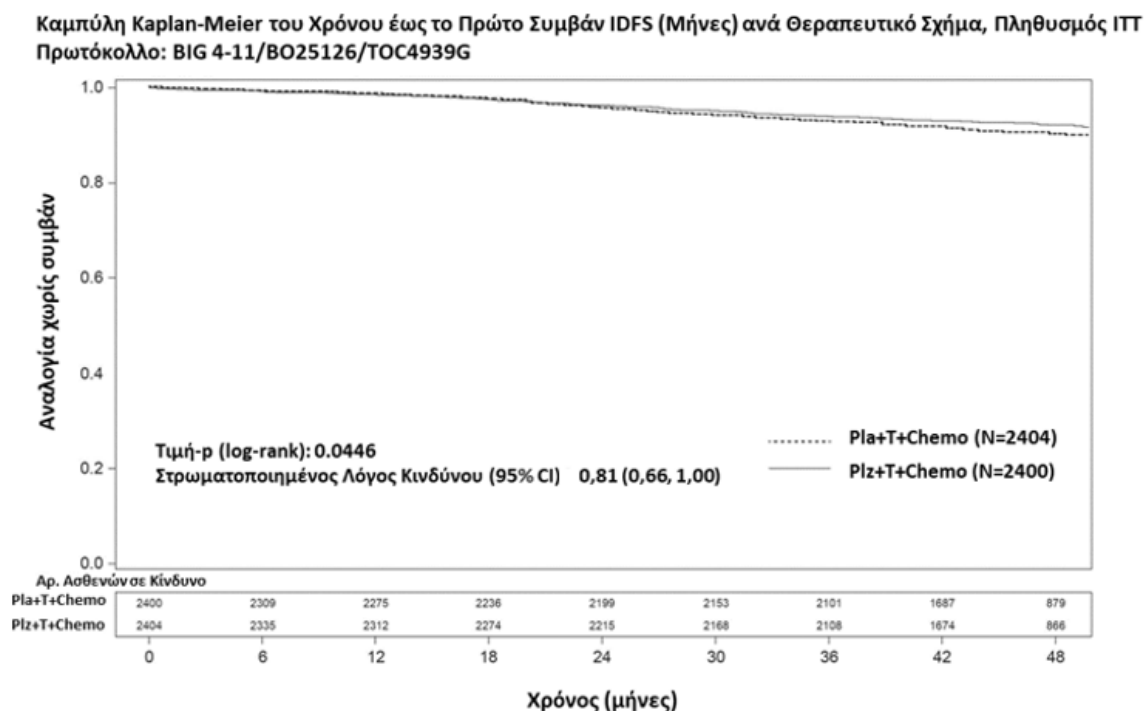
#### Πίνακας 6 Συνολική αποτελεσματικότητα: Πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας (ITT)

	Περτουζουμάμπη + τραστοζουμάμπη + χημειοθεραπεία N=2.400	Εικονικό Φάρμακο + τραστοζουμάμπη + χημειοθεραπεία N=2.404
<b>Πρωτεύον καταληκτικό σημείο</b>		
<b>Επιβίωση χωρίς την παρουσία διηθητικής νόσου (IDFS)</b>		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	171 (7,1%)	210 (8,7%)
HR [95% CI]	0,81 [0,66, 1,00]	
Τιμή p (Δοκιμασία log-rank, στρωματοποιημένη <sup>1</sup> )	0,0446	
Ποσοστό χωρίς συμβάν στην Ζετία <sup>2</sup> [95% CI]	94,1 [93,1, 95,0]	93,2 [92,2, 94,3]
<b>Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία<sup>1</sup></b>		
<b>IDFS συμπεριλαμβανομένου του δεύτερου πρωτοπαθούς καρκίνου εκτός του μαστού</b>		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	189 (7,9%)	230 (9,6%)
HR [95% CI]	0,82 [0,68, 0,99]	
Τιμή p (Δοκιμασία log-rank, στρωματοποιημένη <sup>1</sup> )	0,0430	
Ποσοστό χωρίς συμβάν στην Ζετία <sup>2</sup> [95% CI]	93,5 [92,5, 94,5]	92,5 [91,4, 93,6]
<b>Επιβίωση χωρίς παρουσία της νόσου (DFS)</b>		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	192 (8,0%)	236 (9,8%)
HR [95% CI]	0,81 [0,67, 0,98]	
Τιμή p (Δοκιμασία log-rank, στρωματοποιημένη <sup>1</sup> )	0,0327	
Ποσοστό χωρίς συμβάν στην Ζετία <sup>2</sup> [95% CI]	93,4 [92,4, 94,4]	92,3 [91,2, 93,4]
<b>Συνολική επιβίωση (OS)<sup>3</sup></b>		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	80 (3,3%)	89 (3,7%)
HR [95% CI]	0,89 [0,66, 1,21]	
Τιμή p (Δοκιμασία log-rank, στρωματοποιημένη <sup>1</sup> )	0,4673	
Ποσοστό χωρίς συμβάν στην Ζετία <sup>2</sup> [95% CI]	97,7 [97,0, 98,3]	97,7 [97,1, 98,3]

**Επεξήγηση συντομογραφιών (Πίνακας 6):** HR: λόγος κινδύνου. CI: διάστημα εμπιστοσύνης. ITT: πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία

1. Όλες οι αναλύσεις στρωματοποιήθηκαν με κριτήριο την κατάσταση των λεμφαδένων, την έκδοση πρωτοκόλλου, την κατάσταση του ορμονικού υποδοχέα βάσει της κεντρικής αξιολόγησης και το σχήμα επικουρικής χημειοθεραπείας.
2. Το ποσοστό χωρίς συμβάν στην 3ετία εξήχθη με τη μέθοδο Kaplan-Meier.
3. Δεδομένα από την πρώτη ενδιάμεση ανάλυση.

**Εικόνα 1 Καμπύλη Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς παρουσία διηθητικής νόσου**



IDFS = επιβίωση

χωρίς παρουσία διηθητικής νόσου, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, Pla = εικονικό φάρμακο, Plz = περτουζουμάμπη, T = τραστουζουμάμπη.

Η εκτίμηση της IDFS στα 4 έτη ήταν 92,3% στην ομάδα στην οποία χορηγήθηκε περτουζουμάμπη έναντι 90,6% στην ομάδα στην οποία χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Κατά τον χρόνο εκτίμησης, το διάμεσο διάστημα παρακολούθησης ήταν 45,4 μήνες.

#### Αποτελέσματα ανάλυσης υποομάδων

Κατά το χρόνο της κύριας ανάλυσης, τα οφέλη της περτουζουμάμπης ήταν εμφανέστερα σε ασθενείς υποομάδων υψηλού κινδύνου υποτροπής: ασθενείς με νόσο θετική για λεμφαδένες ή με νόσο αρνητική για ορμονικούς υποδοχείς (βλ. πίνακα 7).

**Πίνακας 7 Αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα σε υποομάδες ανά κατάσταση λεμφαδένων και ορμονικών υποδοχέων<sup>1</sup>**

Πληθυσμός	Αριθμός συμβαμάτων IDFS /Συνολικό N (%)		Μη στρωματοποιημένο HR (95% CI)
	Περτουζουμάμπη + τραστουζουμάμπη + χημειοθεραπεία	Εικονικό φάρμακο + τραστουζουμάμπη + χημειοθεραπεία	
<b>Κατάσταση λεμφαδένων</b>			
Θετική	139/1.503 (9,2%)	181/1.502 (12,1%)	0,77 (0,62 , 0,96)

Αρνητική	32/897 (3,6%)	29/902 (3,2%)	1,13 (0,68 , 1,86)
<b>Κατάσταση ορμονικών υποδοχέων</b>			
Αρνητική	71/864 (8,2%)	91/858 (10,6%)	0,76 (0,56 , 1,04)
Θετική	100/1536 (6,5%)	119/1.546 (7,7%)	0,86 (0,66 , 1,13)

<sup>1</sup> Προκαθορισμένες αναλύσεις υποομάδων χωρίς προσαρμογή για πολλαπλές συγκρίσεις, συνεπώς, τα αποτελέσματα θεωρούνται περιγραφικά.

Οι εκτιμήσεις των ποσοστών της IDFS στη υποομάδα με νόσο θετική για λεμφαδένες ήταν 92,0% έναντι 90,2% στα 3 έτη και 89,9% έναντι 86,7% στα 4 έτη στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε περτουζουμάμπη έναντι των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Στην υποομάδα με νόσο αρνητική για λεμφαδένες, οι εκτιμήσεις των ποσοστών της IDFS ήταν 97,5% έναντι 98,4% στα 3 έτη και 96,2% έναντι 96,7% στα 4 έτη στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε περτουζουμάμπη έναντι των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Στην υποομάδα με νόσο αρνητική για ορμονικούς υποδοχείς, οι εκτιμήσεις των ποσοστών της IDFS ήταν 92,8% έναντι 91,2% στα 3 έτη και 91,0% έναντι 88,7% στα 4 έτη στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε περτουζουμάμπη έναντι των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Στην υποομάδα με νόσο θετική για ορμονικούς υποδοχείς οι εκτιμήσεις των ποσοστών της IDFS ήταν 94,8% έναντι 94,4% στα 3 έτη και 93,0% έναντι 91,6% στα 4 έτη στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε περτουζουμάμπη έναντι των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα.

#### Αποτελέσματα που αναφέρονται από ασθενείς (PRO)

Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν την αξιολόγηση της συνολικής κατάστασης της υγείας, του ρόλου και της σωματικής λειτουργικότητας, καθώς και των οφειλόμενων στη θεραπεία συμπτωμάτων, που ανέφεραν οι ασθενείς, με τη χρήση των ερωτηματολογίων EORTC QLQ-C30 και EORTC QLQ-BR23. Στις αναλύσεις των αποτελεσμάτων που αναφέρθηκαν από ασθενείς, η διαφορά 10 μονάδων θεωρήθηκε κλινικά σημαντική.

Κατά τη διάρκεια χημειοθεραπείας και στα δύο σκέλη της θεραπείας καταδείχθηκε μια κλινικά σημαντική μεταβολή στις βαθμολογίες για τη σωματική λειτουργικότητα των ασθενών, τη συνολική κατάσταση της υγείας και τη διάρροια. Η μέση μείωση από τη βαθμολογία κατά την έναρξη της μελέτης για τη σωματική λειτουργικότητα ήταν, τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή, -10,7 (95% CI -11,4, -10,0) στο σκέλος της περτουζουμάμπης και -10,6 (95% CI -11,4, -9,9) στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου· η μείωση στη συνολική κατάσταση της υγείας ήταν -11,2 (95% CI -12,2, -10,2) στο σκέλος της περτουζουμάμπης και -10,2 (95% CI -11,1, -9,2) στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Η μεταβολή στα συμπτώματα της διάρροιας αυξήθηκε κατά +22,3 (95% CI 21,0, 23,6) στο σκέλος της περτουζουμάμπης έναντι +9,2 (95% CI 8,2, 10,2) στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου.

Στη συνέχεια, η σωματική λειτουργικότητα και η συνολική κατάσταση της υγείας, κατά τη διάρκεια της στοχευμένης θεραπείας, επανήλθαν και στα δύο σκέλη στα επίπεδα που καταγράφονταν κατά την έναρξη της μελέτης. Τα συμπτώματα της διάρροιας επανήλθαν στα επίπεδα που καταγράφονταν κατά την έναρξη της μελέτης μετά τη HER2 θεραπεία στο σκέλος της περτουζουμάμπης. Η προσθήκη της περτουζουμάμπης στην τραστοζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία δεν επηρέασε τη συνολική λειτουργικότητα ρόλου των ασθενών κατά τη διάρκεια της μελέτης.

#### Μεταστατικός καρκίνος του μαστού

##### *Περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και δοσεταζέλη*



Η CLEOPATRA (WO20698) είναι μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή φάσης III, η οποία πραγματοποιήθηκε σε 808 ασθενείς με HER2-θετικό μεταστατικό ή τοπικά υποτροπιάζοντα μη χειρουργήσιμο καρκίνο του μαστού. Οι ασθενείς με κλινικά σημαντικούς παράγοντες καρδιακού κινδύνου δεν συμπεριλήφθηκαν (βλ. παράγραφο 4.4). Λόγω του αποκλεισμού των ασθενών με εγκεφαλικές μεταστάσεις, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη δράση της περτουζουμάμπης στις εγκεφαλικές μεταστάσεις. Διατίθενται πολύ περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με μη εξαιρέσιμη τοπικά υποτροπιάζουσα νόσο. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1, ώστε να λάβουν εικονικό φάρμακο + τραστοζουμάμπη + δοσεταξέλη ή περτουζουμάμπη + τραστοζουμάμπη + δοσεταξέλη.

Η περτουζουμάμπη και η τραστοζουμάμπη χορηγήθηκαν στις καθιερωμένες δόσεις σε σχήμα ανά 3 εβδομάδες. Οι ασθενείς ήταν υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη μέχρι την εξέλιξη της νόσου, την απόσυρση της συγκατάθεσης ή την εμφάνιση μη διαχειρίσιμης τοξικότητας. Η δοσεταξέλη χορηγήθηκε ως αρχική δόση 75 mg/m<sup>2</sup> ως ενδοφλέβια έγχυση κάθε τρεις εβδομάδες για τουλάχιστον 6 κύκλους. Η δόση της δοσεταξέλης μπορούσε να κλιμακωθεί στα 100 mg/m<sup>2</sup>, κατά την κρίση του ερευνητή, αν η αρχική δόση ήταν καλά ανεκτή.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η PFS, όπως εκτιμήθηκε από μια Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης (IRF), και ορίζεται ως ο χρόνος από την ημερομηνία της τυχαιοποίησης έως την ημερομηνία της εξέλιξης της νόσου ή του θανάτου (οποιασδήποτε αιτίας), αν ο θάνατος επήλθε σε διάστημα 18 εβδομάδων από την τελευταία εκτίμηση του όγκου. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η OS, η PFS (όπως εκτιμήθηκε από τον ερευνητή), το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), η διάρκεια της ανταπόκρισης και ο χρόνος έως την εξέλιξη των συμπτωμάτων, σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής FACT-B.

Οι μισοί περίπου ασθενείς σε κάθε θεραπευτική ομάδα είχαν νόσο θετική για ορμονικούς υποδοχείς (η οποία ορίζεται ως ER-θετική και/ή PgR-θετική) και οι μισοί περίπου ασθενείς σε κάθε θεραπευτική ομάδα είχαν λάβει προηγούμενη επικουρική ή εισαγωγική θεραπεία. Οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ανθρακυκλίνες και το 11% όλων των ασθενών είχε λάβει προηγουμένως τραστοζουμάμπη. Σύνολο 43% των ασθενών και στις δύο θεραπευτικές ομάδες είχε λάβει προηγουμένως ακτινοθεραπεία. Το διάμεσο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) των ασθενών κατά την έναρξη της μελέτης ήταν 65,0% (εύρος 50% - 88%) και στις δύο ομάδες.

Τα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της μελέτης CLEOPATRA συνοψίζονται στον Πίνακα 8. Στατιστικά σημαντική βελτίωση στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σύμφωνα με την Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης (IRF) καταδείχθηκε στην ομάδα υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη συγκριτικά με την ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σύμφωνα με την εκτίμηση του ερευνητή ήταν παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σύμφωνα με την εκτίμηση της Ανεξάρτητης Επιτροπής Αξιολόγησης (IRF).

**Πίνακας 8 Σύνοψη της αποτελεσματικότητας από τη μελέτη CLEOPATRA**

Παράμετρος	Εικονικό φάρμακο+ τραστοζουμάμπη + δοσεταξέλη n=406	Περτουζουμάμπη+ τραστοζουμάμπη + δοσεταξέλη n=402	HR (95% CI)	Τιμή p
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (ανεξάρτητη αξιολόγηση) – πρωτεύον καταληκτικό σημείο*				

Παράμετρος	Εικονικό φάρμακο+ τραστουζου μάμπη + δοσεταξέλη n=406	Περτουζουμ άμπη+ τραστουζου μάμπη + δοσεταξέλη n=402	HR (95% CI)	Τιμή p
Αριθμός ασθενών με συμβάν Διάμεσος αριθμός μηνών	242 (59%) 12,4	191 (47,5%) 18,5	0,62 [0,51, 0,75]	<0,0001
<b>Συνολική επιβίωση - δευτερεύον καταληκτικό σημείο **</b>				
Αριθμός ασθενών με συμβάν Διάμεσος αριθμός μηνών	221 (54,4%) 40,8	168 (41,8%) 56,5	0,68 [0,56, 0,84]	0,0002
<b>Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR)<sup>^</sup> - δευτερεύον καταληκτικό σημείο</b>				
Αριθμός ασθενών με μετρήσιμη νόσο	336	343	Διαφορά στο ORR:	0,0011
Ανταποκριθέντες ***	233 (69,3%)	275 (80,2%)	10,8%	
95% ΔΕ για ORR	[64,1, 74,2]	[75,6, 84,3]	[4,2, 17,5]	
Πλήρης ανταπόκριση (CR)	14 (4,2%)	19 (5,5%)		
Μερική ανταπόκριση (PR)	219 (65,2%)	256 (74,6%)		
Σταθερή νόσος (SD)	70 (20,8%)	50 (14,6%)		
Εξελισσόμενη νόσος (PD)	28 (8,3%)	13 (3,8%)		
<b>Διάρκεια της ανταπόκρισης †<sup>^</sup></b>				
n=	233	275		
Διάμεσος αριθμός εβδομάδων	54,1	87,6		
95% ΔΕ για τη διάμεση τιμή	[46, 64]	[71, 106]		

\* Κύρια ανάλυση επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου, καταληκτική ημερομηνία 13 Μαΐου 2011.

\*\* Βασισόμενη στα συμβάντα τελική ανάλυση της συνολικής επιβίωσης, καταληκτική ημερομηνία 11 Φεβρουαρίου 2014.

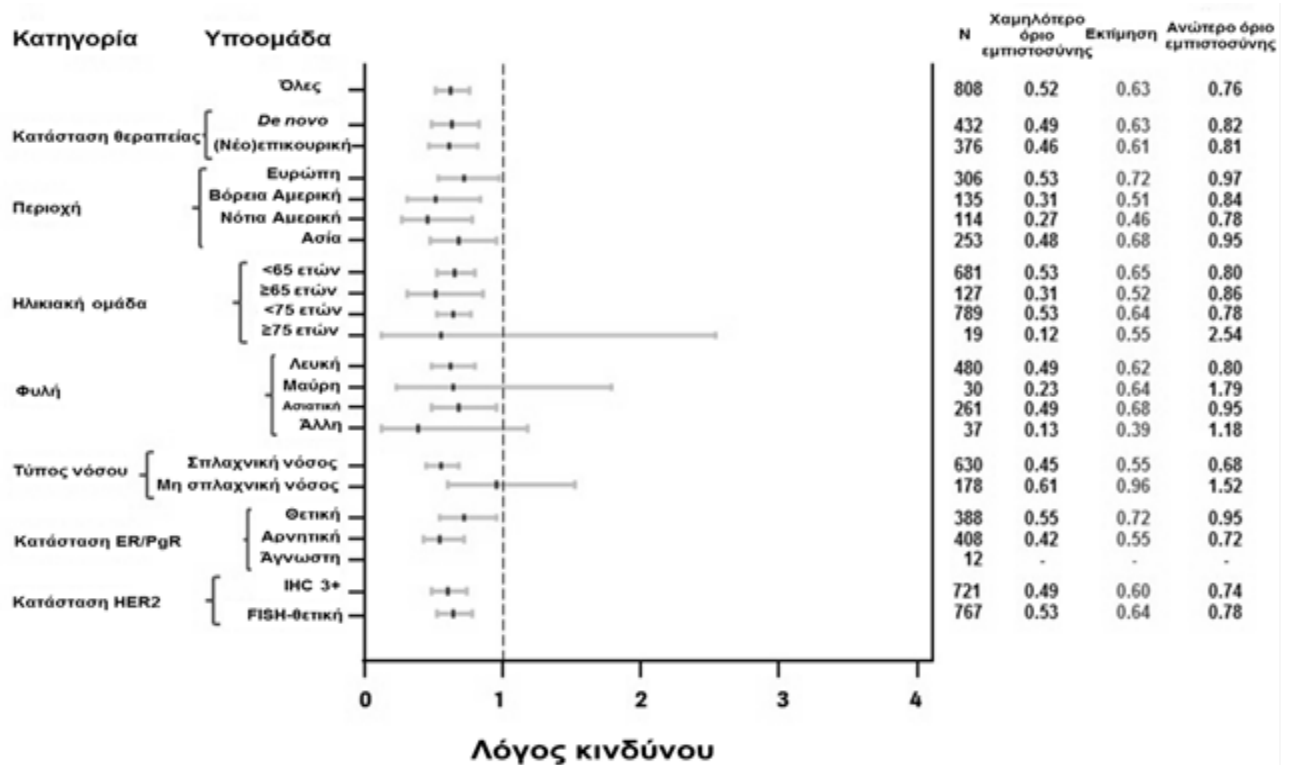
\*\*\* Ασθενείς με βέλτιστη συνολική ανταπόκριση επιβεβαιωμένης πλήρους (CR) ή μερικής (PR) ανταπόκρισης κατά RECIST.

† Αξιολογήθηκε σε ασθενείς με βέλτιστη συνολική ανταπόκριση την πλήρη (CR) ή τη μερική (PR) ανταπόκριση.

<sup>^</sup> Το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης και η διάρκεια της ανταπόκρισης βασίζονται στις εκτιμήσεις του όγκου σύμφωνα με την Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης (IRF).

Συνεπή αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στις προκαθορισμένες υποομάδες ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των υποομάδων βάσει των παραγόντων στρωματοποίησης της γεωγραφικής περιοχής και της προηγούμενης επικουρικής/εισαγωγικής θεραπείας ή του de novo μεταστατικού καρκίνου του μαστού (βλ. Εικόνα 2). Μια post-hoc διερευνητική ανάλυση έδειξε ότι για τους ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως τραστουζουμάμπη (n = 88), ο λόγος κινδύνου για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σύμφωνα με την εκτίμηση της Ανεξάρτητης Επιτροπής Αξιολόγησης (IRF) ήταν 0,62 (95% ΔΕ 0,35, 1,07), συγκριτικά με το 0,60 (95% ΔΕ 0,43, 0,83) για τους ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, η οποία δεν περιλάμβανε τραστουζουμάμπη (n = 288).

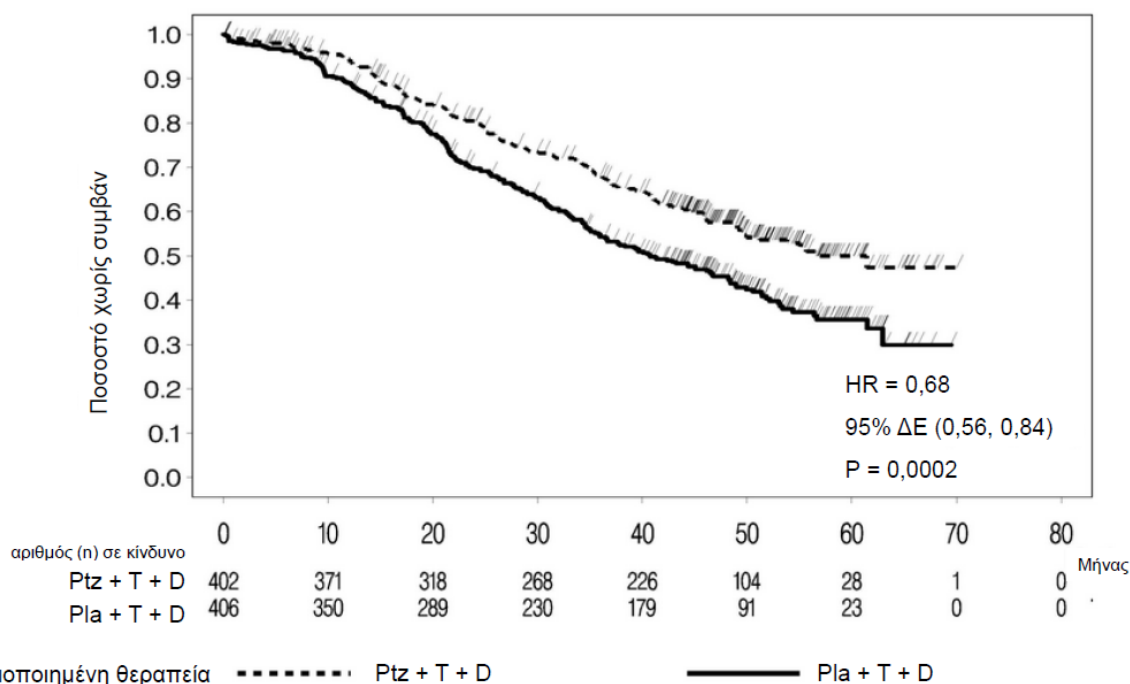
## Εικόνα 2 Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σύμφωνα με την εκτίμηση της Ανεξάρτητης Επιτροπής Αξιολόγησης (IRF) ανά υποομάδα ασθενών



Η βασισόμενη στα συμβάντα τελική ανάλυση της συνολικής επιβίωσης (OS) πραγματοποιήθηκε όταν οι 389 ασθενείς είχαν καταλήξει (221 στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο και 168 στην ομάδα υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη). Το στατιστικά σημαντικό όφελος στη συνολική επιβίωση (OS) υπέρ της ομάδας υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη, το οποίο παρατηρήθηκε προηγουμένως σε μια διάμεση ανάλυση της συνολικής επιβίωσης (η οποία πραγματοποιήθηκε ένα έτος μετά την πρωταρχική ανάλυση), διατηρήθηκε (HR = 0,68, p = 0,0002 έλεγχος λογαριθμικής αξιολόγησης (log-rank test)). Ο διάμεσος χρόνος έως το θάνατο ήταν 40,8 μήνες στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο και 56,5 μήνες στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη (βλ. Πίνακα 8, Εικόνα 3).

Μια περιγραφική ανάλυση της συνολικής επιβίωσης (OS), που πραγματοποιήθηκε στο τέλος της μελέτης όταν είχαν πεθάνει 515 ασθενείς (280 στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο και 235 στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη), κατέδειξε ότι το στατιστικά σημαντικό όφελος στη συνολική επιβίωση (OS) υπέρ της ομάδας που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη διατηρήθηκε στην πάροδο του χρόνου μετά από μια διάμεση παρακολούθηση 99 μηνών (HR = 0,69, p <0,0001 έλεγχος λογαριθμικής ταξινόμησης [log-rank test]· διάμεσος χρόνος έως τον θάνατο 40,8 μήνες [ομάδα που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο] έναντι 57,1 μηνών [ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη]). Οι εκτιμήσεις επιβίωσης ορόσημο στα 8 έτη ήταν 37% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη και 23% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

**Εικόνα 3 Καμπύλη Kaplan-Meier της βασιζόμενης στα συμβάντα συνολικής επιβίωσης**



HR= λόγος κινδύνου, CI= διάστημα εμπιστοσύνης, Pla= Εικονικό φάρμακο, Ptz= περτουζουμάμπη, T= τραστοζουμάμπη, D= δοσεταξέλη.

Δεν εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες θεραπείας στη Σχετιζόμενη με την Υγεία Ποιότητα Ζωής, σύμφωνα με την εκτίμηση των βαθμολογιών FACT-B TOI-PFB.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Phesgo σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με καρκίνο του μαστού (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

### **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Τα αποτελέσματα ΦΚ για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της συγκέντρωσης  $C_{trough}$  της περτουζουμάμπης του Κύκλου 7 (δηλαδή πριν από τη δόση του κύκλου 8), κατέδειξε τη μη κατωτερότητα της περτουζουμάμπης που εμπεριέχεται στο Phesgo (γεωμετρική μέση τιμή 88,7 mcg/mL) σε σύγκριση με την ενδοφλέβια περτουζουμάμπη (γεωμετρική μέση τιμή 72,4 mcg/mL) με αναλογία των γεωμετρικών μέσων τιμών 1,22 (90% ΔΕ: 1,14-1,31). Το κατώτερο όριο του αμφίπλευρου διαστήματος εμπιστοσύνης 90% για την αναλογία των γεωμετρικών μέσων τιμών της περτουζουμάμπης εντός του Phesgo και της ενδοφλέβιας περτουζουμάμπης ήταν 1,14, δηλαδή μεγαλύτερο από το προκαθορισμένο όριο 0,8.

Τα αποτελέσματα ΦΚ για το δευτερεύον καταληκτικό σημείο, τη  $C_{trough}$  της τραστοζουμάμπης του Κύκλου 7 (δηλαδή πριν από τη δόση του κύκλου 8), κατέδειξαν τη μη κατωτερότητα της τραστοζουμάμπης που εμπεριέχεται στο Phesgo (γεωμετρική μέση τιμή 57,5 mcg/mL) σε σύγκριση

με την ενδοφλέβια τραστοζουμάμπη (γεωμετρική μέση τιμή 43,2 mcg/mL) με αναλογία των γεωμετρικών μέσων τιμών 1,33 (90% CI: 1,24 1,43).

### Απορρόφηση

Η διάμεση μέγιστη συγκέντρωση ορού ( $C_{max}$ ) της περτουζουμάμπης εντός του Phesgo και ο χρόνος έως τη μέγιστη συγκέντρωση ( $T_{max}$ ) ήταν 157 mcg/mL και 3,82 ημέρες, αντίστοιχα. Με βάση την ανάλυση φαρμακοκινητικής (ΦΚ) πληθυσμού, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ήταν 0,712 και ο ρυθμός απορρόφησης πρώτης τάξης ( $K_a$ ) είναι 0,348 (1/ημέρα).

Η διάμεση  $C_{max}$  της τραστοζουμάμπης εντός του Phesgo και ο  $T_{max}$  ήταν 114 mcg/mL και 3,84 ημέρες, αντίστοιχα. Με βάση τη φαρμακοκινητική (ΦΚ) ανάλυση πληθυσμού, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ήταν 0,771 και ο  $K_a$  είναι 0,404 (1/ημέρα).

### Κατανομή

Με βάση τη φαρμακοκινητική (ΦΚ) ανάλυση πληθυσμού, ο όγκος κατανομής του κεντρικού ( $V_c$ ) διαμερίσματος της περτουζουμάμπης εντός του Phesgo σε έναν τυπικό ασθενή, ήταν 2,77 λίτρα.

Με βάση τη φαρμακοκινητική (ΦΚ) ανάλυση πληθυσμού, ο  $V_c$  διαμερίσματος της υποδόριας τραστοζουμάμπης σε έναν τυπικό ασθενή ήταν 2,91 λίτρα.

### Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός του Phesgo δεν έχει μελετηθεί άμεσα. Τα αντισώματα καθαίρονται κυρίως μέσω του καταβολισμού.

### Αποβολή

Με βάση τη ΦΚ ανάλυση πληθυσμού, η κάθαρση της περτουζουμάμπης που εμπεριέχεται στο Phesgo ήταν 0,163 L/ημέρα και ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής του φαρμάκου ( $t_{1/2}$ ) ήταν περίπου 24,3 ημέρες.

Με βάση τη ΦΚ ανάλυση πληθυσμού, η κάθαρση της τραστοζουμάμπης που εμπεριέχεται στο Phesgo ήταν 0,111 L/ημέρα. Η τραστοζουμάμπη εκτιμάται ότι επιτυγχάνει συγκεντρώσεις που είναι <1 mcg/mL (περίπου 3% του προβλεπόμενου βάσει πληθυσμού  $C_{min,ss}$  ή περίπου 97% έκπλυση) σε τουλάχιστον 95% των ασθενών 7 μήνες μετά την τελευταία δόση.

### Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για τη διερεύνηση της φαρμακοκινητικής του Phesgo σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Σε ΦΚ αναλύσεις πληθυσμού της περτουζουμάμπης που εμπεριέχεται στο Phesgo και της ενδοφλέβιας περτουζουμάμπης, η ηλικία δε βρέθηκε να επηρεάζει σημαντικά την ΦΚ της περτουζουμάμπης.

Σε ΦΚ αναλύσεις πληθυσμού της υποδόριας ή ενδοφλέβιας τραστοζουμάμπης, η ηλικία έχει καταδειχθεί ότι δεν έχει καμία επίδραση στη διάθεση της τραστοζουμάμπης.

### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για τη διερεύνηση της φαρμακοκινητικής του Phesgo σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Με βάση τις ΦΚ αναλύσεις πληθυσμού της περτουζουμάμπης που εμπεριέχεται στο Phesgo και της ενδοφλέβιας περτουζουμάμπης, καταδείχθηκε ότι η νεφρική δυσλειτουργία δεν επηρεάζει την έκθεση στην περτουζουμάμπη· ωστόσο, στις φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού συμπεριλήφθηκαν μόνο περιορισμένα δεδομένα από ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Σε μια ΦΚ ανάλυση πληθυσμού της υποδόριας και ενδοφλέβιας τραστουζουμάμπης, καταδείχθηκε ότι η νεφρική δυσλειτουργία δεν επηρεάζει τη διάθεση της τραστουζουμάμπης.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχει διεξαχθεί επίσημη ΦΚ μελέτη σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Με βάση τις ΦΚ αναλύσεις πληθυσμού της περτουζουμάμπης που εμπεριέχεται στο Phesgo, καταδείχθηκε ότι η ήπια ηπατική δυσλειτουργία δεν επηρεάζει την έκθεση στην περτουζουμάμπη. Ωστόσο, στις ΦΚ αναλύσεις πληθυσμού συμπεριλήφθηκαν μόνο περιορισμένα δεδομένα από ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Τα μόρια IgG1 όπως η περτουζουμάμπη και η τραστουζουμάμπη καταβολίζονται από ευρέως καταναμημένα πρωτεολυτικά ένζυμα που δεν περιορίζονται στον ηπατικό ιστό. Επομένως, οι αλλαγές στην ηπατική λειτουργία είναι απίθανο να έχουν επίδραση στην αποβολή της περτουζουμάμπης και της τραστουζουμάμπης.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφάλειας**

Δεν πραγματοποιήθηκαν ειδικές μελέτες με τον συνδυασμό υποδόριας περτουζουμάμπης, τραστουζουμάμπης και βορουαλουρονιδάσης άλφα.

### Περτουζουμάμπη

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες γονιμότητας σε ζώα για να αξιολογηθεί η επίδραση της περτουζουμάμπης. Δεν μπορούν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα για τις ανεπιθύμητες επιδράσεις στα ανδρικά όργανα αναπαραγωγής στη μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε πιθήκους cynomolgus.

Έχουν πραγματοποιηθεί τοξικολογικές μελέτες αναπαραγωγής σε εγκύους πιθήκους cynomolgus (Ημέρα Κύησης (HK) 19 έως ημέρα κύησης 50) σε αρχικές δόσεις 30 έως 150 mg/kg, ακολουθούμενες από δόσεις των 10 έως 100 mg/kg κάθε δύο εβδομάδες. Τα συγκεκριμένα δοσολογικά επίπεδα οδήγησαν σε κλινικά σχετικές εκθέσεις 2,5 έως 20 φορές μεγαλύτερες από τη συνιστώμενη ανθρώπινη υποδόρια δόση, βάσει της  $C_{max}$ . Η ενδοφλέβια χορήγηση περτουζουμάμπης από την Ημέρα Κύησης 19 (HK19) έως την Ημέρα Κύησης 50 (HK50) (περίοδος οργανογένεσης) ήταν εμβρυοτοξική, με δόσοεξαρτώμενες αυξήσεις στον θάνατο του εμβρύου ανάμεσα στην ημέρα κύησης 25 (HK25) και την ημέρα κύησης 70 (HK70). Οι συχνότητες εμφάνισης της απώλειας εμβρύου ήταν 33, 50 και 85% για τις θήλεις εγκύους πιθήκους υπό θεραπεία με δόσεις περτουζουμάμπης των 10, 30 και 100 mg / kg ανά δύο εβδομάδες, αντίστοιχα (4 έως 35 φορές πάνω από τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση, βάσει τη  $C_{max}$ ). Κατά την καισαρική τομή στην ημέρα κύησης 100 (HK100), εντοπίστηκαν σε όλες τις δοσολογικές ομάδες της περτουζουμάμπης ολιγοϋδράμνιο, μειωμένο σχετικό βάρος πνευμόνων και νεφρών, και στοιχεία νεφρικής υποπλασίας στη μικροσκοπική εξέταση που σχετίζονται με καθυστερημένη νεφρική ανάπτυξη. Επιπλέον, σε συνέπεια με τους περιορισμούς κατά την ανάπτυξη του εμβρύου, παρατηρήθηκαν επίσης δευτεροπαθώς στο ολιγοϋδράμνιο, πνευμονική υποπλασία (1 από 6 στην ομάδα των 30 mg/kg και 1 από 2 στην ομάδα των 100 mg/kg), ελλείμματα μεσοκοιλιακού διαφράγματος (1 από 6 στην ομάδα των 30 mg/kg), λεπτό κοιλιακό τοίχωμα (1 από 2 στην ομάδα των 100 mg/kg) και ελάσσονα σκελετικά ελλείμματα (εξωτερικά - 3 από 6 στην ομάδα των 30 mg/kg). Έκθεση περτουζουμάμπης αναφέρθηκε σε απογόνους από όλες τις θεραπευτικές ομάδες, σε επίπεδα από 29% έως 40% των μητρικών επιπέδων ορού στην ημέρα κύησης 100 (HK100).

Η υποδόρια περτουζουμάμπη (250 mg/kg/εβδομάδα για 4 εβδομάδες) και η ενδοφλέβια περτουζουμάμπη (έως 150 mg/kg εβδομαδιαίως για έως και 26 εβδομάδες) ήταν καλά ανεκτές σε πιθήκους cynomolgus (διασταυρούμενα είδη), με εξαίρεση την ανάπτυξη διάρροιας. Με ενδοφλέβιες

δόσεις περτουζουμάμπης των 15 mg/kg και άνω, σημειώθηκε διαλείπουσα, ήπια, σχετιζόμενη με τη θεραπεία διάρροια. Σε μια υποκατηγορία πιθήκων, η χρόνια χορήγηση δόσεων (26 εβδομαδιαίες δόσεις) οδήγησε σε επεισόδια σοβαρής εκκριτικής διάρροιας. Η διάρροια αντιμετωπίστηκε (εξαιρουμένης της ευθανασίας ενός ζώου, 50 mg/ kg/δόση) με υποστηρικτική περίθαλψη, συμπεριλαμβανομένης της ενδοφλέβιας θεραπείας αποκατάστασης υγρών.

### Τραστουζουμάμπη

Μελέτες αναπαραγωγής διενεργήθηκαν σε πιθήκους *Cynomolgus* μέσω της ενδοφλέβιας οδού χορήγησης με δόσεις έως 16 φορές μεγαλύτερες από τη δόση συντήρησης στους ανθρώπους της τραστουζουμάμπης που εμπεριέχεται στο σκεύασμα του Phesgo των 600 mg και δεν αποκάλυψαν κανένα στοιχείο μειωμένης αναπαραγωγικής ικανότητας ή βλάβης στο έμβρυο. Παρατηρήθηκε μεταφορά μέσω του πλακούντα της τραστουζουμάμπης κατά τη διάρκεια της αρχικής (ημέρες 20-50 της κύησης) και τελικής (ημέρες 120-150 της κύησης) ανάπτυξης του εμβρύου.

Δεν υπήρξαν ενδείξεις οξείας τοξικότητας ή τοξικότητας σχετιζόμενης με πολλαπλές δόσεις σε μελέτες έως 6 μηνών, ούτε ενδείξεις τοξικότητας αναπαραγωγής σε μελέτες τερατογένεσης, γονιμότητας θηλέων, ή τοξικότητας σε μελέτες κατά το τέλος της κύησης/μεταφορά μέσω του πλακούντα. Η τραστουζουμάμπη δεν είναι τοξική για τα γονίδια. Μία μελέτη της τρεαλόζης, που είναι κύριο έκδοχο του φαρμάκου, δεν έδειξε καμία τοξικότητα.

Δεν έχουν διεξαχθεί μακράς διάρκειας μελέτες σε ζώα για να τεκμηριωθεί η δυνατότητα καρκινογένεσης της τραστουζουμάμπης, ή για να καθορισθούν οι επιδράσεις της στην ανδρική γονιμότητα.

Μία μελέτη που διενεργήθηκε σε θηλάζοντες πιθήκους *Cynomolgus* στους οποίους χορηγήθηκαν ενδοφλέβιες δόσεις τραστουζουμάμπης έως 16 φορές μεγαλύτερες από τη δόση συντήρησης στους ανθρώπους των 600 mg τραστουζουμάμπης, που εμπεριέχεται στο σκεύασμα του Phesgo, κατέδειξε ότι η τραστουζουμάμπη εκκρίνεται στο γάλα μετά τον τοκετό. Η έκθεση στη τραστουζουμάμπη στη μήτρα και η παρουσία τραστουζουμάμπης στον ορό των νεογνών πιθήκων δε σχετίστηκε με ανεπιθύμητες ενέργειες σε ότι αφορά την ανάπτυξή τους από τη γέννηση έως την ηλικία του 1 μηνός.

### Υαλουρονιδάση

Η υαλουρονιδάση εντοπίζεται στους περισσότερους ιστούς του ανθρώπινου σώματος. Τα μη κλινικά δεδομένα για την ανασυνδρασμένη ανθρώπινη υαλουρονιδάση δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση συμβατικές μελέτες τοξικότητας στην επαναλαμβανόμενη δόση, συμπεριλαμβανομένων των καταληκτικών σημείων φαρμακολογικής ασφάλειας. Οι τοξικολογικές μελέτες αναπαραγωγής με τη βορυαλουρονιδάση άλφα απεκάλυψαν εμβρυοτοξικότητα στους επίμυς σε υψηλή συστηματική έκθεση, αλλά δεν κατέδειξαν πιθανότητα τερατογένεσης.

Πραγματοποιήθηκε μία μελέτη εφάπαξ δόσης σε κονίκλους και μία μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης 13 εβδομάδων σε πιθήκους της οικογένειας *Cynomolgus* με σκεύασμα υποδόριας χορήγησης της τραστουζουμάμπης. Η μελέτη των κονίκλων πραγματοποιήθηκε για να εξετάσει συγκεκριμένα θέματα τοπικής ανοχής. Η μελέτη 13 εβδομάδων πραγματοποιήθηκε για να επιβεβαιωθεί ότι η αλλαγή στην υποδόρια οδό χορήγησης και η χρήση του εκδόχου της βορυαλουρονιδάσης άλφα δεν επηρέασαν τα χαρακτηριστικά ασφάλειας της τραστουζουμάμπης. Το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης της τραστουζουμάμπης ήταν τοπικά και συστηματικά καλά ανεκτό.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Βορυαλουρονιδάση άλφα

L-ιστιδίνη

υδροχλωρική μονοϋδρική L-ιστιδίνη

Διϋδρική α, α-τρεαλόζη  
Σακχαρόζη  
L-μεθειονίνη  
Πολυσορβικό 20 (E432)  
Ύδωρ για ενέσιμα

## 6.2 Ασυμβατότητες

Το Phesgo είναι ένα έτοιμο προς χρήση διάλυμα, το οποίο δεν θα πρέπει να αναμιγνύεται ή να αραιώνεται με άλλα προϊόντα.

## 6.3 Διάρκεια ζωής

18 μήνες.

Μόλις μεταφερθεί από το φιαλίδιο στη σύριγγα, το φαρμακευτικό προϊόν έχει φυσική και χημική σταθερότητα για 28 ημέρες στους 2 °C-8 °C προστατευμένο από το φως και για 24 ώρες (αθροιστικός χρόνος στο φιαλίδιο και στη σύριγγα) σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (μέγιστη 30 °C) σε διάχυτο φως της ημέρας.

Δεδομένου ότι το Phesgo δεν περιέχει αντιμικροβιακό συντηρητικό, από μικροβιολογική άποψη, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, η ευθύνη για το χρόνο και τις συνθήκες αποθήκευσης πριν από τη χρήση ανήκουν στο χρήστη και, κανονικά, ο χρόνος δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες στους 2°C έως 8°C, εκτός αν η προετοιμασία της σύριγγας έχει γίνει σε ελεγχόμενες και πιστοποιημένες άσηπτες συνθήκες.

## 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παραγράφους 6.3 και 6.6.

## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

### Phesgo 600 mg/600 mg ενέσιμο διάλυμα

Συσκευασία ενός φιαλιδίου των 15 mL από βιοϋριτικό γυαλί τύπου I, κλεισμένο με ελαστικό πώμα επικαλυμμένο με φθοριοϋριτίνη, το οποίο περιέχει 10 mL διαλύματος των 600 mg περτουζουμάμπης και 600 mg τραστουζουμάμπης.

Το πώμα σφραγίζεται με αλουμίνιο και καλύπτεται από πλαστικό αποσπώμενο καπάκι πορτοκαλί χρώματος.

### Phesgo 1.200 mg/600 mg ενέσιμο διάλυμα

Συσκευασία ενός φιαλιδίου των 20 mL από βιοϋριτικό γυαλί τύπου I, κλεισμένο με ελαστικό πώμα επικαλυμμένο με φθοριοϋριτίνη, το οποίο περιέχει 15 mL διαλύματος των 1.200 mg περτουζουμάμπης και 600 mg τραστουζουμάμπης.

Το πώμα σφραγίζεται με αλουμίνιο και καλύπτεται από πλαστικό αποσπώμενο καπάκι ψυχρού πράσινου χρώματος.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός



Το Phesgo θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά, ώστε να διασφαλιστεί ότι δεν υπάρχουν σωματίδια ή αποχρωματισμός πριν από τη χορήγηση. Εάν παρατηρηθούν σωματίδια ή αποχρωματισμός, το φιαλίδιο πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις οδηγίες τοπικής απόρριψης.

Μην ανακινείτε το φιαλίδιο.

Μια σύριγγα, μια βελόνα μεταφοράς και μια βελόνα ένεσης είναι απαραίτητα για την αφαίρεση του διαλύματος Phesgo από το φιαλίδιο και για την χορήγηση της υποδόριας ένεσης. Η ένεση του Phesgo μπορεί να πραγματοποιηθεί χρησιμοποιώντας υποδερμικές βελόνες ένεσης εξωτερικής διαμέτρου μεταξύ 25G-27G και μήκους μεταξύ των 3/8" (10mm)-5/8" (16mm). Το Phesgo είναι συμβατό με ανοξείδωτο χάλυβα, πολυπροπυλένιο, πολυανθρακικό, πολυαιθυλένιο, πολυουρεθάνη, πολυβινυλοχλωρίδιο και φθοριωμένο αιθυλένο πολυπροπυλένιο.

Δεδομένου ότι το Phesgo δεν περιέχει αντιμικροβιακό συντηρητικό, από μικροβιολογικής άποψης, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, η παρασκευή του διαλύματος θα πρέπει να γίνεται υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες. Μετά τη μεταφορά του διαλύματος στη σύριγγα, συνιστάται η αντικατάσταση της βελόνας μεταφοράς με πώμα σύριγγας για να αποφευχθεί η ξήρανση του διαλύματος στη σύριγγα και να μην υπονομευθεί η ποιότητα του φαρμακευτικού προϊόντος. Επισημάνετε τη σύριγγα με την αυτοκόλλητη ετικέτα. Η υποδερμική βελόνα ένεσης πρέπει να προσαρτηθεί στη σύριγγα αμέσως πριν από τη χορήγηση, ακολουθούμενη από τη ρύθμιση του όγκου στα 15 mL, εάν χρησιμοποιείται το Phesgo των 1200 mg/600 mg, ή στα 10 mL, εάν χρησιμοποιείται το Phesgo των 600 mg/600 mg.

Το Phesgo είναι για εφάπαξ χρήση μόνο. Κάθε αχρησιμοποιητό φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

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

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών των βιολογικώς δραστικών ουσιών

Περτουζουμάμπη:

Genentech, Inc.  
1000 New Horizons Way  
Vacaville, CA 95688-9431  
Η.Π.Α.

Τραστουζουμάμπη:

Roche Diagnostics GmbH  
Nonnenwald 2,  
82377 Penzberg  
Γερμανία

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

**B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

• **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των (PSURs) για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθη επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα πρέπει να υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSUR) για το προϊόν εντός 6 μηνών από την έγκριση.

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

• **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Phesgo 600 mg/600 mg ενέσιμο διάλυμα

περτουζουμάμπη/τραστοζουμάμπη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Ένα φιαλίδιο περιέχει 600 mg περτουζουμάμπης και 600 mg τραστοζουμάμπης σε διάλυμα των 10 mL.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Βορυαλουρονιδάση άλφα  
L-ιστιδίνη  
υδροχλωρική μονοϋδρική L-ιστιδίνη  
διϋδρική α, α-τρεαλόζη  
σακχαρόζη  
πολυσορβικό 20  
L-μεθειονίνη  
Υδωρ για ενέσιμα

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα  
600 mg/600 mg σε 10 mL  
1 φιαλίδιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για υποδόρια χρήση μόνο

Μην ανακινείτε

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο

Μην καταψύχετε

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να το προστατεύσετε από το φως

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/20/1497/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Phesgo 600 mg/600 mg ενέσιμο διάλυμα

περτουζουμάμπη/τραστουζουμάμπη

Για υποδόρια χρήση μόνο

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για υποδόρια χρήση μόνο

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

600 mg/600 mg σε 10 mL

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Phesgo 1200 mg/600 mg ενέσιμο διάλυμα

περτουζουμάμπη/τραστουζουμάμπη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Ένα φιαλίδιο περιέχει 1200 mg περτουζουμάμπης και 600 mg τραστουζουμάμπης σε διάλυμα των 15 mL.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Βορυαλουρονιδάση άλφα  
L-ιστιδίνη  
υδροχλωρική μονοϋδρική L-ιστιδίνη  
διϋδρική α, α-τρεαλόζη  
σακχαρόζη  
πολυσορβικό 20  
L-μεθειονίνη  
Υδωρ για ενέσιμα

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα  
1200 mg/600 mg σε 15 mL  
1 φιαλίδιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για υποδόρια χρήση μόνο  
Μην ανακινείτε  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΟΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο

Μην καταψύχετε

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να το προστατεύσετε από το φως

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/20/1497/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC

SN

NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Phesgo 1200 mg/600 mg ενέσιμο διάλυμα  
περτουζουμάμπη/τραστουζουμάμπη  
Για υποδόρια χρήση μόνο

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για υποδόρια χρήση μόνο

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

1200 mg/600 mg σε 15 mL

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

**Phesgo 600 mg/600 mg ενέσιμο διάλυμα**  
**Phesgo 1200 mg/600 mg ενέσιμο διάλυμα**  
περτουζουμάμπη/τραστουζουμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Phesgo και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Phesgo
3. Πώς θα σας χορηγηθεί το Phesgo
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Phesgo
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### 1. Τι είναι το Phesgo και ποια είναι η χρήση του

Το Phesgo είναι ένα φάρμακο για τον καρκίνο που περιέχει δύο δραστικές ουσίες: την περτουζουμάμπη και την τραστουζουμάμπη.

- Η περτουζουμάμπη και η τραστουζουμάμπη είναι “μονοκλωνικά αντισώματα”. Είναι σχεδιασμένα να προσκολλώνται σε έναν συγκεκριμένο στόχο στα κύτταρα που ονομάζεται “ανθρώπινος υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2” (HER2).
- Το HER2 βρίσκεται σε μεγάλες ποσότητες στην επιφάνεια ορισμένων καρκινικών κυττάρων και διεγείρει την ανάπτυξή τους.
- Με την προσκόλληση στον HER2 στα καρκινικά κύτταρα, η περτουζουμάμπη και η τραστουζουμάμπη επιβραδύνουν την ανάπτυξη τους ή τα θανατώνουν.

Το Phesgo είναι διαθέσιμο σε δύο διαφορετικές περιεκτικότητες. Βλ. παράγραφο 6 για περισσότερες πληροφορίες.

Το Phesgo χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με καρκίνο του μαστού που είναι «HER2-θετικού» τύπου – ο γιατρός σας θα σας κάνει εξετάσεις για να διαπιστωθεί αυτό. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν:

- ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί σε άλλα σημεία του σώματος, όπως οι πνεύμονες ή το ήπαρ (έχει κάνει μετάσταση), ή ο καρκίνος έχει επιστρέψει στο μαστό και στην περιοχή γύρω από το μαστό, αλλά δεν μπορεί να χειρουργηθεί, και δεν έχει δοθεί προηγούμενη θεραπεία με αντικαρκινικά φάρμακα (χημειοθεραπεία) ή άλλα φάρμακα σχεδιασμένα να προσδένονται στο HER2.
- ο καρκίνος δεν έχει εξαπλωθεί σε άλλα σημεία του σώματος και η θεραπεία πρόκειται να χορηγηθεί είτε πριν τη χειρουργική επέμβαση (εισαγωγική θεραπεία) ή μετά τη χειρουργική επέμβαση (επικουρική θεραπεία).

Ως μέρος της θεραπείας σας με το Phesgo, θα λάβετε επίσης άλλα φάρμακα που ονομάζονται χημειοθεραπεία. Οι πληροφορίες για αυτά τα φάρμακα περιγράφονται σε ξεχωριστά φύλλα οδηγιών χρήσης. Ζητείστε από το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας να σας δώσει πληροφορίες σχετικά με αυτά τα άλλα φάρμακα.

## **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Phesgo**

### **Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Phesgo**

- σε περίπτωση αλλεργίας στην περτουζουμάμπη, την τραστουζουμάμπη, ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Αν δεν είστε σίγουρος/η, μιλήστε με το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας χορηγηθεί το Phesgo.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

#### Καρδιακά προβλήματα

Η θεραπεία με Phesgo μπορεί να επηρεάσει την καρδιά. Απευθυνθείτε στο γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το Phesgo εάν:

- είχατε ποτέ καρδιακά προβλήματα (όπως καρδιακή ανεπάρκεια, θεραπεία για σοβαρούς ακανόνιστους καρδιακούς παλμούς, μη ελεγχόμενη υψηλή αρτηριακή πίεση, πρόσφατη καρδιακή προσβολή). Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για να ελέγξει αν η καρδιά σας λειτουργεί σωστά πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Phesgo.
- είχατε κάποτε καρδιακά προβλήματα κατά τη διάρκεια προηγούμενης θεραπείας με ένα φάρμακο που περιείχε τραστουζουμάμπη.
- είχατε ποτέ λάβει χημειοθεραπευτικό φάρμακο από την κατηγορία των φαρμάκων για τον καρκίνο που λέγονται ανθρακυκλίνες, π.χ. δοξορουβικίνη ή επιρουβικίνη – τα φάρμακα αυτά μπορούν να προκαλέσουν βλάβη στον καρδιακό μυ και να αυξήσουν τον κίνδυνο καρδιακών προβλημάτων με το Phesgo.
- είχατε ποτέ υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία στην περιοχή του θώρακα, καθώς μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο καρδιακών προβλημάτων.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωση σας (ή εάν δεν είστε βέβαιος), ενημερώστε το γιατρό ή το νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το Phesgo. Βλέπε παράγραφο 4 «Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες» για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με τα σημεία των καρδιακών προβλημάτων που θα πρέπει να αναζητηθούν.

#### Αντιδράσεις κατά την ένεση

Μπορεί να σημειωθεί αντίδραση στην ένεση. Αυτές είναι αλλεργικές αντιδράσεις και μπορεί να είναι σοβαρές.

Αν εμφανίσετε οποιαδήποτε σοβαρή αντίδραση, ο γιατρός σας μπορεί να σταματήσει τη θεραπεία με Phesgo. Βλέπε παράγραφο 4 «Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες» για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με τις αντιδράσεις στην ένεση που θα πρέπει να αναζητηθούν κατά τη διάρκεια της ένεσης και έπειτα.

Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα ελέγξει για ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της ένεσης και για:

- 30 λεπτά μετά από την πρώτη ένεση του Phesgo.
- 15 λεπτά μετά από επόμενη ένεση του Phesgo.

Εάν εμφανίσετε κάποια σοβαρή αντίδραση, ο γιατρός σας μπορεί να σταματήσει τη θεραπεία με Phesgo.

#### Χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων και πυρετός (Εμπύρετη ουδετεροπενία)

Όταν το Phesgo χορηγείται μαζί με χημειοθεραπεία, ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων μπορεί να μειωθεί και μπορεί να αναπτυχθεί πυρετός. Εάν έχετε φλεγμονή του πεπτικού σωλήνα (π.χ. πληγή στο στόμα ή διάρροια), ενδέχεται να υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης της συγκεκριμένης ανεπιθύμητη ενέργειας. Εάν ο πυρετός επιμένει για αρκετές ημέρες, αυτό μπορεί να είναι σημάδι επιδείνωσης της κατάστασής σας και θα πρέπει να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας.

### Διάρροια

Η θεραπεία με Phesgo μπορεί να προκαλέσει σοβαρή διάρροια. Οι ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών έχουν υψηλότερο κίνδυνο διάρροιας σε σύγκριση με ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών. Εάν εμφανίσετε σοβαρή διάρροια κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας για τον καρκίνο, ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει φάρμακα για τον έλεγχο της διάρροιας. Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να σταματήσει τη θεραπεία σας με Phesgo έως ότου η διάρροια τεθεί υπό έλεγχο.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Phesgo δε θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών επειδή δεν υπάρχουν πληροφορίες για το πώς δρα στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα.

### **Ηλικιωμένοι ασθενείς άνω των 65 ετών**

Οι ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών έχουν περισσότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως μειωμένη όρεξη, μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων, απώλεια βάρους, κόπωση, απώλεια ή αλλοίωση της γεύσης, αδυναμία, μούδιασμα, αισθήσεις μυρμηγκιάσματος ή τσιμπήματος που επηρεάζουν κυρίως τα πόδια και τα χέρια και διάρροια, σε σύγκριση με τους ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών.

### **Άλλα φάρμακα και Phesgo**

Ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

### **Κύηση, θηλασμός και αντισύλληψη**

Πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία, πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε ή εάν πιστεύετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί. Θα συζητήσουν μαζί σας σχετικά με τα οφέλη και τους κινδύνους για εσάς και το μωρό σας από τη λήψη του Phesgo κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

- Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Phesgo ή κατά τη διάρκεια των 7 μηνών μετά από τη διακοπή της θεραπείας. Το Phesgo ενδέχεται να βλάψει το αγέννητο έμβρυο. Θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Phesgo και για 7 μήνες μετά από τη διακοπή της θεραπείας.
- Ρωτήστε το γιατρό σας εάν μπορείτε να θηλάσετε κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Phesgo.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Phesgo μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας για οδήγηση ή χειρισμό μηχανημάτων. Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας παρουσιάσετε συμπτώματα, όπως αίσθημα ζάλης, ρίγη, πυρετό ή οποιεσδήποτε αντιδράσεις κατά την ένεση ή αλλεργικές αντιδράσεις, όπως περιγράφονται στην παράγραφο 4, δε θα πρέπει να οδηγήσετε, ή να χειριστείτε μηχανήματα μέχρι να υποχωρήσουν αυτά τα συμπτώματα.

### **Το Phesgo περιέχει Νάτριο**

Το Phesgo περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23mg) ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά ελεύθερο νατρίου.



### 3. Πώς θα σας χορηγηθεί το Phesgo

Το Phesgo θα σας χορηγηθεί από γιατρό ή νοσοκόμο σε νοσοκομείο ή κλινική ως ένεση κάτω από το δέρμα σας (υποδόρια ένεση).

- Οι ενέσεις χορηγούνται κάθε τρεις εβδομάδες.
- Θα λάβετε πρώτα την ένεση στον έναν μηρό και στη συνέχεια στον άλλο. Θα συνεχίσετε να λαμβάνετε την ένεση στον έναν μηρό και στη συνέχεια στον άλλο.
- Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα εξασφαλίσει ότι κάθε ένεση χορηγείται σε νέο μέρος (τουλάχιστον 2,5 cm μακριά από οποιοδήποτε προηγούμενο σημείο της ένεσης) και όπου το δέρμα δεν είναι κόκκινο, μελανιασμένο, ευαίσθητο ή σκληρό.
- Διαφορετικά σημεία για την ένεση θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για άλλα φάρμακα.

#### Έναρξη της θεραπείας (δόση εφόδου)

- Το Phesgo των 1200 mg/600 mg θα χορηγηθεί κάτω από το δέρμα σας σε διάστημα 8 λεπτών. Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα ελέγξει για ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της ένεσης και για 30 λεπτά στη συνέχεια.
- Θα σας χορηγηθεί επίσης χημειοθεραπεία.

**Επόμενες ενέσεις (δόσεις συντήρησης)**, που θα χορηγηθούν εάν η πρώτη ένεση δεν προκάλεσε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- Το Phesgo των 600 mg/600 mg θα χορηγηθεί κάτω από το δέρμα σας σε διάστημα 5 λεπτών. Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα ελέγξει για ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της ένεσης και για 15 λεπτά στη συνέχεια.
- Θα σας χορηγηθεί επίσης χημειοθεραπεία, ανάλογα με τη συνταγή του γιατρού.
- Ο αριθμός των ενέσεων που θα λάβετε εξαρτάται από το:
  - πώς ανταποκρίνεστε στη θεραπεία
  - εάν λαμβάνετε θεραπεία πριν από τη χειρουργική επέμβαση ή μετά από τη χειρουργική επέμβαση ή για νόσο που έχει εξαπλωθεί.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη δόση εφόδου και τη δόση συντήρησης βλέπετε παράγραφο 6.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία της χημειοθεραπείας (η οποία μπορεί επίσης να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες), παρακαλείσθε να διαβάσετε το φύλλο οδηγιών χρήσης για αυτά τα φάρμακα. Εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με αυτά τα φάρμακα, παρακαλείσθε να ρωτήσετε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.

#### Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Phesgo

Αν χάσετε το ραντεβού σας για τη λήψη του Phesgo προγραμματίστε ένα άλλο ραντεβού, το συντομότερο δυνατό. Ανάλογα με το χρόνο που πέρασε μεταξύ των δύο επισκέψεων, ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια περιεκτικότητα Phesgo θα σας χορηγήσει.

#### Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Phesgo

Μην σταματήσετε τη θεραπεία σας με αυτό το φάρμακο χωρίς να έχετε μιλήσει πρώτα στο γιατρό σας. Είναι σημαντικό να λάβετε το σύνολο των ενέσεων που σας έχουν συσταθεί τη σωστή στιγμή κάθε τρεις εβδομάδες. Αυτό θα βοηθήσει το φάρμακο να αποδώσει όσο καλύτερα γίνεται.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.

### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

#### Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

**Ενημερώστε αμέσως το γιατρό ή το νοσοκόμο σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:**

- **Καρδιακά προβλήματα:** πιο αργός ή ταχύτερος καρδιακός παλμός από το συνηθισμένο ή πτερυγισμός της καρδιάς και συμπτώματα που μπορεί να περιλαμβάνουν βήχα, δύσπνοια και οίδημα (κατακράτηση υγρών) στα πόδια ή στα χέρια σας.
- **Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την ένεση:** αυτές μπορεί να είναι ήπιες ή πιο σοβαρές και μπορεί να περιλαμβάνουν αίσθημα αδιαθεσίας, πυρετό, ρίγη, αίσθημα κόπωσης, πονοκέφαλο, απώλεια της όρεξης, πόνους στις αρθρώσεις και στους μυς και εξάψεις.
- **Διάρροια:** αυτή μπορεί να είναι ήπια ή μέτρια, αλλά μπορεί να είναι πολύ σοβαρή ή παρατεταμένης διάρκειας διάρροια, με 7 ή περισσότερες κενώσεις υδαρών κοπράνων την ημέρα.
- **Χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων,** όπως φαίνεται σε εξέταση αίματος. Αυτό ενδέχεται ή μη να συνοδεύεται από πυρετό.
- **Αλλεργικές αντιδράσεις:** οίδημα του προσώπου και του φάρυγγά σας, με δυσκολία στην αναπνοή, αυτό μπορεί να αποτελεί ένδειξη σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης.
- **Σύνδρομο λύσης όγκου** (όπου τα καρκινικά κύτταρα πεθαίνουν γρήγορα). Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:
  - νεφρικά προβλήματα - τα σημεία περιλαμβάνουν αδυναμία, δύσπνοια, κόπωση και σύγχυση,
  - καρδιακά προβλήματα - τα σημεία περιλαμβάνουν πτερυγισμό της καρδιάς ή ταχύτερο ή βραδύτερο καρδιακό παλμό,
  - επιληπτικές κρίσεις (σπασμοί), έμετος ή διάρροια και μυρμηγκιασμα στο στόμα, τα χέρια ή τα πόδια.

Ενημερώστε αμέσως ένα γιατρό ή νοσοκόμο, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες.

**Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες**

**Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):**

- Απώλεια μαλλιών
- Εξάνθημα
- Φλεγμονή του πεπτικού σωλήνα (π.χ. στοματικά έλκη)
- Μείωση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων, όπως εμφανίζεται σε εξέταση αίματος
- Μυϊκή αδυναμία
- Δυσκοιλιότητα
- Απώλεια γεύσης ή αλλοιωμένη γεύση
- Αδυναμία ύπνου
- Αδυναμία, αίσθημα μουδιάσματος, μυρμηγκιάσματος ή τσιμπήματος, το οποίο επηρεάζει κυρίως τα πόδια και τα πόδια
- Ρινικές αιμορραγίες
- Αίσθημα καύσου στο στήθος
- Ξηρό, κνησμώδες δέρμα ή δέρμα που μοιάζει σαν να έχει ακμή
- Πόνος στο σημείο της ένεσης, κοκκινισμένο δέρμα (ερύθημα) και μώλωπες στο σημείο της ένεσης
- Προβλήματα στα νύχια, όπως αποχρωματισμός σαν λευκές ή σκούρες γραμμές ή αλλαγή στο χρώμα των νυχιών
- Πονόλαιμος, ερυθρή, ξηρή μύτη ή ρινική καταρροή, συμπτώματα γριπώδους συνδρομής και πυρετός που μπορεί να οδηγήσει σε μόλυνση του αυτιού, της μύτης ή του λαιμού
- Αυξημένη παραγωγή δακρύων
- Πόνος στο σώμα, στα χέρια, στα πόδια και στην κοιλιά

**Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):**

- Αίσθημα μουδιάσματος, τσιμπήματος ή μυρμηγκιάσματος στα χέρια
- Πόνος που μοιάζει με αιχμηρό τρύπημα, σφίξιμο, πάγωμα ή κάψιμο
- Αίσθημα πόνου από κάτι που δεν θα έπρεπε να είναι επώδυνο, όπως ένα ελαφρύ άγγιγμα
- Μειωμένη ικανότητα αντίληψης των αλλαγών της θερμοκρασίας
- Απώλεια ισορροπίας ή συντονισμού
- Φλεγμονή της κοίτης των νυχιών, όπου συναντάται το νύχι και το δέρμα

- Κατάσταση, στην οποία η αριστερή μεριά της καρδιάς δε λειτουργεί σωστά με ή χωρίς συμπτώματα

#### **Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα):**

- Συμπτώματα στο στήθος, όπως είναι ο ξηρός βήχας ή η δύσπνοια (πιθανά σημεία «διάμεσης πνευμονοπάθειας», μιας κατάστασης βλάβης των ιστών γύρω από τους σάκους αέρα στους πνεύμονες)
- Υγρό γύρω από τους πνεύμονες που προκαλεί δυσκολία κατά την αναπνοή

Αν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα, ενημερώστε το γιατρό, το νοσοκόμο ή το φαρμακοποιό σας.

Αν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω μετά από τη διακοπή της θεραπείας με το Phesgo, θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως το γιατρό σας και να πείτε ότι έχετε λάβει προηγουμένως θεραπεία με Phesgo.

Ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζετε μπορεί να οφείλονται στον καρκίνο του μαστού σας. Αν λαμβάνετε Phesgo παράλληλα με χημειοθεραπεία, ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να οφείλονται, επίσης, σε αυτά τα άλλα φάρμακα.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που παρατίθεται στο [Παράρτημα V](#). \* Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το Phesgo**

Το Phesgo θα φυλάσσεται από επαγγελματίες υγείας στο νοσοκομείο ή στην κλινική. Οι λεπτομέρειες φύλαξης έχουν ως εξής:

- Φυλάσσετε το φάρμακο αυτό σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο εξωτερικό κουτί και στο φιαλίδιο μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ (EXP). Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).
- Μην καταψύχετε.
- Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να το προστατεύσετε από το φως.
- Όταν το φιαλίδιο ανοιχτεί, χρησιμοποιήστε το διάλυμα αμέσως. Μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε σωματίδια στο υγρό ή εάν έχει λάθος χρώμα (βλ. παράγραφο 6).
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Phesgo**

Οι δραστικές ουσίες είναι η περτουζουμάμπη και η τραστουζουμάμπη.

- **Δόση συντήρησης:** Ένα φιαλίδιο με διάλυμα των 10 mL περιέχει 600 mg περτουζουμάμπης και 600 mg τραστουζουμάμπης. Κάθε mL περιέχει 60 mg περτουζουμάμπης και 60 mg τραστουζουμάμπης.
- **Δόση εφόδου:** Ένα φιαλίδιο με διάλυμα των 15 mL περιέχει 1.200 mg περτουζουμάμπης και 600 mg τραστουζουμάμπης. Κάθε mL περιέχει 80 mg περτουζουμάμπης και 40 mg τραστουζουμάμπης.

Τα άλλα συστατικά είναι η βορυαλουρονιδάση άλφα, η L-ιστιδίνη, η υδροχλωρική μονοϋδρική L-ιστιδίνη, η διϋδρική α, α-τρεαλόζη, η σακχαρόζη, η L-μεθειονίνη, το πολυσορβικό 20 και το ύδωρ για ενέσιμα (βλέπε παράγραφο 2 «Το Phesgo περιέχει νάτριο»).

### **Εμφάνιση του Phesgo και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Phesgo είναι ένα ενέσιμο διάλυμα. Είναι ένα διαυγές έως ιριδίζον διάλυμα, άχρωμο έως ελαφρώς καστανό, το οποίο παρέχεται σε γυάλινο φιαλίδιο. Κάθε συσκευασία περιέχει ένα φιαλίδιο είτε με 10mL ή 15mL διαλύματος.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

### **Παρασκευαστής**

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2546799

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

Роше с. р. О.  
Тел: +420 – 2 20382111

#### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

(See Ireland)

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον <{μήνας EEEE}>.**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.