KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PHESGORO 600 mg+600 mg/10 mL SC enjeksiyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir flakon 10 mL'lik çözelti içinde 600 mg pertuzumab ve 600 mg trastuzumab içerir.
Çözeltinin her mL'sinde 60 mg pertuzumab ve 60 mg trastuzumab bulunur.

Pertuzumab ve trastuzumab rekombinant deoksiribonükleik asit (DNA) teknolojisi ile memeli (Çin hamsteri yumurtalığı) hücrelerinde üretilen bir hümanize (Ig)G1 monoklonal antikorudur.

Yardımcı madde(ler):
Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Konsantre infüzyon çözeltisi
Berrak ile hafif opalesan, renksiz ile açık kahverengi arası renkte,
pH değeri 5.2-5.8 ve osmolalitesi 275-375 mOsmol/kg çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Erken evre meme kanseri (eMK):

PHESGORO, kemoterapi ile kombine olarak HER2-pozitif, lokal ilerlemiş, enflamatuvar ya da lokal ileri evre meme kanseri (T3-4 ve/veya Nod pozitif) olan hastaların neoadjuvan tedavisinde endikedir. Neoadjuvan PHESGORO tedavisi 4 kürle sınırlıdır.

Metastatik meme kanseri (mMK):

PHESGORO daha önce metastatik hastalığı için sistemik kemoterapi veya trastuzumab tedavisi almamış, ECOG performans skoru 0-1 olan, HER-2/neu pozitif olan metastatik meme kanserinde ilk seri tedavide dosetaksel kemoterapisi ile kombine olarak progresyona kadar kullanımı endikedir. PHESGORO tedavisi alırken progresyon

gösteren hastalarda bir daha monoterapi veya kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak devam edilemez.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

PHESGORO tedavisi, ancak anti-kanser ajanlarının uygulanması konusunda deneyimli bir hekimin denetimi altında başlatılmalıdır. PHESGORO, anafilaksiye müdahale edebilecek bir sağlık profesyoneli tarafından ve acil durumda tam resüsitasyon olanaklarının bulunduğu bir ortamda uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Olası bir tıbbi hatayı önlemek amacıyla, hazırlanan ve uygulanan tıbbi ürünün PHESGORO olduğundan emin olmak için flakon etiketinin kontrol edilmesi önemlidir.

Halihazırda intravenöz pertuzumab ve trastuzumab tedavisi alan hastalar PHESGORO'ya geçebilir. İntravenöz pertuzumab ve trastuzumab tedavisinden PHESGORO'ya geçiş (veya tam tersi) MO40628 çalışmasında incelenmiştir (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1).

Pozoloji:

PHESGORO ile tedavi edilen hastalar HER2-pozitif tümör durumuna sahip olmalıdır; bu durum, immünohistokimya (İHK) ile 3+ ve/veya valide edilmiş bir testle değerlendirilen *in situ* hibridizasyonda (ISH) $\geq$ 2,0 oranıyla tanımlanır.

Kesin ve tekrarlanabilir sonuçlar için test işlemleri, test prosedürlerinin kesin olarak valide edilebildiği, konusunda uzman bir laboratuvarda yapılmalıdır. Tayin performansı ve yorumlama ile ilgili tam talimatlar için valide edilmiş HER2 test tayinlerine ilişkin kullanma talimatlarına bakınız.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Erken evre ve metastatik meme kanserinde PHESGORO doz önerileri için Tablo 1'e bakınız.

Tablo 1: PHESGORO önerilen pozoloji ve uygulama şekli

	Doz (vücut ağırlığından bağımsız olarak)	Subkütan enjeksiyonun yaklaşık süresi	Gözlem süresi [a,b]
Yükleme dozu	1200 mg pertuzumab/ 600 mg trastuzumab	8 dakika	30 dakika
İdame dozu (her 3 haftada bir)	**600 mg pertuzumab/ 600 mg trastuzumab**	**5 dakika**	**15 dakika**

[a]Hastalar enjeksiyonla ilişkili reaksiyonlar ve aşırı duyarlılık reaksiyonları bakımından gözlenmelidir

[b]Gözlem periyodu PHESGORO uygulamasını takiben başlamalı ve sonraki herhangi bir kemoterapi uygulamasından önce tamamlanmış olmalıdır

Taksan alan hastalarda, PHESGORO taksandan önce uygulanmalıdır.

PHESGORO ile birlikte uygulandığında, dosetaksel için önerilen başlangıç dozu 75 mg/m^2'dir; seçilen rejime ve başlangıç dozunun iyi tolere edilmesine göre, takip eden sikluslarda dosetaksel dozu 100 mg/m^2 değerine yükseltilir. Alternatif olarak, yine seçilen rejime bağlı olarak, dosetaksel başlangıçtan itibaren 3 haftada bir 100 mg/m^2 verilebilir. Karboplatin bazlı bir rejim uygulanıyorsa, rejim süresince dosetaksel için önerilen doz 75 mg/m^2'dir (doz artışı yok).

Antrasiklin bazlı rejim alan hastalarda, PHESGORO antrasiklin rejiminin tamamının tamamlanmasını takiben uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Metastatik meme kanseri (mMK):

Metastatik meme kanserinde PHESGORO dosetaksel ile kombinasyon halinde uygulanmalıdır. PHESGORO ile tedaviye hastalık progresyonu veya yönetilemez toksisite görülene dek, dosetaksel tedavisi kesilse dahi devam edilebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Erken evre meme kanseri (eMK)

Neoadjuvan tedavide, PHESGORO dosetaksel ile birlikte, erken evre meme kanseri için tam tedavi rejiminin bir parçası olarak 3 ile 4 siklus kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Geciktirilen veya atlanan dozlar:

Eğer iki ardışık infüzyon arasındaki süre:

- 6 haftadan daha kısa ise, idame dozu olan PHESGORO 600 mg/600 mg mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır. Daha sonra, planlanmış olan 3 haftada bir uygulama ile devam edilmelidir.
- 6 hafta veya daha uzun ise, yükleme dozu PHESGORO 1200 mg/600 mg tekrar uygulanmalı ve ardından 3 haftada bir PHESGORO 600 mg/600 mg idame dozu uygulanmalıdır.

Doz değişikliği:
PHESGORO için doz azaltımı önerilmez. Hekimin takdirine bağlı olarak PHESGORO ile tedavisinin sonlandırılması gerekli olabilir.

Hastalar, kemoterapi ile indüklenen geri dönüşümlü miyelosüpresyon periyotları süresince tedaviye devam edebilirler ancak bu zaman zarfında bu hastalar nötropeni komplikasyonları açısından dikkatli bir şekilde gözlenmelidir.

Dosetaksel ve diğer kemoterapilere ilişkin doz değişiklikleri için ilgili kısa ürün bilgisine bakınız.

İntravenöz pertuzumab ve trastuzumab uygulamasından PHESGORO'ya geçiş:

- Alınan son intravenöz pertuzumab ve trastuzumab dozundan itibaren 6 haftadan az süre geçmiş olan hastalara, PHESGORO 600 mg/600 mg idame dozu olarak uygulanmalı ve sonraki uygulamalar için her 3 haftada bir tekrarlanmaldır.
- Alınan son intravenöz pertuzumab ve trastuzumab dozundan itibaren 6 hafta veya daha fazla süre geçmiş hastalara, PHESGORO 1200 mg/600 mg yükleme dozu olarak uygulanmalı ve takiben idame dozu PHESGORO 600 mg/600 mg sonraki uygulamalar için her 3 haftada bir tekrarlanmaldır.

Sol ventrikül disfonksiyonu:
Konjestif kalp yetmezliğini düşündüren bulgu ve belirtilerin olması durumunda, PHESGORO kullanımı en az 3 hafta süreyle durdurulmalıdır. Semptomatik kalp yetmezliğinin doğrulanması durumunda PHESGORO tedavisi sonlandırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4.).

Metastatik meme kanserli hastalar:

Hastaların tedavi öncesi sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) ≥%50 olmalıdır. Aşağıdaki durumlarda PHESGORO kullanımı en az 3 hafta süreyle durdurulmalıdır:

- SVEF'in %40'ın altına düşmesi
- Tedavi öncesi değerlerin ≥%10 puan düşmesiyle ilişkili olarak SVEF'in %40-%45 aralığında olması.

SVEF, >%45 durumuna geri dönerse veya %40-45 aralığına ulaşırsa ve bununla bağlantılı olarak tedavi öncesi değeri ile fark <%10 puan olursa PHESGORO kullanımına yeniden başlanabilir.

Erken evre meme kanserli hastalar:

Hastaların tedavi öncesi SVEF değeri ≥%55 (eğer antrasiklin içerikli kemoterapi verilmişse, bu tedavi tamamlandıktan sonra SVEF ≥%50) olmalıdır.

Tedavi öncesi değerlerinin ≥%10 puan düşmesiyle ilişkili olarak SVEF'in %50'nin altında olması durumunda PHESGORO kullanımına en az 3 hafta süreyle ara verilmelidir.

SVEF, ≥%50'ye geri dönerse veya tedavi öncesi değerleri ile fark <%10 puan olursa PHESGORO tedavisine yeniden başlanabilir.

Uygulama şekli:

PHESGORO yalnızca subkütan enjeksiyon olarak uygulanır. PHESGORO intravenöz uygulamaya uygun değildir.

Enjeksiyon bölgesi yalnızca sağ ya da sol uyluk arasında değiştirilmelidir. Yeni enjeksiyonlar bir önceki enjeksiyon bölgesinden en az 2,5 cm uzağa, sağlıklı deriye uygulanmalıdır ve hiçbir zaman deride kızarıklık, morarma, hassasiyet ya da sertleşme olan bölgelere uygulanmamalıdır. Doz, iki farklı enjektör ya da iki ayrı uygulama bölgesine bölüştürülmemelidir. PHESGORO tedavisi süresince, subkütan uygulama yoluyla kullanılan diğer tıbbi ürünler tercihen farklı bölgelere enjekte edilmelidir.

Yükleme dozu ve idame dozu sırasıyla 8 ve 5 dakikada uygulanmalıdır.

Enjeksiyonla ilişkili reaksiyonlar bakımından PHESGORO yükleme dozunun tamamlanmasından sonra 30 dakikalık ve idame dozunun tamamlanmasından sonra 15 dakikalık bir gözlem periyodu önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Enjeksiyonla ilişkili reaksiyonlar:
Hastada enjeksiyon ile ilişkili semptomlar görülmesi halinde enjeksiyon yavaşlatılabilir ya da enjeksiyona ara verilebilir (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8). Oksijen, beta agonistler, antihistaminikler, hızlı intravenöz sıvılar ve antipiretikleri içeren tedaviler de sistemik semptomları hafifletmeye yardımcı olabilir.

Hipersensitivite reaksiyonları/Anafilaksi:
Enjeksiyon, hastanın Ulusal Kanser Enstitüsü - Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri (NCI-CTCAE) Derece 4 reaksiyonu (anafilaksi), bronkospazm veya akut solunum sıkıntısı sendromu yaşaması durumunda derhal ve kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:
Hafif ya da orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda PHESGORO doz ayarlaması gerekli görülmemiştir. Mevcut farmakokinetik verilerin sınırlı olması nedeniyle şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar için doz önerileri yapılamamaktadır (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:
PHESGORO güvenliliği ve etkililiği karaciğer yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda PHESGORO dozunun ayarlanması gerekliliği olası değildir. Spesifik doz ayarlaması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Geriyatrik popülasyon:
65 yaş altı hastalar ile 65 yaş ve üzeri hastalar arasında, PHESGORO'nun etkililiği açısından genel bir farklılık gözlenmemiştir. 65 yaş ve üzeri yaştaki hastalarda doz ayarlaması gerekli görülmemiştir. 75 yaş üzeri hastalara ilişkin veriler sınırlıdır.

Geriyatrik hastalarda güvenlilik değerlendirmesi için Bölüm 4.8'e bakınız.

Pediyatrik popülasyon:
Çocuklarda ve 18 yaşından küçük adolesanlarda PHESGORO güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Meme kanseri endikasyonu için PHESGORO'nun pediyatrik popülasyonda kullanımı mevcut değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Pertuzumaba, trastuzumaba veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sol ventrikül disfonksiyonu (konjestif kalp yetmezliği dahil):

Pertuzumab ve trastuzumab dahil olmak üzere, HER2 aktivitesini bloke eden tıbbi ürünlerle ilgili olarak SVEF'de düşüş bildirilmiştir. Semptomatik sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu (SVD [konjestif kalp yetmezliği]) insidansı, pertuzumabın trastuzumab ve kemoterapi ile birlikte kullanıldığı hastalarda, trastuzumab ve kemoterapi ile tedavi edilen hastalara göre daha yüksektir. Trastuzumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde intravenöz pertuzumab ile çalışmalara göre, daha önce antrasiklin veya göğüs bölgesine radyoterapi uygulanmış hastalarda SVEF düşüşü riski daha yüksek olabilir.

Ciddi kardiyak hastalığı ya da tıbbi rahatsızlık öyküsü bulunan, ventriküler disritmi öyküsü ya da ventriküler disritmi bakımından risk faktörleri mevcut olan hastalar PHESGORO ile (neo-) adjuvan erken evre meme kanseri pivot çalışması olan FEDERICA çalışmasına dahil edilmemiştir.

PHESGORO, erken evre meme kanseri için tedavi öncesi SVEF değeri <%55 (eMK) ya da metastatik meme kanseri için tedavi öncesi SVEF değeri <%50 (mMK) olan; geçmiş konjestif kalp yetmezliği (KKY) hikayesi olan; kontrol edilemeyen hipertansiyon, yakın tarihli miyokard enfarktüsü, tedavi gerektiren ciddi kardiyak aritmi gibi sol ventrikül fonksiyonunu etkileyebilecek rahatsızlıklar veya önceden >360 mg/m^2 doksorubisin veya eş değeri kümülatif antrasiklin maruziyeti olan hastalarda incelenmemiştir. Buna ek olarak, trastuzumab ve kemoterapi ile kombine olarak uygulanan pertuzumab, önceki trastuzumab adjuvan tedavisi sırasında SVEF'in %50 'nin altına düştüğü hastalarda incelenmemiştir.

SVEF düzeyinin normal limitler dahilinde olduğundan emin olmak için, SVEF düzeyi, PHESGORO kullanımına başlamadan önce ve tedavi sırasında düzenli aralıklarla (örneğin, adjuvan ve metastatik koşullarda her 12 haftada bir kez ve neodjuvan tedavide 1 kez) değerlendirilir. SVEF Bölüm 4.2'de belirtildiği gibi düşerse ve iyileşmezse ya da sonraki değerlendirmelerde daha fazla düşerse, söz konusu hasta için faydalar risklerden ağır basmadığı takdirde PHESGORO tedavisinin kesilmesi kesinlikle düşünülmelidir.

PHESGORO bir antrasiklin ile birlikte kullanılmadan önce her hastada kardiyak risk dikkatle düşünülmeli ve söz konusu hastanın medikal ihtiyacı karşısında dengelenmelidir. HER2-hedefli ajanlar ve antrasiklinlerin farmakolojik etkilerine dayanılarak, PHESGORO ve antrasiklinlerin eş zamanlı kullanımında bu ajanların ardışık kullanımına göre kardiyak riskte bir artış beklenebilir.

PHESGORO'nun ardışık kullanımı (bir taksan ile kombinasyon halinde), FEDERICA çalışmasında iki adet antrasiklin bazlı rejimin doksorubisin bileşenini takiben değerlendirilmiştir, intravenöz pertuzumabın (trastuzumab ve bir taksan ile kombinasyon halinde) ardışık kullanımı ise, APHINITY ve BERENICE çalışmalarında pek çok antrasiklin bazlı rejimin epirubisin ve doksorubisin bileşenlerini takiben değerlendirilmiştir. Intravenöz pertuzumabın, trastuzumab ve bir antrasiklin ile eş zamanlı kullanımı ile ilgili sınırlı güvenlilik verisi bulunmaktadır. TRYPHAENA çalışmasında trastuzumab ile kombinasyon halinde intravenöz pertuzumab, FEC

rejiminin (5-florourasil, epirubisin, siklofosfamid) bir parçası olarak epirubisin ile eş zamanlı verilmiştir.(bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1). Sadece önceden kemoterapi almamış hastalar tedavi edilmiş ve bu hastalar düşük kümülatif dozlarda epirubisin (300 mg/m^2'ye kadar) almışlardır. Bu çalışmadaki kardiyak güvenlilik, aynı rejimde ama pertuzumabın ardışık uygulandığı (FEC kemoterapi ardından) hastalarda gözlemlenen ile benzerdir.

Enjeksiyonla ilişkili reaksiyonlar:
PHESGORO enjeksiyonla ilişkili reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Enjeksiyonla ilişkili reaksiyonlar, PHESGORO uygulamasından sonraki 24 saat içerisinde muhtemelen sitokin salınımına bağlı olarak ortaya çıkan ateş, üşüme-titreme, baş ağrısı gibi herhangi bir sistemik reaksiyon şeklinde tanımlanmaktadır. PHESGORO'nun yükleme dozunun uygulanması sırasında ve sonrasında 30 dakika süreyle ve idame dozunun uygulanması sırasında ve sonrasında 15 dakika süreyle hastanın yakından izlenmesi tavsiye edilir. Belirgin bir enjeksiyonla ilgili reaksiyonun ortaya çıkması halinde, enjeksiyon yavaşlatılmalı veya enjeksiyona ara verilmeli ve uygun tıbbi tedaviler uygulanmalıdır. Belirti ve bulgular tamamen ortadan kalkana kadar hastalar dikkatle izlenmeli ve değerlendirilmelidir. Şiddetli enjeksiyonla ilişkili reaksiyonlar yaşayan hastalarda tedavinin kalıcı olarak sonlandırılması düşünülmelidir. Bu klinik değerlendirme önceki reaksiyonun ciddiyetine ve advers reaksiyon nedeniyle uygulanmış olan tedaviye verilen yanıta göre gerçekleştirilmelidir (bkz. Bölüm 4.2). PHESGORO ile enjeksiyonla ilişkili reaksiyonlardan kaynaklanan ölümle sonuçlanan vakalar gözlenmemiş olsa da, intravenöz trastuzumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde intravenöz pertuzumab ile ölümle sonuçlanabilen infüzyonla ilişkili reaksiyonlar ilişkilendirilmiş olduğundan dikkatli olunmalıdır.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları/anafilaksi:
Hastalar, aşırı duyarlılık reaksiyonları açısından yakından izlenmelidir. Trastuzumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde uygulanan pertuzumab ile anafilaksi ve ölümle sonuçlanan vakalar dahil şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Anafilaktik reaksiyonların çoğunluğu pertuzumab ve trastuzumab kemoterapi ile kombinasyon halinde uygulandığında, tedavinin ilk 6-8. siklusu içerisinde ortaya çıkmıştır. Bu tür reaksiyonları tedavi edecek tıbbi ürünlerin yanı sıra acil durum ekipmanları da derhal kullanılmak üzere hazır bulundurulmalıdır. Ulusal Kanser Enstitüsü - Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri (NCI-CTCAE) Derece 4 aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaksi), bronkospazm veya akut solunum güçlüğü sendromu oluşması durumunda PHESGORO tedavisi kalıcı olarak sonlandırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). PHESGORO, pertuzumaba, trastuzumaba ya da bileşimindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Febril nötropeni:

Bir taksan ile kombinasyon halinde uygulanan PHESGORO ile tedavi edilen hastalar febril nötropeni bakımından artmış risk altındadırlar.

Trastuzumab ve dosetaksel ile kombinasyon halinde uygulanan intravenöz pertuzumab ile tedavi edilen hastalar, özellikle tedavinin ilk 3 siklusu süresince, plasebo, trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen hastalara oranla daha fazla febril nötropeni riski altındadır (bkz. Bölüm 4.8). Metastatik meme kanserinde CLEOPATRA

çalışmasında, en düşük nötrofil sayıları pertuzumab ile tedavi edilen ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda benzer olmuştur. Pertuzumab ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek febril nötropeni insidansı bu hastalardaki daha yüksek mukozit ve diyare insidansıyla ilişkilendirilmiştir. Semptomatik mukozit ve diyare tedavisi düşünülmelidir. Dosetaksel uygulamasının kesilmesinin ardından febril nötropeni vakası bildirilmemiştir.

Diyare:
PHESGORO şiddetli diyareye sebep olabilir. Diyare en sık taksan tedavisi ile eş zamanlı uygulamada görülür. Genç hastalar (<65) ile karşılaştırıldığında yaşlı hastalarda (≥65) diyare riski daha yüksektir. Diyare standart uygulama ve kılavuzlara göre tedavi edilmelidir. Özellikle yaşlı hastalarda ve şiddetli veya uzun süredir devam eden diyare durumunda loperamid ile erken müdahale, sıvı ve elektrolit replasmanı düşünülmelidir. Hastanın durumunda bir düzelme olmaması halinde PHESGORO tedavisine ara verilmesi düşünülmelidir. Diyare kontrol altına alındığında PHESGORO tedavisine devam edilebilir.

Pulmoner olaylar:
Pazarlama sonrası dönemde trastuzumab kullanımı ile şiddetli pulmoner olaylar bildirilmiştir. Bu olaylar zaman zaman ölümle sonuçlanmıştır. Buna ek olarak; akciğer infiltratları, akut solunum güçlüğü sendromu, pnömoni, pnömonit, plevral efüzyon, solunum güçlüğü, akut pulmoner ödem ve solunum yetmezliğini de içeren interstisyel akciğer hastalığı vakaları bildirilmiştir. İnterstisyel akciğer hastalığı ile ilişkili risk faktörleri, taksanlar, gemsitabin, vinorelbin ve radyasyon tedavisi gibi ilişkili olduğu bilinen diğer anti-neoplastik tedavilerle eş zamanlı veya geçmişte uygulanmış olan tedaviyi içerir. Bu olaylar infüzyonla ilişkili bir reaksiyonun bir parçası olarak veya geç başlangıçlı şekilde ortaya çıkabilir. İlerlemiş malignitenin ve komorbiditelerin komplikasyonları nedeniyle istirahat sırasında dispne şikayeti olan hastalar, pulmoner olaylar açısından artmış risk olabilirler. Bu nedenle bu hastalara PHESGORO tedavisi uygulanmamalıdır. Özellikle eş zamanlı olarak taksan tedavisi uygulanan hastalarda pnömonit bakımından dikkatli olunmalıdır.

Biyoteknolojik ürünlerin izlenebilirliği:
Biyoteknolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari adı ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

Yardımcı maddeler:
Bu tıbbi ürün, her bir doz başına 1 mmol'dan daha az sodyum (23 mg) içermektedir, yani esasen sodyum içermez.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Resmi bir ilaç etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir.

Pertuzumab
Metastatik meme kanserinde randomize, pivotal çalışma CLEOPATRA'da 37 hastada yapılan bir alt çalışmada, pertuzumab ve trastuzumab veya pertuzumab ve dosetaksel arasında farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir. Ayrıca, popülasyon farmakokinetiği analizinde, pertuzumab ve trastuzumab arasında veya pertuzumab ve dosetaksel arasında ilaç-ilaç etkileşimine dair bir kanıt ortaya konmamıştır. İlaç-ilaç etkileşiminin

olmadığı, NEOSPHERE ve APHINITY çalışmalarından elde edilen farmakokinetik verileri ile doğrulanmıştır.

Pertuzumabın birlikte uygulandığı sitotoksik ajanlar; dosetaksel, paklitaksel, gemsitabin, erlotinib, karboplatin ve kapesitabin farmakokinetikleri üzerindeki etkileri beş çalışmada değerlendirilmiştir. Pertuzumab ile bu ajanların herhangi biri arasında herhangi bir farmakokinetik etkileşim kanıtı bulunmamıştır. Bu çalışmalardaki pertuzumabın farmakokinetiği tek ajanlı çalışmalarda gözlenenlerle benzerdir.

Trastuzumab
Resmi bir ilaç etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir. Trastuzumab ile klinik araştırmalarda eş zamanlı kullanılan tıbbi ürünler arasında klinik açıdan anlamlı bir etkileşim gözlenmemiştir.

Trastuzumabın diğer antineoplastik ajanların farmakokinetiği üzerindeki etkisi

HER2-pozitif metastatik meme kanserli kadınlarda yapılan BO15935 ve M77004 çalışmalarından elde edilen farmakokinetik veriler, paklitaksel ve doksorubisine (ve bunların majör metabolitleri 6-α hidroksilpaklitaksel, POH ve doksorubisinol, DOL) maruziyetin trastuzumab varlığında (8 mg/kg vücut ağırlığı veya 4 mg/kg vücut ağırlığı intravenöz yükleme dozunun ardından sırasıyla 6 mg/kg vücut ağırlığı 3 haftada 1 kez intravenöz veya 2 mg/kg vücut ağırlığı haftada 1 kez intravenöz) değişmediğini göstermektedir. Bununla birlikte, trastuzumab bir doksorubisin metabolitine (7-deoksi-13 dihidro-doksorubisinon, D7D) olan toplam maruziyeti arttırabilir. D7D'nin biyoaktivitesi ve bu metabolitin düzeyindeki artışın klinik etkisi net değildir.

HER2-pozitif metastatik meme kanserli Japon kadınlarda, trastuzumab (4 mg/kg vücut ağırlığı intravenöz yükleme dozu ve haftada bir 2 mg/kg vücut ağırlığı intravenöz) ve dosetakselin (60 mg/m^2 intravenöz) araştırıldığı tek kollu bir çalışma olan JP16003 çalışması, trastuzumabın dosataksel ile eş zamanlı uygulamasının dosetakselin tek doz farmakokinetiği üzerinde etkisi olmadığını göstermiştir. JP19959 çalışması BO18255 çalışmasının (ToGA) alt çalışması olup, ileri evre gastrik kanserli kadın ve erkek Japon hastalarda, trastuzumab ile birlikte veya trastuzumab olmaksızın kullanılan kapesitabin ve sisplatinin farmakokinetiğinin araştırılmasına yönelik bir alt çalışmadır. Bu alt çalışmadan elde edilen veriler, kapesitabinin biyoaktif metabolitlerine (örn. 5-FU) maruziyetin, sisplatin veya sisplatin artı trastuzumab ile eş zamanlı kullanımından etkilenmediğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte kapesitabinin kendisi, trastuzumab ile kombine edildiğinde daha yüksek konsantrasyonlarda izlenmiş ve daha uzun bir yarı ömür sergilemiştir. Veriler aynı zamanda sisplatin farmakokinetiğinin eş zamanlı kapesitabin uygulamasından ya da kapesitabin artı trastuzumab kullanımından etkilenmediğini göstermektedir.

Metastatik ya da lokal ileri opere edilemeyen HER2-pozitif kanserli hastalarda gerçekleştirilen H4613g/GO01305 çalışmasından elde edilen farmakokinetik verileri trastuzumabın karboplatinin farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olmadığına işaret etmiştir.

Antineoplastik ajanların trastuzumabın farmakokinetiği üzerindeki etkisi

Trastuzumab monoterapisinden (4 mg/kg vücut ağırlığı yükleme/2 mg/kg vücut ağırlığı haftada 1 kez intravenöz) sonraki simüle serum trastuzumab konsantrasyonları ve HER2 pozitif metastatik meme kanserli Japon kadınlarda (çalışma JP16003) gözlenen serum konsantrasyonları karşılaştırıldığında, eş zamanlı dosetaksel uygulamasının, trastuzumab farmakokinetiği üzerinde bir farmakokinetik etkisi olduğuna ilişkin hiçbir kanıta rastlanmamıştır. HER2 pozitif metastatik meme kanseri olan kadınlarda, hastaların trastuzumab ve paklitakselin tedavide eş zamanlı kullanıldığı iki Faz II çalışmanın (BO15935 ve M77004) ve bir Faz III çalışmanın (H0648g) farmakokinetik sonuçlarının, trastuzumabın monoterapi olarak uygulandığı iki Faz II çalışma (W016229 ve MO16982) ile karşılaştırılması, çalışmalarda bireysel ve ortalama trastuzumab dip serum konsantrasyonlarının kendi içinde ve çalışmalar arasında farklılık gösterdiğini ancak paklitakselin eş zamanlı uygulamasının trastuzumabın farmakokinetiği üzerinde net bir etkisi olmadığını göstermektedir.

HER2-pozitif metastatik meme kanserli kadınların eş zamanlı trastuzumab, paklitaksel ve doksorubisin ile eş zamanlı tedavi edildiği M77004 çalışmasından elde edilen trastuzumab farmakokinetik verileri ile trastuzumabın monoterapi olarak uygulandığı çalışmaya (H0649g) veya antrasiklin artı siklofosfamid veya paklitaksel ile kombinasyon halinde uygulandığı çalışmaya (H0648g çalışması) ait farmakokinetik verilerinin karşılaştırılması sonucunda doksorubisin ve paklitakselin trastuzumabın farmakokinetiği üzerinde herhangi bir etkiye sahip olmadığı gösterilmiştir.
H4613g/GO01305 çalışmasından elde edilen farmakokinetik veriler karboplatinin trastuzumab farmakokinetiği üzerinde etkisi olmadığına işaret etmiştir.

Eş zamanlı anastrozol uygulamasının trastuzumab farmakokinetiğini etkilediği düşünülmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar PHESGORO tedavisi alırken ve son alınan PHESGORO dozundan sonra 7 ay süreyle etkili bir doğum koruma yöntemi kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar pertuzumab ile üreme toksisitesi ortaya koymuştur. Pertuzumabın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yalnızca sınırlı miktarda veri bulunmaktadır.

Hayvan çalışmalarına göre trastuzumabın üreme kapasitesini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir (bkz. Bölüm 5.3). Bununla birlikte, pazarlama sonrası deneyimlerde, trastuzumab kullanan gebe kadınlarda bazıları ölümle sonuçlanan fetüs pulmoner hipoplazisine yol açan, oligohidramniyoz ile ilişkili fetal renal gelişim geriliği ve/veya fonksiyon bozukluğu vakaları bildirilmiştir.

Bu hayvan çalışmaları ve pazarlama sonrası verilerine dayanılarak, annede elde edilecek olan olası fayda fetüs üzerindeki olası risklere kıyasla daha ağır basmadığı sürece gebelik süresince PHESGORO tedavisinden kaçınılmalıdır. Gebe kalan kadınlar fetüse gelebilecek olası zarar konusunda uyarılmalıdır. Gebe bir kadına PHESGORO tedavisi uygulandıysa veya bir hasta PHESGORO tedavisi almakta iken ya da son alınan PHESGORO dozundan sonraki 7 ay içerisinde gebe kalırsa multidisipliner bir ekip tarafından yakın izlem önerilir.

Laktasyon dönemi

İnsan IgG'si insan sütüne salgılandığından ve absorpsiyon ile bebeğe zarar potansiyeli bilinmediğinden kadınlar PHESGORO tedavisi süresince ve son dozu takiben en az 7 ay süreyle bebeklerini emzirmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Pertuzumab
Pertuzumabın etkisini değerlendirmek amacıyla hayvanlarda spesifik fertilite çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. Sinomolgus maymunlarında en fazla altı ay süresince uygulanan pertuzumab ile tekrarlayan doz toksisite çalışmalarında erkek ve dişi üreme organları üzerinde herhangi bir advers etki gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Trastuzumab
Sinomolgus maymunlarında trastuzumab ile yürütülen üreme çalışmalarında dişi sinomolgus maymunlarında fertilitede bozulmaya ilişkin herhangi bir kanıt elde edilmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PHESGORO, araç ve makine kullanma kapasitesi üzerinde düşük bir etki göstermektedir (bkz. Bölüm 4.8). Enjeksiyon ile ilişkili reaksiyon ya da baş dönmesi görülen hastalara, semptomlar hafifleyinceye kadar, araç ya da makine kullanmamaları tavsiye edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

PHESGORO ya da trastuzumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde intravenöz pertuzumab ile tedavi edilen hastalarda en yaygın olarak bildirilen advers ilaç reaksiyonları (AİR'ler) (≥ %30), alopesi, diyare, bulantı, anemi, asteni ve artralji olmuştur.

PHESGORO veya trastuzumab ile kombinasyon halinde intravenöz pertuzumab ile tedavi edilen hastalarda bildirilen en yaygın ciddi advers olaylar (CAO) (≥%1); febril nötropeni, kalp yetmezliği, pireksi, nötropeni, nötropenik sepsis, nötrofil sayısında azalma ve pnömoni olmuştur.

PHESGORO'nun güvenlilik profili, ilave bir AİR olarak gözlenen enjeksiyon bölgesi reaksiyonu haricinde (%15,3'e kıyasla %0,4), trastuzumab ile kombinasyon halinde uygulanan intravenöz pertuzumabın bilinen güvenlilik profili ile uyumludur.

FEDERICA pivotal çalışmasında, CAO'lar PHESGORO tedavi kolu ile, trastuzumab ile kombinasyon halinde intravenöz pertuzumab tedavi kolu arasında eşit olarak dağılmıştır. Belirtilen advers ilaç reaksiyonları trastuzumab ile kombinasyon halinde intravenöz pertuzumab ile karşılaştırıldığında PHESGORO ile daha yüksek sıklıkta (≥ %5) bildirilmiştir: Alopesi %79'a karşı %73, miyalji %27'ye karşı %20,6 ve dispne %12,1'e karşı %6.

Tablo haline getirilmiş advers reaksiyonlar listesi

Trastuzumab ile kombinasyon halinde uygulanan pertuzumabın güvenliliği, 3834 HER2-pozitif meme kanserli hastada CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY ve FEDERICA pivotal çalışmalarında değerlendirilmiştir. Genellikle çalışmalar arasında tutarlı olmasına karşın, en yaygın olarak görülen advers ilaç reaksiyonlarıAİR'ler ve insidansı trastuzumab ile kombinasyon halinde pertuzumabın antineoplastik ajanlarla birlikte ya da bu ajanlar olmaksızın uygulanmış olmasına göre değişiklik göstermiştir.

Tablo 2'de, ilk sütunda pertuzumabın trastuzumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde kullanımı ile ilişkili olarak aşağıda belirtilen pivot klinik çalışmalarda (n = 3834) ve pazarlama sonrası dönemde bildirilen AİR'leri göstermektedir. Pertuzumab, trastuzumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde uygulandığından, bir advers reaksiyon ile belirli bir tıbbi ürün arasında nedensellik ilişkisinin kurulması zordur. Son iki sütun, PHESGORO'nun kemoterapi ajanıyla birlikte ve monoterapi olarak uygulandığında, FEDERICA çalışmasının (n=243) PHESGORO kolunda bildirilen AİR'leri detaylandırmaktadır.

- CLEOPATRA (n=453) çalışmasında pertuzumab, trastuzumab ve dosetaksel ile birlikte metastatik meme kanserli hastalara verilmiştir.
- NEOSPHERE (n=309) ve TRYPHAENA (n=218) çalışmalarında neoadjuvan pertuzumab, lokal ileri, inflamatuvar ya da erken evre meme kanseri hastalara trastuzumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde verilmiştir.

- APHINITY (n=2364) çalışmasında pertuzumab, trastuzumab ve antrasiklin bazlı ya da antrasiklin bazlı olmayan, taksan içeren kemoterapi ile kombinasyon halinde erken evre meme kanseri hastalarına adjuvan olarak verilmiştir.
- FEDERICA çalışmasında PHESGORO (n= 243) veya intravenöz pertuzumab ve trastuzumab (n= 247) ilk olarak kemoterapi ile kombinasyon halinde (neoadjuvan) ve ardından monoterapi olarak (adjuvan) erken evre meme kanserli hastalara verilmiştir.

İstenmeyen etkiler MedDRA sistem organ sınıfına (SOS) ve sıklık kategorilerine göre listelenmiştir:
Çok yaygın (≥1/10)
Yaygın (≥1/100 ila <1/10)
Yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100)
Seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000)
Çok seyrek (<1/10.000)
Bilinmiyor (mevcut verilerden tahmin edilememektedir)

Her bir frekans grubu ve SOS dahilinde, advers ilaç reaksiyonları (AİR) azalan şiddet sırasına göre sunulmaktadır.

Tablo 2: Pivotal klinik çalışmalarda^,^^ ve pazarlama sonrası dönemde† pertuzumab ve trastuzumab ile tedavi edilen hastalarda görülen AİR'lerin özeti

	N = 3834^	N = 243^^	
	pertuzumab+trastuzumab	Kemoterapi ile PHESGORO	PHESGORO monoterapi
AİR (MedDRA Tercih Edilen Terim) Sistem Organ Sınıfı	Sıklık Kategorisi	Sıklık Kategorisi	Sıklık Kategorisi
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları			
Nötropeni	Çok yaygın	Çok yaygın	Yaygın
Anemi	Çok yaygın	Çok yaygın	Yaygın
Febril nötropeni*	Çok yaygın	Yaygın	Bilinmiyor
Lökopeni	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın
Kardiyak bozukluklar			
Sol ventrikül disfonksiyonu**	Yaygın	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Kalp yetmezliği**	Yaygın	Yaygın olmayan	Yaygın
Göz bozuklukları			
Lakrimasyon artışı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan
Gastrointestinal bozukluklar			
Diyare	Çok yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Bulantı	Çok yaygın	Çok yaygın	Yaygın
Kusma	Çok yaygın	Çok yaygın	Yaygın
Stomatit	Çok yaygın	Çok yaygın	Yaygın
Konstipasyon	Çok yaygın	Çok yaygın	Yaygın

Dispepsi	Çok yaygın	Çok yaygın	Yaygın
Abdominal ağrı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesi ile ilgili durumlar			
Yorgunluk	Çok yaygın	Çok yaygın	Yaygın
Mukozal enflamasyon	Çok yaygın	Çok yaygın	Yaygın olmayan
Asteni	Çok yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Pireksi	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın
Periferal ödem	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın
Enjeksiyon bölgesinde reaksiyon°°°	Çok yaygın	Yaygın	Çok yaygın
İmmün sistem bozuklukları			
Aşırı duyarlılık*°	Yaygın	Yaygın olmayan	Bilinmiyor
İlaç aşırı duyarlılığı*°	Yaygın	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Anafilaktik reaksiyon*°	Yaygın olmayan	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Sitokin sakınım sendromu°	Seyrek	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar			
Nazofarenjit	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın
Üst solunum yolu enfeksiyonu	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Paronisi	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Metabolizma ve beslenme bozuklukları			
İştahta azalma	Çok yaygın	Çok yaygın	Yaygın
Tümör lizis sendromu†	Seyrek	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Kas, iskelet ve bağ doku bozuklukları			
Artralji	Çok yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Miyalji	Çok yaygın	Çok yaygın	Yaygın
Ekstremitelerde ağrı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın
Sinir sistemi bozuklukları			
Disguzi	Çok yaygın	Çok yaygın	Yaygın
Baş ağrısı	Çok yaygın	Çok yaygın	Yaygın
Periferal duyusal nöropati	Çok yaygın	Çok yaygın	Yaygın
Periferal nöropati	Çok yaygın	Çok yaygın	Yaygın
Baş dönmesi	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın
Parestezi	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın
Psikiyatrik bozukluklar			
İnsomnia	Çok yaygın	Çok yaygın	Yaygın
Solunum, göğüs ve medistinal bozukluklar			
Burun kanaması	Çok yaygın	Çok yaygın	Yaygın
Öksürük	Çok yaygın	Çok yaygın	Yaygın
Dispne	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın
İnterstisyel	Yaygın olmayan	Bilinmiyor	Bilinmiyor

akciğer bozukluğu°°			
Deri ve deri altı doku bozuklukları			
Alopesi	Çok yaygın	Çok yaygın	Yaygın olmayan
Döküntü	Çok yaygın	Çok yaygın	Yaygın
Kuru cilt	Çok yaygın	Çok yaygın	Yaygın
Tırnak bozuklukları	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın
Kaşıntı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın
Vasküler bozukluklar			
Sıcak basması	Çok yaygın	Yaygın	Çok yaygın

^ CLEOPATRA'nın tüm tedavi periyodundan (veri kesim tarihi 11 Şubat 2014; pertuzumab medyan siklus sayısı 24'tür), NEOSPHERE'in neoadjuvan tedavi periyodundan (tüm tedavi kollarında pertuzumab medyan siklus sayısı 4'tür), ve TRYPHAENA'nın neoadjuvan tedavi periyodundan (tedavi kolları arasında medyan siklus sayısı 3-6'dır), APHINITY'nin tedavi periyodundan (pertuzumab medyan siklus sayısı 18'dir) ve FEDERICA'nın tüm tedavi periyodundan (PHESGORO'nun medyan siklus sayısı 18'dir) elde edilen veri havuzunu göstermektedir.

^^ FEDERICA'nın tüm tedavi periyodundan (PHESGORO'nun medyan siklus sayısı 18'dir) elde edilen PHESGORO verilerini göstermektedir.

* Ölümle sonuçlanan advers ilaç reaksiyonları raporlanmıştır.

** 5 çalışma boyunca genel tedavi süresi için (CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY, FEDERICA). Sol ventriküler disfonksiyonu ve konjestif kalp yetmezliği tekli çalışmalarda kayıtlı olan MedDRA Önerilen Terimlerini yansıtmaktadır.

° Anafilaktik reaksiyon ve enjeksiyon/infüzyonla ilgili reaksiyonların tıbbi kavramlarında en sık bildirilen terimler, Seçili advers reaksiyonların açıklaması bölümünde daha ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

°° FEDERICA çalışmasında interstisyel akciğer hastalığı olayları bildirilmemiştir, ancak bu olaylar trastuzumab ile gözlemlenmiştir.

°°° Sadece PHESGORO ile gözlemlenmiştir (subkutan uygulama ile ilgili). Adjuvan fazındaki daha yüksek sıklık, PHESGORO'nun monoterapi olarak uygulandığı daha uzun tedavi süresi ile ilişkilidir.

† İntravenöz pertuzumab ve trastuzumab için pazarlama sonrası dönemde bildirilen AİR'ler

Seçilmiş advers reaksiyonlar hakkında açıklama

Sol ventrikül disfonksiyonu (SVD)

Kemoterapi ile kombine PHESGORO

Pivotal FEDERICA çalışmasında, SVEF'nin başlangıca kıyasla en az %10 puanlık azalma ile %50'nin altına düşüşü ile birlikte semptomatik kalp yetmezliği (NYHA sınıf III veya IV) insidansı, PHESGORO ile tedavi edilen hastalarda %0,4 iken, neoadjuvan fazda (kemoterapi ile birlikte kullanım sırasında) intravenöz pertuzumab ve trastuzumab ile tedavi edilen hastalarda %0 olmuştur. Semptomatik kalp yetmezliği yaşayan hastalar arasından PHESGORO ile tedavi edilen hastaların hiçbiri veri kesim tarihi itibariyle iyileşmemiştir ve bir hasta semptomatik kalp yetmezliği olayı nedeniyle PHESGORO tedavisini bırakmıştır. SVEF'nin başlangıca kıyasla en az %10 puanlık azalma ile

%50’nin altına düşüşü ile birlikte semptomatik kalp yetmezliği insidansı, adjuvan (PHESGORO tek başına uygulandığında) ve takip aşamalarında benzer olmuştur. Asemptomatik veya hafif semptomatik (NYHA sınıf II) SVEF'de başlangıca kıyasla en az %10 puanlık azalma ile %50'nin altına (ikincil SVEF ile teyit edilen) düşüşler PHESGORO ile tedavi edilen hastalarda raporlanmamıştır ve neoadjuvan fazda intravenöz pertuzumab ve trastuzumab ile tedavi edilen hastaların %0,4'ünde rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4). Adjuvan fazda her iki kolda da asemptomatik veya hafif semptomatik (NYHA sınıf II) SVEF'de başlangıçtan itibaren en az %10 puanlık ve %50'nin altına (ikincil SVEF ile doğrulanmış) düşüş bildirilmemiştir. Takip fazında, PHESGORO ile tedavi edilen hastaların %1,6'sında ve intravenöz pertuzumab ve trastuzumab ile tedavi edilen hastaların %3,6'sında bu tür kardiyak olay görülmüştür.

Trastuzumab ve kemoterapi ile kombine intravenöz pertuzumab

CLEOPATRA pivotal çalışmasında, plasebo uygulanan grupta çalışma tedavisi sırasında SVD insidansı pertuzumab uygulanan gruba göre daha yüksek olmuştur (sırasıyla %8,6 ve %6,6). Semptomatik SVD insidansı da pertuzumab uygulanan grupta daha düşük bulunmuştur (plasebo uygulanan grupta %1,8’e karşı pertuzumab uygulanan grupta %1,5) (bkz. Bölüm 4.4).

Hastaların neoadjuvan tedavi olarak 4 siklus pertuzumab aldıkları neoadjuvan NEOSPHERE çalışmasında, SVD insidansı (toplam tedavi süresi boyunca) trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen grup (%1,9) ile karşılaştırıldığında pertuzumab, trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen grupta (%7,5) daha yüksek olmuştur. Pertuzumab ve trastuzumab ile tedavi edilen grupta bir semptomatik SVD vakası ortaya çıkmıştır.

Neoadjuvan TRYPHAENA çalışmasında, SVD insidansı (toplam tedavi süresi boyunca) pertuzumab artı trastuzumab ve FEC (5-florourasil, epirubisin, siklofosfamid) ardından pertuzumab artı trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen grupta %8,3; FEC sonrasında pertuzumab artı trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen grupta %9,3; ve TCH (dosetaksel, karboplatin ve trastuzumab) ile kombinasyon halinde pertuzumab ile tedavi edilen grupta %6,6 bulunmuştur. Semptomatik SVD (konjestif kalp yetmezliği) insidansı, FEC sonrasında pertuzumab artı trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen grupta %1,3 olmuş (pertuzumab artı trastuzumab ve dosetaksel almadan önce FEC tedavisi sırasında semptomatik SVD yaşamış olan bir hasta bu değerin dışında tutulmuştur), TCH ile kombinasyon halinde pertuzumab ile tedavi edilen grupta yine %1,3 olarak bulunmuştur. Pertuzumab artı trastuzumab ve FEC ile tedavi edilen ve ardından pertuzumab artı trastuzumab ve dosetaksel uygulanan hiçbir hastada semptomatik SVD gözlenmemiştir.

BERENICE çalışmasının neoadjuvan periyodunda New York Kalp Derneği (NYHA) Sınıf III/IV semptomatik SVD (Ulusal Kanser Enstitüsü Yan Etkiler için Genel Terminoloji Kriterleri (NCI-CTCAE) v.4’e göre konjestif kalp yetmezliği) insidansı, yoğun doz doksorubisin ve siklofosfamid (AC) ardından pertuzumab artı trastuzumab ve paklitaksel ile tedavi edilen grupta %1,5 olmuştur ve FEC ve ardından trastuzumab ve dosetaksel ile kombinasyon halinde pertuzumab ile tedavi edilen hiçbir hasta (%0) semptomatik SVD yaşamamıştır. Asemptomatik SVD (NCI-CTCAE v.4’e göre ejeksiyon fraksiyonunda azalma) yoğun doz AC ardından pertuzumab artı

trastuzumab ve paklitaksel ile tedavi edilen grupta %7 ve FEC ardından pertuzumab artı trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen grupta %3,5 olmuştur.

APHINITY çalışmasında, başlangıç noktasından en az %10'luk azalma ile %50'nin altına bir SVEF düşüşüne sahip semptomatik kalp yetmezliği insidansı (NYHA Sınıf III ya da IV) < %1olmuştur (pertuzumab ile tedavi edilen hastaların %0,6'sına karşı plasebo ile tedavi edilen hastaların %0,3'ü). Semptomatik kalp yetmezliği yaşayan, pertuzumab tedavisi alan hastaların %46,7'si ve plasebo tedavisi almış hastaların %57,1'i veri kesiminde iyileşmiştir (2 ardışık SVEF ölçümünün %50'nin üzerinde olması şeklinde tanımlanan). Olayların çoğunluğu antrasiklin tedavisi alan hastalarda bildirilmiştir. Pertuzumab tedavisi almış hastaların %2,7'si ve plasebo tedavisi almış hastaların %2,8'inde başlangıç noktasından en az %10'luk azalma ile %50'nin altına asemptomatik veya hafif semptomatik (NYHA sınıf II) SVEF düşüşleri bildirilmiştir. Bu hastalardan, pertuzumab almış hastaların %79,7'si ve plasebo almış hastaların %80,6'sı veri kesiminde düzelmiştir.

Enjeksiyonla/infüzyonla ilişkili reaksiyonlar

Kemoterapi ile kombine PHESGORO

Pivotal FEDERICA çalışmasında, enjeksiyon/infüzyonla ilişkili reaksiyon, PHESGORO veya trastuzumab ile kombinasyon halinde uygulanan intravenöz pertuzumab sonrası 24 saat içerisinde bildirilen herhangi bir sistemik reaksiyon olarak tanımlanmıştır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Enjeksiyonla ilişkili reaksiyonlar PHESGORO tedavisi uygulanan hastaların %0,4'ünde ve infüzyonla ilişkili reaksiyonlar ise intravenöz pertuzumab ve trastuzumab ile neoadjuvan fazda tedavi edilen hastaların %10,7'sinde bildirilmiştir. PHESGORO ya da intravenöz pertuzumab ve trastuzumab ile görülen sistemik enjeksiyon/infüzyon ile ilişkili reaksiyonlar; üşüme-titreme, pireksi ve kusma olmuştur.

PHESGORO uygulamasından sonraki 24 saat içerisinde ortaya çıkan herhangi bir lokal reaksiyon şeklinde tanımlanan enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, PHESGORO tedavisi alan hastaların %6,9'unda bildirilmiş ve tamamı derece 1 ya da 2 olaylar şeklinde değerlendirilmiştir. PHESGORO ile görülen lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarının çoğu, ya enjeksiyon yerinde ağrı ya da enjeksiyon bölgesinde eritem olmuştur.

Trastuzumab ve kemoterapi ile kombine intravenöz *pertuzumab*

Pivotal çalışmalarda uygulama ile ilişkili reaksiyon, infüzyonla aynı günde ya da infüzyon sırasında meydana gelen aşırı duyarlılık, anafilaktik reaksiyon, akut infüzyon reaksiyonu veya sitokin salınım sendromu olarak bildirilen herhangi bir olay olarak tanımlanmıştır. CLEOPATRA pivotal çalışmasında, pertuzumab ile ilişkili reaksiyonların incelenmesine olanak tanımak için pertuzumab başlangıç dozu, trastuzumab ve dosetakselden bir gün önce verilmiştir. Yalnızca pertuzumab uygulanan ilk günde, infüzyonla ilişkili reaksiyonların genel sıklığı, plaseboyla tedavi uygulanan grup için %9,8 ve pertuzumab tedavisi uygulanan grupta %13,2 olup; infüzyonla ilişkili reaksiyonların büyük kısmı hafif veya orta şiddetlidir. Pertuzumab tedavisi uygulanan gruptaki en yaygın infüzyonla ilişkili reaksiyonlar (≥%1) pireksi, üşüme, yorgunluk, baş ağrısı, asteni, aşırı duyarlılık ve kusma olmuştur.

Tüm tıbbi ürünlerin aynı gün uygulandığı ikinci siklus sırasında, pertuzumab tedavisi uygulanan gruptaki en yaygın infüzyonla ilişkili reaksiyonlar (≥%1) bitkinlik, ilaca karşı aşırı duyarlılık, tat alma duyusunda bozukluk, aşırı duyarlılık, miyalji ve kusmadır (bkz. Bölüm 4.4).

Neoadjuvan ve adjuvan çalışmalarında, pertuzumab tüm sikluslarda diğer çalışma tedavileri ile aynı günde uygulanmıştır. İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar, (trastuzumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde) pertuzumab uygulamasının ilk gününde hastaların %18,6-%25'inde ortaya çıkmıştır. Olayların cinsi ve şiddeti CLEOPATRA çalışmasında gözlenenler ile uyumlu olmuş, reaksiyonların çoğunluğunun hafif ile orta şiddetli olduğu görülmüştür.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları/anafilaksi

Kemoterapi ile kombine PHESGORO

Pivotal FEDERICA çalışmasında, HER2 hedefe yönelik tedavi ile ilişkili aşırı duyarlılık/anafilaksi bildirilen olayların genel sıklığı PHESGORO tedavisi alan hastalarda %1,2 iken intravenöz pertuzumab ve trastuzumab ile tedavi edilen hastalarda %0,8 olmuştur ve bunların hiçbiri NCI-CTCAE (versiyon 4.0) derece 3-4 olarak değerlendirilmemiştir (bkz. Bölüm 4.4). Bir hastada birinci siklusta PHESGORO uygulaması sırasında ya da uygulamadan hemen sonra aşırı duyarlılık/anafilaksi meydana gelmiştir ve bu olay tedavinin bırakılmasına sebep olmuştur (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Trastuzumab ve kemoterapi ile kombine intravenöz *pertuzumab*

Metastatik meme kanseri için yürütülen CLEOPATRA pivotal çalışmasında, tedavi periyodunun tamamı süresince meydana gelen ve araştırıcı tarafından raporlanan aşırı duyarlılık/anafilaksi olaylarının genel sıklığı plasebo ile tedavi edilen hastalarda %9,3 iken pertuzumab ile tedavi edilen hastalarda %11,3'tür ve bu olayların sırasıyla %2,5 ve %2'si Derece 3-4 NCI-CTCAE'dir. Toplamda, plasebo tedavisi uygulanan grupta 2 hastada ve pertuzumab tedavisi uygulanan grupta 4 hastada, araştırıcılar tarafından anafilaksi olarak tanımlanan olaylar yaşanmıştır (bkz. Bölüm 4.4).

Genel olarak, aşırı duyarlılık reaksiyonlarının büyük kısmı hafif veya orta şiddetlidir ve tedavi ile düzelmiştir. Çalışma tedavisinde yapılan değişikliklere dayanarak, reaksiyonların büyük kısmı dosetaksel infüzyonlarına sekonder olarak değerlendirilmiştir.

Neoadjuvan çalışmalarında aşırı duyarlılık/anafilaksi vakaları, CLEOPATRA çalışmasında gözlenenler ile uyumlu olmuştur. NEOSPHERE çalışmasında, pertuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen grupta iki hasta anafilaksi yaşamıştır. TRYPHAENA ve APHINITY çalışmalarında aşırı duyarlılık/anafilaksi için genel sıklık pertuzumab ve TCH ile tedavi edilen grupta en yüksek gözlenmiş olup (sırasıyla %13,2 ve %7,6) bunların sırasıyla %2,6'sı ve %1,3'ü Derece 3-4 NCI-CTCAE'tür.

Febril nötropeni

Kemoterapi ile kombine PHESGORO

Pivotal FEDERICA çalışmasında ebril nötropeni (Sınıf 3 veya 4), PHESGORO ile neoadjuvan fazda tedavi edilen hastaların %6,6'sında ve neoadjuvan fazda intravenöz pertuzumab ve trastuzumab ile tedavi edilen hastaların %5,6'sında meydana gelmiştir.

İntravenöz pertuzumab ve trastuzumab pivot çalışmalarında olduğu gibi febril nötropeni (Sınıf 3 veya 4) insidansı intravenöz pertuzumab ve trastuzumab ile tedavi edilen Asyalı hastalarda yüksek olmuştur (%13), benzer şekilde, PHESGORO ile neoadjuvan fazda tedavi edilen Asyalı hastalarda da febril nötropeni (Sınıf 3 veya 4) insidansı yüksek olmuştur (%13,7).

Trastuzumab ve kemoterapi ile kombine intravenöz *pertuzumab*

CLEOPATRA pivotal çalışmasında, her iki tedavi grubundaki hastaların büyük bölümünde (pertuzumab ile tedavi edilen hastaların %63'ü, plasebo ile tedavi edilen hastaların %58,3'ü), çoğunu nötropeni olayların oluşturduğu en az bir lökopeni vakası meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Pertuzumab ile tedavi edilen hastaların %13,7'sinde, plasebo ile tedavi edilen hastaların ise %7,6'sında febril nötropeni meydana gelmiştir. Her iki tedavi grubunda, febril nötropeni oluşan hastaların oranı tedavinin ilk siklusunda en yüksek seviyede olmuş, devamında ise adım adım gerilemiştir. Her iki tedavi grubundaki Asyalı hastalarda, diğer ırklardan olan ve başka coğrafi bölgelerden hastalara oranla daha yüksek oranda febril nötropeni meydana geldiği gözlenmiştir. Asyalı hastalar arasında, pertuzumab ile tedavi edilen grupta febril nötropenini insidansı (%25,8), plasebo ile tedavi edilen gruba (%11,3) göre daha yüksek olmuştur.

NEOSPHERE çalışmasında, neoadjuvan pertuzumab, trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen hastaların %8,4'ünde febril nötropeni görülürken bu oran trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen grupta %7,5 olmuştur. TRYPHAENA çalışmasında, neoadjuvan pertuzumab + TCH ile tedavi edilen hastaların %17,1'inde ve FEC sonrası neoadjuvan pertuzumab, trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen hastaların %9,3'ünde febril nötropeni meydana gelmiştir. TRYPHAENA çalışmasında febril nötropeni insidansı, verilen kemoterapiden bağımsız olarak, altı siklus pertuzumab alan hastalarda üç siklus pertuzumab alan hastalar ile karşılaştırıldığında daha yüksek görülmüştür. CLEOPATRA çalışmasında olduğu gibi, her iki neoadjuvan çalışmada da diğer hastalara kıyasla Asyalı hastalar arasında daha yüksek bir nötropeni ve febril nötropeni insidansı gözlenmiştir. NEOSPHERE çalışmasında, neoadjuvan pertuzumab, trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen Asyalı hastaların %8,3'ü febril nötropeni yaşarken bu oran neoadjuvan trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen Asyalı hastalarda %4 olmuştur.

APHINITY çalışmasında, , pertuzumab ile tedavi edilen hastaların %12,1'inde ve plaseboyla tedavi edilen hastaların %11,1'inde febril nötropeni meydana gelmiştir. CLEOPATRA, TRYPHAENA ve NEOSPHERE çalışmalarında olduğu gibi, APHINITY çalışmasında da, pertuzumab ile tedavi edilen Asyalı hastalar arasında febril nötropeni insidansı diğer ırklara göre daha yüksek görülmüştür (pertuzumab ile tedavi edilen Asyalı hastaların %15,9'u ve plaseboyla tedavi edilen Asyalı hastaların %9,9'u).

Diyare

Kemoterapi ile kombine PHESGORO

Pivotal FEDERICA çalışmasında diyare, neoadjuvan faz sırasında PHESGORO ile tedavi edilen hastaların %60,5'inde ve intravenöz pertuzumab ve trastuzumab ile tedavi edilen hastaların %54,8'inde meydana gelmiştir. Derece≥ 3 diyare PHESGORO kolundaki hastaların %6,6'sında bildirilirken, intravenöz pertuzumab ve trastuzumab kolundaki hastaların ise %4,0'ünde bildirilmiştir . (bkz. Bölüm 4.4).

Trastuzumab ve kemoterapi ile kombine intravenöz *pertuzumab*

Metastatik meme kanserinde CLEOPATRA pivotal çalışmasında, pertuzumab ile tedavi edilen hastaların %68,4'ünde, plasebo ile tedavi edilen hastaların ise %48,7'sinde diyare meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Olayların çoğu hafif ile orta şiddette olmuş ve tedavinin ilk birkaç siklusunda görülmüştür. NCI-CTCAE Derece 3-4 diyare insidansı pertuzumab ile tedavi edilen hastaların %9,3, plasebo ile tedavi edilen hastaların ise %5,1 olmuştur. En uzun epizodun medyan süresi pertuzumab ile tedavi edilen hastalarda 18 gün, plasebo ile tedavi edilen hastalarda ise 8 gün olmuştur. Diyare olayları diyare önleyici ajanlarla yapılan proaktif tedaviye iyi yanıt vermiştir.

NEOSPHERE çalışmasında neoadjuvan pertuzumab, trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen hastaların %45,8'inde diyare görülürken bu oran trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen hastalarda %33,6 olmuştur. TRYPHAENA çalışmasında, neoadjuvan pertuzumab + TCH ile tedavi edilen hastaların %72,3'ünde ve FEC sonrası neoadjuvan pertuzumab, trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen hastaların %61,4'ünde diyare meydana gelmiştir. İki çalışmada da çoğu olay hafif ile orta şiddette olmuştur.

APHINITY çalışmasında, pertuzumab ile tedavi edilen kolda (%71,2) plasebo koluna (%45,2) göre daha yüksek diyare insidansı bildirilmiştir. Derece ≥3 diyare, plasebo kolundaki hastaların %3,7'sine karşın pertuzumab kolundaki hastaların %9,8'inde bildirilmiştir. Bildirilen olayların çoğunluğunun şiddeti Derece 1 veya Derece 2 olmuştur. En yüksek diyare insidansı (tüm dereceler) hedeflenmiş tedavi + taksan kemoterapisi sırasında bildirilmiştir (pertuzumab kolundaki hastaların %61,4'üne karşın plasebo kolundaki hastaların %33,8'inde). Diyare insidansı kemoterapi kesildikten sonra çok daha düşük olmuş, kemoterapi sonrası hedefli tedavi süresinde pertuzumab kolundaki hastaların %18,1'ini ve plasebo kolundaki hastaların %9,2'sini etkilemiştir.

Döküntü

Kemoterapi ile kombine PHESGORO

Pivotal FEDERICA çalışmasında döküntü, PHESGORO ile tedavi edilen hastaların %10,7'sinde ve intravenöz pertuzumab ve trastuzumab ile tedavi edilen hastaların %15,5'inde meydana gelmiştir. Döküntü olaylarının çoğunluğu Derece 1 ya da 2 olarak değerlendirilmiştir

Trastuzumab ve kemoterapi ile kombine intravenöz *pertuzumab*

CLEOPATRA pivotal çalışmasında pertuzumab ile tedavi edilen hastaların %51,7'sinde, plasebo ile tedavi edilen hastaların ise %38,9'unda döküntü meydana gelmiştir. Çoğu olayın şiddet derecesi 1 veya 2 olmuştur, ilk iki siklusta meydana gelmiştir ve topikal veya oral akne tedavisi gibi standart tedavilere yanıt vermiştir.

NEOSPHERE çalışmasında, neoadjuvan pertuzumab, trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen hastaların %40,2'sinde döküntü görülürken bu oran trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen hastalarda %29,0 olmuştur. TRYPHAENA çalışmasında döküntü, neoadjuvan pertuzumab + TCH ile tedavi edilen hastaların %36,8'inde ve FEC sonrası neoadjuvan pertuzumab, trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen hastaların %20,0'sinde görülmüştür. Döküntü insidansı, verilen kemoterapiden bağımsız olarak altı siklus pertuzumab alan hastalarda üç siklus pertuzumab alan hastalar ile karşılaştırıldığında daha yüksek görülmüştür.

APHINITY çalışmasında, pertuzumab kolundaki hastaların %25,8'inde ve plasebo kolundaki hastaların %20,3'ünde istenmeyen döküntü reaksiyonları ortaya çıkmıştır. Döküntü olaylarının çoğu Derece 1 veya 2 olarak bulunmuştur.

Laboratuvar anormallikleri

Kemoterapi ile kombine PHESGORO

Pivotal FEDERICA çalışmasında, NCI-CTCAE v.4 Derece 3-4 nötropeni insidansının iki tedavi grubu arasında dengeli olduğu bulunmuştur (PHESGORO tedavisi alan hastalarda %13,6 ve intravenöz pertuzumab ve trastuzumab tedavisi alan hastalarda ise %13,9).

Trastuzumab ve kemoterapi ile kombine intravenöz *pertuzumab*

Metastatik meme kanserinde CLEOPATRA pivotal çalışmasında NCI-CTCAE (versiyon 3) Derece 3-4 nötropeni insidansı her iki tedavi grubunda dengeli olmuştur (pertuzumab ile tedavi edilen hastalarda %86,3, plasebo ile tedavi edilen hastalarda ise %86,6, sırasıyla %60,7 ve %64,8 Derece 4 nötropeni dahil).

NEOSPHERE çalışmasında, NCI-CTCAE (versiyon 3) Derece 3-4 nötropeni insidansı, neoadjuvan pertuzumab, trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen hastalarda %74,5, trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen hastalarda ise %84,5'tir, bunlar arasında Derece 4 nötropeni sırasıyla %50,9 ve %60,2 oranında görülmüştür. TRYPHAENA çalışmasında, Derece 3-4 NCI-CTCAE (versiyon 3) nötropeni insidansı, neoadjuvan pertuzumab + TCH ile tedavi edilen hastalarda %85,3 ve FEC sonrası neoadjuvan pertuzumab, trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen hastalarda %77 olup, bunlar içinde Derece 4 nötropeni sırasıyla %66,7 ve %59,5 oranlarıyla yer almıştır.

APHINITY çalışmasında, NCI-CTCAE v.4 Derece 3-4 nötropeni insidansı, sırasıyla %28,3 ve %26,5 Derece 4 nötropeni dahil olacak şekilde, pertuzumab, trastuzumab ve kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda %40,6'ya karşılık plasebo, trastuzumab ve kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda %39,1 olarak bildirilmiştir.

İmmünojenisite

Tüm terapötik proteinlerde olduğu gibi, PHESGORO ile tedavi edilen hastalarda pertuzumab ve trastuzumaba karşı immün yanıt oluşma potansiyeli bulunmaktadır.

FEDERICA çalışmasında intravenöz pertuzumab ve trastuzumab ile tedavi edilen hastalarda tedaviye bağlı olarak ortaya çıkan anti-pertuzumab ve anti-trastuzumab antikorları insidansı sırasıyla %10,6 (26/245) ve %0,4 (1/245) olmuştur. Anti-pertuzumab antikorları bakımından testi pozitif çıkmış olan hastalar arasında üç hastada nötralizan anti-pertuzumab antikorları saptanmıştır.

PHESGORO ile tedavi edilen hastalarda tedaviye bağlı olarak ortaya çıkan anti-pertuzumab, anti-trastuzumab ve anti-vorhyaluronidaz alfa antikorlarının insidansı sırasıyla, %12,9 (31/241), %2,1 (5/241) ve %6,3 (15/238) olmuştur. Bu hastalar arasında iki hastada nötralizan anti-pertuzumab antikorları ve bir hastada nötralizan anti-trastuzumab antikorları saptanmıştır.

PHESGORO tedavisi sonrasında anti-pertuzumab, anti-trastuzumab veya anti-vorhyaluronidaz alfa antikorlarının gelişiminin klinik açıdan önemi bilinmemektedir.

İntravenöz pertuzumab ve trastuzumab tedavisinden PHESGORO'ya geçiş (veya tam tersi)

MO40628 çalışmasında, hastanın PHESGORO tercihini değerlendirmek amacıyla intravenöz pertuzumab ile trastuzumab ve subkutan PHESGORO (A Kolu) ve tersi (B Kolu) arasında geçişin güvenliliği araştırılmıştır (çalışma tasarımı ayrıntıları için bkz. Bölüm 5.1).

A Kolundaki hastalar arasında, siklus 1-3 (intravenöz tedavi) sırasında advers olay insidansı %77,5 (62/80 hasta) iken, siklus 4-6 (subkutan tedavi) sırasında %72,5 (58/80 hasta) olmuştur. B Kolundaki hastalar arasında, siklus 1-3 (subkutan tedavi) sırasında advers olay insidansı %77,5 (62/80 hasta) iken, siklus 4-6 (intravenöz tedavi) sırasında %63,8 (51/80 hasta) olmuştur ve bu esas olarak PHESGORO uygulaması sırasında lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarının (1 veya 2 tüm dereceler) daha yüksek insidansına bağlıdır. Ciddi advers olaylar, derece 3 advers olaylar ve advers olaylar nedeniyle tedavinin kesilmesi için geçiş öncesi oranlar (siklus 1-3) düşük orandadır (<%6) ve geçiş sonrası oranlara (siklus 4-6) benzerdir.

Derece 4 veya derece 5 advers olay bildirilmemiştir.

Yaşlı hastalar

FEDERICA çalışmasında, 65 yaş altı hastalar ile 65 yaş ve üzeri hastalar arasında, PHESGORO güvenliliği açısından genel bir fark gözlenmemiştir.

Bununla birlikte, trastuzumab ile kombinasyon halinde intravenöz pertuzumab ile yürütülen pivotal pertuzumab klinik çalışmalarında, iştah azalması, anemi, kilo kaybı, asteni, disguzi, periferik nöropati, hipomagnezemi ve diyare görülme sıklığı ≥65

yaşındaki hastalarda (n = 418) 65 yaşın altındaki hastalara (n = 2926) kıyasla ≥%5 daha yüksek insidans ile ortaya çıkmıştır.

75 yaş üzeri hastalarda PHESGORO ya da intravenöz pertuzumab ve trastuzumab kullanımına ilişkin klinik veriler sınırlıdır. Pazarlama sonrası veriler, ≥ 65 ve < 65 yaşındaki hastalarda trastuzumab ile kombine pertuzumabın güvenliliğinde herhangi bir fark olmadığına işaret etmektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks:0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Test edilen en yüksek PHESGORO dozu 1200 mg pertuzumab + 600 mg trastuzumabdır. Doz aşımı durumunda, hastalar istenmeyen olay belirtileri ve bulguları açısından yakından izlenmeli ve gerekli semptomatik tedavi başlatılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, monoklonal antikorlar
ATC kodu: L01FY01

Etki Mekanizması

PHESGORO, tıbbi ürünün terapötik etkisinden sorumlu olan pertuzumab ve trastuzumaba ek olarak, birlikte formüle edilmiş olan maddelerin subkütan olarak uygulandığındaki dağılımını ve emilimini artırmak için kullanılan bir enzim olan vorhyaluronidaz alfa içermektedir.

Pertuzumab ve trastuzumab, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 proteinini (HER2) hedef alan rekombinant hümanize IgG1 monoklonal antikorlarıdır. Bu iki madde, birbirleriyle yarışmaksızın farklı HER2 alt bölgelerine bağlanmaktadır ve HER2 sinyalinin engellenmesinde birbirlerini tamamlayan nitelikte mekanizmalara sahiptirler.

- Pertuzumab, HER2'nin ekstrasellüler dimerizasyon alanını (alt alan II) spesifik olarak hedeflemekte ve bu sayede HER2'nin ve epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), HER3 ve HER4 gibi diğer HER ailesi üyelerinin ligand bağımlı heterodimerizasyonunu bloke etmektedir. Sonuç olarak pertuzumab, iki temel sinyal yolak olan mitojenle aktive edilen protein (MAP) kinaz ve fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) aracılığıyla ligand tarafından aktive edilen intrasellüler sinyali inhibe eder. Bu sinyal yolaklarının inhibisyonu, sırasıyla hücre büyümesinin durmasına ve apoptoza neden olabilir.

- Trastuzumab, HER2 aşırı ekspresyonuna sahip insan tümör hücrelerinde liganddan bağımsız, HER2 aracılı proliferasyonu ve sağkalım sinyallerini inhibe etmek üzere HER2 proteininin ekstraselüler alanının alt alanı IV'e bağlanır.

Buna ek olarak, her iki madde de, antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksisiteye (ADCC) aracılık etmektedir. *İn vitro* ortamda, hem pertuzumab hem de trastuzumab ADCC, aşırı HER2 ekspresyonu olan kanser hücreleri üzerinde, aşırı HER2 ekspresyonu olmayan kanser hücrelerine kıyasla tercih edilen şekilde etki göstermektedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Bu bölümde, HER2 aşırı ekspresyonu olan erken ve metastatik meme kanseri hastalarında, pertuzumab ve trastuzumabın sabit doz kombinasyonu olan PHESGORO'nun ve trastuzumab ile kombinasyon halinde intravenöz pertuzumabın kullanımından elde edilen klinik deneyimi sunulmaktadır.

Erken evre meme kanseri:
Pertuzumab ve trastuzumabın sabit doz kombinasyonu olan PHESGORO ile klinik deneyim

PHESGORO'ya ilişkin klinik deneyim, HER2 aşırı eksprese eden erken evre meme kanseri hastalarında yürütülen bir Faz III klinik çalışması (FEDERICA WO40324) ve bir Faz II klinik çalışmasından (PHRANCESCA MO40628) elde edilen verilere dayanmaktadır. HER2 aşırı ekspresyonu, merkezi bir laboratuvarda IHC yöntemi ile 3+ skoru veya aşağıda belirtilen çalışmada ISH amplifikasyon oranının ≥ 2.0 olmasıyla tanımlanmıştır.

FEDERICA (WO40324)

FEDERICA, neoadjuvan tedavide, tümör boyutu > 2 cm veya nod pozitif olan, opere edilebilir veya lokal ileri (inflamatuvar dahil), HER2-pozitif erken evre meme kanserli 500 hastada yürütülen açık etiketli, çok merkezli, randomize bir çalışmadır. Hastalar, eş zamanlı olarak 5-8. kürlerde olmak üzere 4 kür ya PHESGORO ya da intravenöz pertuzumab ve trastuzumab ile birlikte 8 kür neoadjuvan kemoterapi almak üzere randomize edilmiştir. Araştırmacılar hasta bazında aşağıdaki iki neoadjuvan kemoterapiden birini seçmiştir:

- 2 haftada bir 4 kür doksorubisin (60 mg/m^2) ve siklofosfamid (600 mg/m^2) ardından 12 hafta süresince haftada bir paklitaksel (80 mg/m^2)
- 3 haftada bir 4 kür doksorubisin (60 mg/m^2) ve siklofosfamid (600 mg/m^2) ardından, her 3 haftada bir ilk kür için 4 kür dosetaksel (75 mg/m^2 ve ardından sonraki kürlerde araştırmacının kararına bağlı olarak 100 mg/m^2)

Cerrahiyi takiben hastalar, 18 kür HER2 hedefe yönelik tedaviyi tamamlamak için ya PHESGORO'ya devam etmiş veya cerrahiden önce tedavi edildiği üzere intravenöz pertuzumab ve trastuzumab ile ilave 14 kür daha tedavi almıştır. Hastalar aynı zamanda, yerel uygulamalara uygun olarak adjuvan radyoterapi ve endokrin tedavisi almıştır. Adjuvan dönemde, araştırmacının kararına bağlı olarak intravenöz trastuzumab yerine subkütan trastuzumab kullanılmasına izin verilmiştir. Aşağıdaki şekilde Tablo 3'e göre HER2 hedefe yönelik tedavi her 3 haftada bir uygulanmıştır:

Tablo 3: PHESGORO, intravenöz pertuzumab, intravenöz trastuzumab ve subkütan trastuzumabın pozolojisi ve uygulanma şekli

Tıbbi Ürünler	Uygulama yöntemi	Doz	
		Yükleme	İdame
PHESGORO	Subkütan enjeksiyon	1200 mg/600 mg	600 mg/600 mg
Pertuzumab	İntravenöz infüzyon	840 mg	420 mg
Trastuzumab	İntravenöz infüzyon	8 mg/kg	6 mg/kg
Trastuzumab	Subkütan enjeksiyon	600 mg	

FEDERICA çalışması, PHESGORO içinde yer alan pertuzumabın, pertuzumab 7. kür (yani doz öncesi 8. kür) serum $C_{çukur}$ seviyesinin intravenöz pertuzumaba kıyasla eşdeğer etkililiğini (primer sonlanım noktası) göstermek amacıyla tasarlanmıştır. İlave sekonder sonlanım noktaları arasında, intravenöz trastuzumaba kıyasla, PHESGORO içerisindeki trastuzumabın 7. kürdeki serum trastuzumab $C_{çukur}$ düzeyinin eşdeğer etkililiği, etkililiği (lokal olarak değerlendirilen toplam patolojik tam yanıt, tpTY) ve güvenlilik sonuçları yer almıştır. İki tedavi grubu arasında demografik özellikler iyi bir dağılım göstermiştir ve çalışma kapsamında tedavi alan hastaların medyan yaşı 51'dir. Hastaların çoğunluğunda nod-pozitif (%57,6), hormon reseptörü pozitif hastalık (%61,2) vardır ve hastaların çoğu beyaz ırka mensuptur (%65,8).

PHESGORO kaynaklı pertuzumab ve trastuzumab maruziyetlerinin eşdeğer etkililiği için (bkz. Bölüm 5.2.), Güvenlilik profili için (bkz. Bölüm 4.8).

Meme ve aksillada invazif hastalık olmaması (ypT0/is, ypN0) şeklinde tanımlanan sekonder sonlanım noktası tpTY'nin (lokal olarak değerlendirilen) analizi Tablo 4'te gösterilmektedir. 2 Haziran 2023 klinik kesim tarihli iDFS ve GS'nin nihai analiz sonuçları ile 51 aylık medyan takip süresi de Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4: Etkililik Özeti

	PHESGORO (n= 248)	İntravenöz pertuzumab + trastuzumab (n= 252)
Toplam Patolojik Tam Yanıt (tpTY)		
n	248	252
tpTY (ypT0/is, ypN0)	148 (%59,7)	150 (%59,5)
tpTY oranı için tam %95 GA[1]	(53,28; 65,84)	(53,18; 65,64)
İnvaziv Hastalıksız Sağkalım		
n	248	252
Olay görülen hastalar	26 (%11,1)	23 (%9,6)
Genel sağkalım (GS)		
n	248	252
Olay görülen hastalar	14 (%5,6)	12 (%4,8)
Tehlike oranı[2] (%95 GA)	1,26 (0,58; 2,72)	
tpTY[2] oranındaki fark için %95 GA	- 8,67 ila 8,97	

[1] Pearson-Clopper yöntemi kullanılarak bir örnek iki terim için güven aralığı
[2] Merkezi hormon reseptör durumu, klinik evre ve kemoterapi türüne göre düzenlenmiş analiz

Trastuzumab ile kombinasyon halinde intravenöz pertuzumab ile klinik deneyim

Trastuzumab ile kombinasyon halinde intravenöz pertuzumab ile klinik deneyim, erken evre meme kanserinde iki adet (biri kontrollü) randomize neoadjuvan faz II çalışma, randomize olmayan bir adet neoadjuvan faz II çalışma, adjuvan kullanımda randomize bir adet faz III çalışma ve bir adet randomize faz III çalışma ve metastatik meme kanserinde tek kollu bir adet faz II çalışmaya dayanmaktadır. HER2 aşırı ekspresyonu, merkezi bir laboratuvar tarafından belirlenmiş ve aşağıda belirtilen çalışmalarda IHC'ye göre 3+ ya da ≥ 2,0 ISH amplifikasyon oranı şeklinde tanımlanmıştır.

Neoadjuvan tedavi

Neoadjuvan koşullarda, lokal olarak ilerlemiş ve inflamatuvar meme kanserleri, hormon reseptör durumuna bakılmaksızın yüksek riskli kabul edilirler. Erken evre meme kanserinde risk değerlendirmesinde tümör boyutu, derecesi, hormon reseptör durumu ve lenf bezi metastazlarının göz önünde bulundurulması gerekir.

Meme kanserinin neoadjuvan tedavisindeki endikasyon, patolojik tam yanıt oranında iyileşme ve hastalıksız sağkalım (HS) yönünde iyileşme eğilimlerinin gösterilmesine dayanmaktadır. Ancak bu, genel sağkalım (GS) veya hastalıksız sağkalım (HS) gibi uzun vadeli sonuçlar açısından bir faydayı ortaya koymaz veya kesin olarak ölçmez.

NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE, pertuzumab ile yürütülen faz II, çok merkezli, çok uluslu randomize kontrollü bir çalışmadır ve daha önceden trastuzumab, kemoterapi veya radyoterapi almamış yeni tanılı, erken evre, inflamatuvar veya lokal olarak ilerlemiş HER2-pozitif meme kanserli (T2-4d; primer tümör çapı > 2 cm) 417 erişkin kadın hasta ile gerçekleştirilmiştir. Metastazları, bilateral meme kanseri, klinik olarak önemli kardiyak risk faktörleri (bkz. Bölüm 4.4) veya SVEF değeri %55'in altında olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların çoğu 65 yaşın altındadır.

Hastalar, cerrahi öncesinde aşağıdaki neoadjuvan rejimlerden birini 4 siklus almak üzere randomize edilmiştir:

- Trastuzumab artı dosetaksel
- Pertuzumab artı trastuzumab ve dosetaksel
- Pertuzumab artı trastuzumab
- Pertuzumab artı dosetaksel

Randomizasyon meme kanseri tipine (opere edilebilir, lokal olarak ilerlemiş veya inflamatuvar) ve österojen reseptör (ER) veya progesteron (PgR) pozitivitesine göre uygulanmıştır.

Pertuzumab, 840 mg başlangıç dozuyla, ardından üç haftada bir 420 mg dozunda intravenöz yolla verilmiştir. Trastuzumab 8 mg/kg vücut ağırlığı başlangıç dozuyla, ardından üç haftada bir 6 mg/kg vücut ağırlığı dozunda intravenöz yolla verilmiştir. Dosetaksel, 75 mg/m^2 başlangıç dozuyla, ardından üç haftada bir 75 mg/m^2 veya 100 mg/m^2 (tolere edilirse) dozunda intravenöz yolla verilmiştir. Cerrahi sonrasında tüm hastalara, tedavi bir yıla tamamlanacak şekilde 3 siklus 5-florourasil (600 mg/m^2),

epirubisin (90 mg/m^2), siklofosfamid (600 mg/m^2) (FEC) (üç haftada bir intravenöz) ve üç haftada bir intravenöz trastuzumab verilmiştir. Cerrahi öncesinde sadece pertuzumab artı trastuzumab alan hastalara cerrahi sonrasında hem FEC hem de dosetaksel verilmiştir.

Çalışmanın birincil sonlanım noktası memede patolojik tam yanıt (pTY) oranı olmuştur (ypT0/is). İkincil etkililik sonlanım noktaları; klinik yanıt oranı, meme koruyucu cerrahi girişim oranı (sadece T2-3 tümörler), hastalıksız sağkalım (HS) ve progresyonsuz sağkalım (PS) olmuştur. İlave keşifsel patolojik tam yanıt (pTY) oranları nodal durumu içermektedir (ypT0/isN0 ve ypT0N0).

Demografik özellikler dengededir (medyan yaş 49-50 yıl, çoğunluğu beyaz (%71)) ve tüm hastalar kadındır. Toplamda hastaların %7'sinde inflamatuvar meme kanseri, %32'sinde lokal ileri evre meme kanseri ve %61'inde opere edilebilir meme kanseri olduğu belirlenmiştir. Her bir tedavi grubunda hastaların yaklaşık yarısında hormon reseptör-pozitif hastalık (ER pozitif ve/veya PgR pozitif şeklinde tanımlı) olduğu görülmüştür.

Etkililik sonuçları Tablo 5'te sunulmaktadır. Pertuzumab artı trastuzumab ve dosetaksel alan hastalar, trastuzumab ve dosetaksel alan hastalar ile karşılaştırıldığında, pTY oranında (ypT0/is) istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme gözlenmiştir (%45,8'e karşın %29,0; p değeri = 0,0141). pTY tanımına bakılmaksızın tutarlı bir sonuç modeli gözlenmiştir. pTY oranındaki farkın uzun vadede klinik açıdan anlamlı fark yaratması muhtemeldir ve bu, PFS (HR 0,69; %95 GA 0,34; 1,40) ve HS'daki (RO 0,60; %95 GA 0,28; 1,27) pozitif gidişat ile desteklenmektedir.

pTY oranlarının yanı sıra pertuzumab ile faydanın büyüklüğü (trastuzumab ve dosetaksel ile karşılaştırıldığında pertuzumab artı trastuzumab ve dosetaksel), hormon reseptörü negatif tümörleri olan (memede pTY'de %26,4 fark) hastalar ile karşılaştırıldığında hormon reseptör-pozitif tümörleri olan alt grupta (memede pTY'de %6 fark) daha düşük bulunmuştur. pTY oranları opere edilebilir ve lokal olarak ilerlemiş hastalığı olan hastalarda benzer olmuştur. İnflamatuvar meme kanserli hasta sayısı kesin bir sonuç çıkarabilmek için çok azdır fakat pTY oranı, pertuzumab artı trastuzumab ve dosetaksel alan hastalarda daha yüksek olmuştur.

TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA; HER2-pozitif lokal olarak ilerlemiş, opere edilebilir veya inflamatuvar meme kanseri (T2-4d; primer tümör çapı > 2 cm) olup önceden trastuzumab, kemoterapi veya radyoterapi almamış 225 erişkin kadın hastada gerçekleştirilen çok merkezli, randomize bir faz II klinik çalışmadır. Metastazları, bilateral meme kanseri, klinik olarak önemli kardiyak risk faktörleri (bkz. Bölüm 4.4) veya SVEF değeri < %55 olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların çoğunluğu 65 yaşın altındadır. Hastalar, cerrahi öncesinde üç neoadjuvan rejimden birini almak üzere aşağıdaki şekilde randomize edilmiştir:

- Tümü pertuzumab ve trastuzumab ile eş zamanlı verilen 3 siklus FEC, ardından 3 siklus dosetaksel,
- 3 siklus tek başına FEC, ardından trastuzumab ve pertuzumab ile eş zamanlı verilen 3 siklus dosetaksel
- Pertuzumab ile kombinasyon halinde 6 siklus TCH

Randomizasyon, meme kanseri tipine göre (opere edilebilir, lokal olarak ilerlemiş veya inflamatuvar) ve ER ve/veya PgR pozitivitesine göre uygulanmıştır.

Pertuzumab 840 mg başlangıç dozuyla intravenöz yolla, ardından üç haftada bir 420 mg dozuyla intravenöz yolla verilmiştir. Trastuzumab 8 mg/kg vücut ağırlığı başlangıç dozuyla, ardından üç haftada bir 6 mg/kg vücut ağırlığı dozuyla intravenöz yolla verilmiştir. FEC (5-florourasil [500 mg/m^2], epirubisin [100 mg/m^2], siklofosfamid [600 mg/m^2]) 3 siklus boyunca üç haftada bir intravenöz yolla verilmiştir. Dosetaksel, üç haftada bir 75 mg/m^2 IV infüzyonu şeklindeki başlangıç dozuyla verilmiş, araştırmacının değerlendirmesine göre başlangıç dozu iyi tolere edildiği takdirde 100 mg/m^2'ye yükseltme seçeneği de söz konusu olmuştur. Ancak, TCH ile kombinasyon halinde PERTUZUMAB ile tedavi edilen grupta dosetaksel 75 mg/m^2 dozunda intravenöz yolla verilmiş (doz yükseltmeye müsaade edilmemiş) ve karboplatin (EAA 6) üç haftada bir intravenöz yolla verilmiştir. Cerrahi sonrasında tüm hastalar tedavi bir yıla tamamlanacak şekilde trastuzumab almıştır.

Bu çalışmanın birincil sonlanım noktası, neoadjuvan tedavi sürecinde kardiyak güvenlilik olmuştur. İkincil etkililik sonlanım noktaları memede pTY oranı (ypT0/is), hastalıksız sağkalım (HS), progresyonsuz sağkalım (PS) ve genel sağkalım (GS)'dır.

Demografik özellikler kollar arasında iyi dengelenmiştir (medyan yaş 49-50, çoğunluğu beyaz ırk [%77]) ve tüm hastalar kadındır. Toplamda hastaların %6'sında inflamatuvar meme kanseri, %25'inde lokal olarak ilerlemiş meme kanseri ve %69'unda opere edilebilir meme kanseri olduğu tespit edilmiştir. Her iki tedavi grubunda hastaların yaklaşık yarısında ER-pozitif ve/veya PgR-pozitif hastalık olduğu belirlenmiştir.

Pertuzumab içermeyen benzer rejimlere ilişkin yayımlanmış veriler ile karşılaştırıldığında, üç tedavi kolunda da yüksek pTY oranları gözlenmiştir (bkz. Tablo 5). Kullanılan pTY tanımı fark etmeksizin tutarlı bir bulgu deseni gözlenmiştir. PTY oranları, hormon reseptörü negatif tümörleri olan (aralık: %65,0 ile %83,8) hastalar ile karşılaştırıldığında hormon reseptör-pozitif tümörleri olan alt grupta (aralık: %46,2 ile %50) daha düşük bulunmuştur.

pTY oranları opere edilebilir ve lokal olarak ilerlemiş hastalığı olan kişilerde benzer olmuştur. İnflamatuvar meme kanserli hasta sayısı kesin bir sonuç çıkarabilmek için çok azdır.

Tablo 5: NEOSPHERE (WO20697) ve TRYPHAENA (BO22280): Etkililik Genel Özeti (Tedavi Amaçlı Popülasyon)

	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
Parametre	**Trastuzumab +Dosetaksel N=107**	**pertuzumab + Trastuzumab+ Dosetaksel N=107**	**pertuzumab + Trastuzumab N=107**	**pertuzumab +Dosetaksel N=96**	**pertuzumab + Trastuzumab + FEC: pertuzumab + Trastuzumab + Dosetaksel N=73**	**FEC: pertuzumab + Trastuzumab + Dosetaksel N=75**	**pertuzumab +TCH N=77**
Memede pTY oranı (ypT0/is) n (%) [%95 GA][1]	31 (%29) [20,6; 38,5]	49 (%45,8) [36,1; 55,7]	18 (%16,8) [10,3; 25,3]	23 (%24) [15,8; 33,7]	45 (%61,6) [49,5; 72,8]	43 (%57,3) [45,4; 68,7]	51 (%66,2) [54,6; 76,6]
pTY oranlarında fark[2] [%95 GA][3]		+%16,8 [3,5; 30,1]	-%12,2 [-23,8; -0,5]	-%21,8 [-35,1; -8,5]	NA	NA	NA
p değeri (CMH testi için Simes düzeltmesiyle)[4]		0,0141 (Trastuzumab +Dosetaksel karş.)	0,0198 (Trastuzumab +Dosetaksel karş.)	0,0030 (pertuzumab + Trastuzumab + Dosetaksel karş.)	NA	NA	NA
Meme ve lenf bezinde pTY oranı (ypT0/is N0) n (%) [%95 GA]	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 GA]	13 (%12,1) [6,6; 19,9]	35 (%32,7) [24; 42,5]	6 (%5,6) [2,1; 11,8]	13 (%13,2) [7,4; 22]	37 (%50,7) [38,7; 62,6]	34 (%45,3) [33,8; 57,3]	40 (%51,9) [40,3; 63,5]
Klinik Yanıt[5]	79 (%79,8)	89 (%88,1)	69 (%67,6)	65 (%71,4)	67 (%91,8)	71 (%94,7)	69 (%89,6)

FEC: 5-florourasil, epirubisin, siklofosfamid; TCH: dosetaksel, karboplatin ve trastuzumab, CMH: Cochran–Mantel–Haenszel

1. Pearson-Clopper yöntemi kullanılarak bir örnek iki terim için %95 GA.
2.Pertuzumab + Trastuzumab + Dosetaksel ve Pertuzumab + Trastuzumab tedavileri Trastuzumab + Dosetaksel ile karşılaştırılırken Pertuzumab + Dosetaksel, Pertuzumab + Trastuzumab + Dosetaksel ile karşılaştırılmaktadır.
3. Hauck-Anderson yöntemi kullanılarak iki yanıt oranının farkı için yaklaşık %95 GA.
4. Simes çokluluk düzeltmesiyle Cochran-Mantel-Haenszel testinden p değeri.
5. Klinik yanıt, neoadjuvan periyot sırasında en iyi genel TY veya KY yanıtına sahip hastaları temsil eder (primer meme lezyonunda).

BERENICE (WO29217)

BERENICE; HER2-pozitif lokal olarak ilerlemiş, inflamatuvar veya erken evre meme kanseri (primer tümörler > 2 cm çapında veya nod pozitif hastalık) olan 401 hastada gerçekleştirilmiş randomize olmayan, açık etiketli, çok merkezli, çok uluslu bir Faz II çalışmadır.

BERENICE çalışmasında iki paralel hasta grubu yer almıştır. Trastuzumab artı antrasiklin/taksan bazlı kemoterapi ile neoadjuvan tedavi için uygun olduğu değerlendirilen hastalar, cerrahi öncesinde aşağıdaki şekilde iki rejimden birini almak üzere randomize edilmiştir:

- Kohort A – iki haftalık yoğun doz doksorubisin ve siklofosfamid ile 4 siklus, ardından trastuzumab ve paklitaksel ile kombinasyon halinde pertuzumab ile 4 siklus.
- Kohort B – 4 siklus FEC adından trastuzumab ve dosetaksel ile kombinasyon halinde 4 siklus pertuzumab.

Cerrahi sonrasında tüm hastalar tedavi bir yıla tamamlanacak şekilde 3 haftada bir pertuzumab ve trastuzumab almıştır.

BERENICE çalışmasının birincil sonlanım noktası, çalışmanın neoadjuvan tedavi periyodunda kardiyak güvenlilik olmuştur. Birincil kardiyak güvenlilik sonlanım noktası, yani NYHA Sınıf III/IV SVD ve SVEF düşüşlerinin insidansı, neoadjuvan koşullardaki önceki veriler ile uyumlu olmuştur (bkz. Bölüm 4.4. ve 4.8).

Metastatik meme kanseri:

Trastuzumab ve dosetaksel ile kombinasyon halinde pertuzumab:

CLEOPATRA (WO20298), HER2 pozitif metastatik veya lokal olarak nüks eden, rezekte edilemeyen meme kanseri olan 808 hastayı kapsayan çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir faz III klinik çalışmadır. Klinik açıdan önemli kardiyak risk faktörleri taşıyan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir (bkz. Bölüm 4.4). Beyin metastazı olan hastaların çalışma dışında bırakılması nedeniyle, pertuzumabın beyin metastazları üzerindeki aktivitesine ilişkin veri bulunmamaktadır. Lokal olarak nüks etmiş rezekte edilemeyen meme kanserli hastalara ilişkin veriler son derece sınırlıdır. Hastalar, plasebo + trastuzumab + dosetaksel veya pertuzumab + trastuzumab + dosetaksel almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir.

Pertuzumab ve trastuzumab 3 haftalık rejimde standart dozlarda verilmiştir. Hastalar hastalık progresyonu, bilgilendirilmiş onam formunun geri çekilmesine veya kontrol altına alınamayan toksisite görülene dek pertuzumab ve trastuzumab ile tedavi edilmiştir. Dosetaksel, en az 6 siklus için üç haftada bir 75 mg/m^2 başlangıç dozunda intravenöz infüzyon olarak uygulanmıştır. Başlangıç dozu iyi tolere edildiğinde, dosetaksel dozu araştırıcının kararına bağlı olarak, 100 mg/m^2 değerine yükseltilebilmiştir.

Çalışmanın birincil sonlanım noktası progresyonsuz sağkalımdır (PS). PS, bağımsız değerlendirme merkezi (BDM) tarafından değerlendirilmiş ve randomizasyon tarihinden hastalık progresyonuna veya son tümör değerlendirmesinden itibaren 18 hafta içinde gerçekleşmesi durumunda ölüme (herhangi bir nedenle) kadar olan süre olarak tanımlanmıştır. Sekonder etkililik sonlanım noktaları ise (araştırmacı tarafından

değerlendirilen) genel sağkalım (GS), progresyonsuz sağkalım (PS) , objektif yanıt oranı (OYO), yanıt süresi ve FACT B Yaşam Kalitesi anketine göre semptom progresyonuna kadar geçen süredir.

Her tedavi grubunda hastaların yaklaşık olarak yarısında hormon reseptörü pozitif hastalık (östrojen reseptörü pozitif ve/veya progesteron reseptörü pozitif) vardır ve her tedavi grubundaki hastaların yaklaşık yarısı daha önce adjuvan veya neoadjuvan tedavi almıştır. Bu hastaların çoğu daha önce antrasiklin tedavisi, tüm hastaların ise %11'i daha önce trastuzumab tedavisi almıştır. Her iki tedavi grubundaki hastaların toplam %43'ü önceden radyoterapi almış hastalardır. Her iki grupta da hastaların başlangıçtaki medyan SVEF değeri %65 olmuştur (aralık %50-%88).

CLEOPATRA çalışmasından elde edilen etkililik sonuçları Tablo 6'da özetlenmiştir. Plaseboyla tedavi edilen gruba kıyasla, pertuzumab ile tedavi edilen grupta, bağımsız değerlendirme merkezi tarafından değerlendirilen progresyonsuz sağkalım (PS) düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme görülmüştür. Araştırıcı tarafından değerlendirilen progresyonsuz sağkalım (PS) sonuçları, bağımsız değerlendirme merkezi (BDM) tarafından değerlendirilen progresyonsuz sağkalım (PS) sonuçlarıyla benzerdir.

Tablo 6: CLEOPATRA çalışmasının etkililik özeti

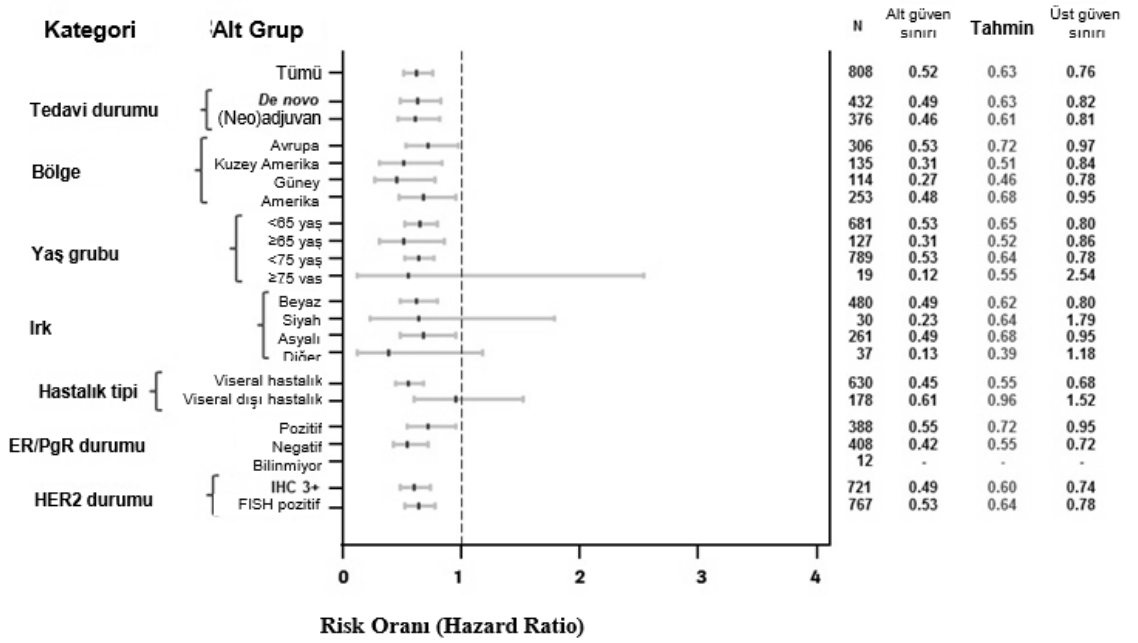
Parametre	**Plasebo + trastuzumab + dosetaksel n=406**	**Pertuzumab + trastuzumab + dosetaksel n=402**	**HR (%95 GA)**	**p değeri**
Progresyonsuz Sağkalım (bağımsız değerlendirme) Birincil sonlanım noktası*				
Ölçülebilir hastalığı olan hasta sayısı	242 (%59)	191 (%47,5)	0,62	<0,0001
Medyan ay	12,4	18,5	[0,51; 0,75]	
Genel Sağkalım Sekonder sonlanım noktası**				
Ölçülebilir hastalığı olan hasta sayısı	221 (%54,4)	168 (%41,8)	0,68	0,0002
Medyan ay	40,8	56,5	[0,56; 0,84]	
Objektif Yanıt Oranı (OYO)^ Sekonder sonlanım noktası				
Ölçülebilir hastalığı olan hasta sayısı	336	343	OYO'daki değişiklik: %10,8 [4,2, 17,5]	0,0011
Yanıt verenler***	233 (%69,3)	275 (%80,2)		
OYO için %95 GA	[64,1; 74,2]	[75,6; 84,3]		
Tam yanıt (TY)	14 (%4,2)	19 (%5,5)		
Kısmi Yanıt (KY)	219 (%65,2)	256 (%74,6)		
Stabil hastalık (SH)	70 (%20,8)	50 (%14,6)		
Progresif hastalık (PH)	28 (%8,3)	13 (%3,8)		
Yanıt Süresi †^				
n=	233	275		

Medyan hafta	54,1	87,6		
Medyan için %95 GA	[46; 64]	[71; 106]		

* Primer progresyonsuz sağkalım analizi. Veri kesim tarihi: 13 Mayıs 2011.
** Final genel sağ kalım analizi. Veri kesim tarihi: 11 Şubat 2014.
*** RECIST ile doğrulanan TY veya KY için en iyi genel yanıta sahip hastalar.
† TY veya KY için En İyi Genel Yanıta sahip hastalarda değerlendirilmiştir.
^ Objektif yanıt oranı ve yanıt süresi, BDM tarafından değerlendirilen tümör değerlendirmelerine dayanmaktadır.

Coğrafi bölge ve geçmiş adjuvan/neoadjuvan tedavi veya de novo metastatik meme kanseri sınıflandırma faktörlerine dayalı alt grupları içeren önceden belirlenmiş hasta alt grupları dahil tutarlı bulgular gözlenmiştir (bkz. Şekil 1). Bir *post hoc* inceleme veri analizi, önceden trastuzumab verilen hastalarda (n=88), BDM ile değerlendirilen PS için risk oranının 0,62 (%95 GA 0,35, 1,07), önceden trastuzumab içermeyen tedavi gören hastalarda ise (n=288) 0,6 (%95 GA 0,43, 0,83) olduğunu ortaya koymuştur.

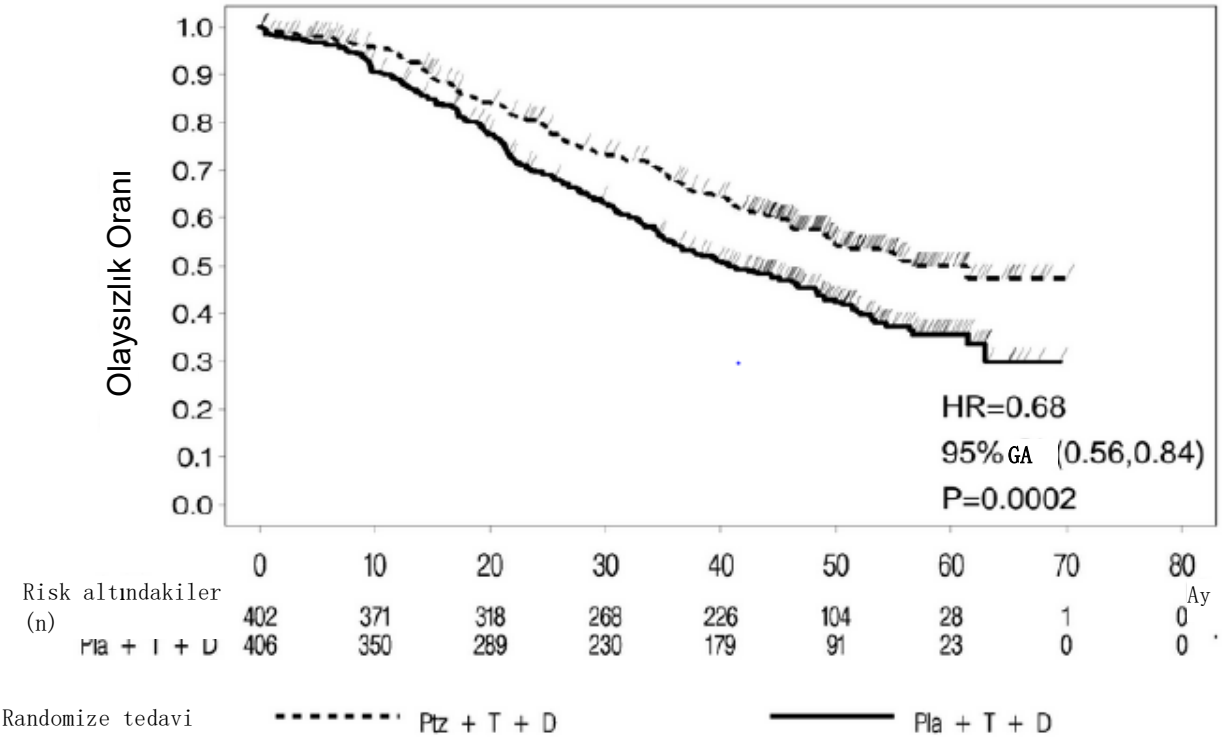
Şekil 1: BDM tarafından değerlendirilen PS'ın hasta alt grubuna göre dağılımı



Nihai olay bazlı genel sağkalım (GS) analizi 389 hasta öldüğünde (plasebo uygulanan grupta 221 ve pertuzumab uygulanan grupta 168) gerçekleştirilmiştir. Daha önce ara genel sağkalım (GS) analizinde (primer analizden bir yıl sonra yapılmıştır) gözlenen, pertuzumab uygulanan grup lehine istatistiksel anlamlı GS yararı korunmuştur (HR 0,68, p=0,0002 log-sıra testi). Ölüme kadar geçen medyan süre, plasebo uygulanan grupta 40,8 ay ve pertuzumab uygulanan grupta 56,5 ay olmuştur (bkz. Tablo 6, Şekil 2).

Çalışma sonunda 515 hasta öldüğünde (plasebo ile tedavi edilen grupta 280 ve pertuzumab ile tedavi edilen grupta 235) yapılan tanımlayıcı bir GS analizi, pertuzumab ile tedavi edilen grup lehine istatistiksel açıdan anlamlı bir GS yararının 99 aylık medyan takip süresi içerisinde korunduğunu göstermiştir (HR = 0,69; p <0,0001 log-rank testi; ölüme kadar geçen medyan süre 40,8 aya [plasebo verilen grup] karşılık 57,1 ay [pertuzumab tedavisi alan grup]). 8. yılda sınır sağkalım tahminleri, pertuzumab ile tedavi edilen grupta %37 ve plasebo uygulanan grupta %23'tür.

Şekil 2: Kaplan-Meier Eğrisi Genel Sağkalım



HR: Risk oranı; GA: Güven aralığı; Pla: Plasebo; Ptz: Pertuzumab; T: Trastuzumab (Herceptin); D: Dosetaksel

İki tedavi grubu arasında, FACT-B TOI-PFB skorlarıyla değerlendirilen Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi'nde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Primer sonlanım noktası olan pertuzumab 7. kür $C_{çukur}$ (yani, doz öncesi 8. kür) için PK sonuçları, 1,22 geometrik ortalama oranı ile, intravenöz pertuzumab (geometrik ortalama 72,4 mcg/mL) ile karşılaştırıldığında PHESGORO içinde yer alan pertuzumabın (geometrik ortalama 88,7 mcg/mL) eşdeğer etkililiğe sahip olduğunu göstermiştir (%90 GA: 1,14-1,31). PHESGORO içerisindeki pertuzumab ve intravenöz pertuzumabın geometrik ortalama oranı için iki yönlü %90 güven aralığının alt sınırı 1,14 idi, yani önceden tanımlanmış olan 0,8 sınırından daha yüksektir.

Sekonder sonlanım noktası olan trastuzumab 7. kür $C_{çukur}$ (yani, doz öncesi 8. kür) için farmakokinetik sonuçları, 1,33 geometrik ortalama oranı ile, intravenöz trastuzumab (geometrik ortalama 43,2 mcg/mL) ile karşılaştırıldığında PHESGORO içinde yer alan trastuzumabın (geometrik ortalama 57,5 mcg/mL) eşdeğer etkililiğe sahip olduğunu göstermiştir (%90 GA: 1,24-1,43).

Emilim:

PHESGORO içerisindeki pertuzumabın medyan maksimum serum konsantrasyonu (C_{maks}) ve maksimum konsantrasyona kadar geçen süre (T_{maks}) sırasıyla, 157 mcg/mL ve 3,82 gündür. Popülasyon farmakokinetik analizine göre, mutlak biyoyararlanım; 0,712 ve birinci derece emilim oranı (Ka) 0,348'dir (1/gün).

PHESGORO içerisindeki trastuzumabın medyan C_{maks} ve T_{maks} değeri sırasıyla, 114 mcg/mL ve 3,84 gündür. Popülasyon farmakokinetik analizine göre, mutlak biyoyararlanım; 0,771 ve Ka 0,404'tür (1/gün).

Dağılım:

Popülasyon farmakokinetik analizine göre, PHESGORO içerisindeki pertuzumabın santral (V_c) kompartmanının dağılım hacmi tipik bir hastada 2,77 litredir.

Popülasyon PK analizine göre, subkütan trastuzumabın V_c kompartmanı tipik bir hastada 2,91 litredir.

Biyotransformasyon:

PHESGORO'nun metabolizması doğrudan incelenmemiştir. Antikorlar, temel olarak katabolizma yoluyla temizlenir.

Eliminasyon:

Popülasyon farmakokinetik analizine göre, PHESGORO içerisindeki pertuzumabın klerensi, 0,163 L/gün ve eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$) ise yaklaşık 24,3 gündür.

Popülasyon farmakokinetik analizine göre, PHESGORO içerisindeki trastuzumabın klerensi, 0,111 L/gündür. Trastuzumabın son dozdan 7 ay sonra hastaların en az %95'inde < 1 mcg/mL (popülasyona göre öngörülen $C_{min,ss}$ değerinin yaklaşık %3'ü veya yaklaşık %97 arınma) konsantrasyonlara ulaşacağı hesaplanmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı hastalar:
İleri yaştaki hastalarda PHESGORO'nun farmakokinetik özelliklerini araştırmak üzere herhangi bir çalışma yürütülmemiştir.

PHESGORO içerisindeki pertuzumab ve intravenöz pertuzumabın popülasyon farmakokinetik analizlerinde yaşın pertuzumabın farmakokinetiğini anlamlı düzeyde etkileyebileceği gösterilmemiştir.

Subkütan ya da intravenöz trastuzumabın popülasyon farmakokinetik analizlerinde yaşın trastuzumab dağılımı üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.

Böbrek yetmezliği olan hastalar:
Böbrek yetmezliği olan hastalarda PHESGORO'nun farmakokinetik özelliklerini araştırmak üzere herhangi bir çalışma yürütülmemiştir.

PHESGORO içerisindeki pertuzumabın ve intravenöz pertuzumabın popülasyon farmakokinetik analizlerine göre, böbrek yetmezliğinin pertuzumab maruziyetini etkilemediği gösterilmiştir; bununla birlikte, popülasyon farmakokinetik analizlerine şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara ait yalnızca sınırlı düzeyde veri dahil edilmiştir.

Subkütan ve intravenöz trastuzumabın popülasyon farmakokinetik analizinde, böbrek yetmezliğinin trastuzumab dağılımını etkilemediği gösterilmiştir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar:

Karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda resmi farmakokinetik çalışmaları yapılmamıştır. PHESGORO içerisindeki pertuzumabın popülasyon farmakokinetik analizine göre, hafif karaciğer yetmezliğinin pertuzumab maruziyetini etkilemediği gösterilmiştir. Bununla birlikte, popülasyon farmakokinetik analizlerine yalnızca sınırlı sayıda hafif karaciğer yetmezliği hastasına ait veriler dahil edilmiştir. Pertuzumab ve trastuzumab gibi IgG1 molekülleri, hepatik doku ile sınırlı olmayan, geniş bir dağılım gösteren proteolitik enzimler tarafından katabolize edilmektedir. Bu sebeple, karaciğer fonksiyonlarındaki değişimlerin pertuzumab ve trastuzumabın eliminasyonu üzerinde herhangi bir etkisi olması beklenmez.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Subkütan pertuzumab, trastuzumab ve vorhiyalüronidaz alfa kombinasyonu ile özel bir çalışma yürütülmemiştir.

Pertuzumab
Pertuzumabın etkisini değerlendirmek için hayvanlar üzerinde spesifik fertilite çalışmaları yapılmamıştır. Sinomolgus maymunu üzerinde yapılan tekrarlayan doz toksisite çalışmasında erkek üreme organları üzerindeki istenmeyen etkilere ilişkin kesin sonuçlara ulaşılamamaktadır.

Üreme toksikolojisi çalışmaları, gebe sinomolgus maymunları üzerinde (gestasyon günü (GG) 19'dan 50'ye) 30 ile 150 mg/kg başlangıç dozlarında ve ardından iki haftada bir verilen 10-100 mg/kg vücut ağırlığı dozlarda yürütülmüştür. C_{maks} temel alındığında bu doz seviyeleri insanlar için önerilen dozdan 2,5 ila 20 kat daha yüksek klinik olarak anlamlı maruziyete neden olmuştur. Pertuzumabın GG19 - GG50 aralığında (organogenez dönemi) intravenöz uygulanması embriyotoksik olmuş, GG25 - GG70 arasında embriyon-fetüs ölümü doza bağlı olarak artmıştır. 2 haftalık 10, 30 ve 100 mg/kg pertuzumab dozlarıyla (C_{maks} temel alındığında insanlar için önerilen dozun 4 ile 35 kat fazlası) tedavi edilen gebe dişi maymunların embriyon-fetüs ölümü sırasıyla %33, %50 ve %85 olmuştur. GG100'deki sezaryen doğumda, tüm pertuzumab doz gruplarında oligohidramniyoz, rölatif akciğer ve böbrek ağırlığında azalma ve renal gelişim geriliği ile tutarlı mikroskobik böbrek hipoplazisi kanıtı saptanmıştır. Bunlara ek olarak, oligohidramniyoza sekonder fetüs büyümesinin kısıtlanmasıyla tutarlı şekilde akciğer hipoplazisi (30 mg/kg vücut ağırlığı grubunda 1/6 ve 100 mg/kg vücut ağırlığı grubunda 1/2), ventriküler septal defektler (30 mg/kg vücut ağırlığı grubunda 1/6), ventrikül duvarında incelme (100 mg/kg vücut ağırlığı grubunda 1/2) ve minör iskelet defektleri (eksternal – 30 mg/kg vücut ağırlığı grubunda 3/6) tespit edilmiştir.

Pertuzumab maruziyeti tüm tedavi gruplarının yavrularında GG100'deki %29-40'lık maternal serum seviyesinde rapor edilmiştir.

Subkütan pertuzumab (4 hafta boyunca 250 mg/kg vücut ağırlığı/hafta) ve intravenöz pertuzumab (26 haftaya kadar haftalık olarak 150 mg/kg vücut ağırlığı'na kadar) sinomolgus maymunlarında (bağlayıcı türler) iyi tolere edilmiştir, ancak diyare gelişimi istisna olmuştur. 15 mg/kg vücut ağırlığı ve daha yüksek intravenöz pertuzumab dozlarında, tedaviye bağlı hafif aralıklı diyare gözlenmiştir. Bir grup maymunda, kronik doz uygulaması (haftada 26 doz) şiddetli sekretuar diyare ataklarına yol açmıştır. Diyare, bir hayvanın (50 mg/kg/doz) ötenazi edilmesi dışında, intravenöz sıvı replasman tedavisi dahil destekleyici bakım ile yönetilmiştir.

Trastuzumab
Sinomolgus maymunlarında 600 mg formülasyona sahip PHESGORO'da yer alan insan idame trastuzumab dozunun 16 katına kadar olan dozlarda, intravenöz yolla trastuzumab uygulanarak üreme çalışmaları yürütülmüştür ve fertilitede bozulma ya da fetüse zarara dair herhangi bir kanıt ortaya konmamıştır. Erken (gestasyonun 20-50. günleri) ve geç (gestasyonun 120-150. günleri) fetal gelişim döneminde plasental trastuzumab geçişi gözlenmiştir.

6 aya kadar olan çalışmalarda akut veya çoklu doza bağlı toksisiteye ilişkin veya teratoloji, kadın fertilitesi veya geç gestasyonel toksisite/plasenta geçiş çalışmalarında üreme toksisitesine ilişkin kanıta rastlanmamıştır. Trastuzumab genotoksik değildir. Formülasyonda önemli bir yardımcı madde olan trehaloz ile ilgili yapılan çalışmada, herhangi bir toksisite ortaya konulmamıştır.

Trastuzumabın karsinojenik potansiyelini veya erkeklerde üreme üzerine etkilerini belirlemek için uzun dönem hayvan çalışmaları yapılmamıştır.

PHESGORO formülasyonundaki insan idame dozu olan 600 mg trastuzumabın 16 katına kadar olan intravenöz trastuzumab dozları uygulanan emzirmekte olan Sinomolgus maymunlarında yapılan bir çalışma, trastuzumabın doğum sonrası süte geçtiğini göstermiştir. In utero trastuzumab maruziyeti ve bebek maymunların serumlarında trastuzumabın var olması, doğumdan 1 aylık olana kadar geçen sürede büyümelerinde veya gelişimlerinde herhangi bir advers etkiye sebep olmamıştır.

Hiyalüronidaz
Hiyalüronidaz insan vücudundaki dokuların çoğunda bulunmaktadır. Rekombinant insan hyalüronidazına ilişkin klinik dışı verilere göre, güvenlilik farmakolojisi sonlanım noktaları da dahil olmak üzere tekrarlanan doz toksisitesine ilişkin konvansiyonel çalışmalar baz alındığında insanlar için özel bir tehlike oluşturmamaktadır. Vorhiyalüronidaz alfa ile gerçekleştirilen üreme toksikolojisi çalışmaları sonucunda, yüksek sistemik maruziyet durumunda farelerde embriyofetal toksisitenin söz konusu olduğu ortaya konmuş ancak teratojenik potansiyel gösterilmemiştir.

Trastuzumab subkütan formülasyon ile tavşanlarda tek doz çalışması ve Sinomolgus maymunlarında 13 haftalık tekrarlanan doz toksisite çalışması gerçekleştirilmiştir. Tavşan çalışması özel olarak lokal tolerabilite yönlerini değerlendirmek üzere yürütülmüştür. 13 haftalık çalışma, subkütan uygulamaya geçilmesinin ve yardımcı madde olarak vorhyaluronidaz alfa kullanımının trastuzumabın güvenlilik özellikleri

üzerinde bir etkiye sahip olmadığını doğrulamak için gerçekleştirilmiştir. Trastuzumabın subkütan formülasyonu lokal ve sistemik olarak iyi tolere edilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Vorhiyalüronidaz alfa
L-Histidin
L-Histidin hidroklorür monohidrat
α,α-trehaloz dihidrat
Sukroz
L-metiyonin
Polisorbat 20 (E432)
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

PHESGORO kullanıma hazır bir çözeltidir ve diğer ürünlerle karıştırılmamalı ya da seyreltilmemelidir.

6.3 Raf ömrü

18 ay

Tıbbi ürün flakondan enjektöre aktarıldıktan sonra fiziksel ve kimyasal olarak 28 gün süreyle, 2°C - 8°C'de ışıktan korunarak ve 24 saat süreyle (flakon ve enjektördeki kümülatif süre) ortam sıcaklığında (maksimum 30°C) diffüz gün ışığında stabildir.

PHESGORO antimikrobiyal koruyucu içermediğinden, mikrobiyolojik açıdan tıbbi ürün derhal kullanılmalıdır. Eğer hemen kullanılmazsa, geçerli saklama süreleri ve kullanım öncesi koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve enjektörün hazırlanması kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda gerçekleştirilmediği sürece, normalde 2°C ila 8°C'de 24 saatten daha uzun olmamalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında saklayınız (2ºC-8ºC).
Dondurmayınız.
Flakonu ışıktan korumak için karton kutusunda saklayınız.

Açılmış olan tıbbi ürüne ilişkin saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3 ve 6.6

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

600 mg pertuzumab ve 600 mg trastuzumab barındıran 10 mL çözelti içeren, flororesin lamine kauçuk tıpa ile kapatılmış, bir adet 15 mL'lik tip I borosilikat cam flakon içeren kutu.

Tıpa, alüminyum ile mühürlenmiştir ve turuncu, plastik bir geçme kapakla kapatılmıştır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

PHESGORO, uygulanmadan önce içerisinde herhangi bir partikül ya da renk değişikliği olmadığından emin olmak için görsel olarak incelenmelidir. Partikül varlığı ya da renk değişimi durumunda ilgili flakon yerel imha kılavuzları uyarınca imha edilmelidir.

Flakon çalkalanmamalıdır.

PHESGORO çözeltisini flakondan çekmek ve subkütan olarak enjekte etmek için bir enjektör, bir transfer iğnesi ve bir enjeksiyon iğnesi gereklidir. PHESGORO, 25G-27G arası ölçülere ve 3/8 "(10mm) -5/8" (16mm) arası uzunluğa sahip hipodermik enjeksiyon iğneleri kullanılarak enjekte edilebilir. PHESGORO, paslanmaz çelik, polipropilen, polikarbonat, polietilen, poliüretan, polivinil klorür ve florlu etilen polipropilen ile uyumludur.

PHESGORO antimikrobiyal koruyucu içermediğinden, mikrobiyolojik açıdan derhal kullanılmalıdır. Eğer derhal kullanılmayacaksa, hazırlama işlemi kontrollü ve doğrulanmış aseptik koşullarda gerçekleştirilmelidir. Çözeltinin enjektöre aktarılmasından sonra, çözeltinin iğnede kurumasını önlemek ve tıbbi ürünün kalitesinden ödün vermemek için transfer iğnesinin bir enjektör kapatma başlığı ile değiştirilmesi önerilir. Enjektörü yapışkanlı çıkartma ile etiketleyin. Hipodermik enjeksiyon iğnesi, uygulamadan hemen önce enjektöre takılmalı, ardından PHESGORO 1200mg/600mg kullanılıyorsa 15mL'ye veya PHESGORO 600mg/600mg kullanılıyorsa 10mL'ye hacim ayarlaması yapılmalıdır.

PHESGORO yalnızca tek kullanımlıktır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’’ ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi
Uniq İstanbul
Ayazağa Cad. No.4 D/101
Maslak 34396 Sarıyer-İstanbul
Tel: (0 212) 366 90 00
Faks: (0 212) 285 22 00

8. RUHSAT NUMARASI

2024/308

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.08.2024
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ