



賀雙妥皮下注射劑 600/600毫克

Phesgo Solution for Subcutaneous Injection 600/600 mg

衛部菌疫輸字 第 001173 號

本藥限由醫師使用

版本日期 2025-09-30

警語：心肌病變、胚胎-胎兒毒性與肺毒性

心肌病變

PHESGO可能會導致無臨床症狀與有臨床症狀之心臟衰竭。在接受PHESGO併用含有anthracycline化學療法治療(anthracycline-containing chemotherapy regimens)的病人，其發生率與嚴重程度最高。

在以PHESGO治療前與治療期間應評估心臟功能。在有出現臨床上左心室功能顯著降低的情況下，接受輔助治療的病人應停止PHESGO之治療，對轉移性乳癌病人則應暫停PHESGO之治療[見用法及用量(3.1.3)與警語及注意事項(5.1.1)]。

胚胎-胎兒毒性

PHESGO曝藥可能導致胚胎-胎兒死亡與先天缺陷，包括羊水過少以及表現為肺臟發育不全、骨骼異常和新生兒死亡的羊水過少症候群。請告知病人這些風險，以及有效避孕措施的必要[見警語及注意事項(5.1.2)與特殊族群注意事項(6.1)、(6.3)]。

肺毒性

PHESGO給藥可能導致嚴重且致命的肺部毒性。因發生全身性過敏、血管性水腫、間質性肺病或急性呼吸窘迫症候群而停止PHESGO治療。監測病人直到症狀完全緩解為止[見警語及注意事項(5.1.3)]。

1 性狀

1.1 有效成分及含量

有效成分: pertuzumab與trastuzumab

含量:

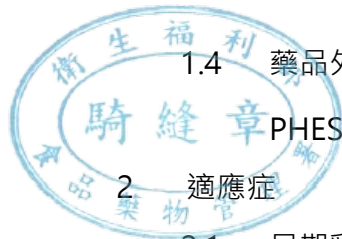
- 15 mL 溶液之單劑小瓶含有主成分 1,200 mg pertuzumab 與 600 mg trastuzumab以及賦形劑30,000單位玻尿酸酶(hyaluronidase)。每mL溶液含有 80 mg pertuzumab、40 mg trastuzumab與2,000單位玻尿酸酶。
- 10 mL溶液之單劑小瓶含有主成分600 mg pertuzumab與600 mg trastuzumab以及賦形劑 20,000 單位玻尿酸酶(hyaluronidase)。每 mL 溶液含有 60 mg pertuzumab、60 mg trastuzumab與2,000單位玻尿酸酶。

1.2 賦形劑

玻尿酸酶、α, α-trehalose、L-histidine、L-histidine hydrochloric monohydrate、L-methionine、polysorbate 20與sucrose。

1.3 劑型

皮下注射劑



1.4 藥品外觀

PHESGO為澄清至乳白，且為無色至淡棕色的溶液。

2 適應症

2.1 早期乳癌(EBC)

與化學治療藥物合併使用於：

- 術前輔助療法適用於 HER2 陽性，局部晚期、發炎性或早期乳癌(腫瘤直徑大於 2 cm或淋巴結陽性) 之病人，作為早期乳癌完整治療處方之一部分。
- 術後輔助治療適用於 HER2 陽性且具有高復發風險之早期乳癌病人。

說明: 根據Aphinity臨床試驗結果，在術後輔助治療中，具有高復發風險之HER2陽性早期乳癌病人定義為其乳癌呈淋巴結陽性。

2.2 轉移性乳癌(MBC)

與docetaxel併用於治療轉移後未曾以抗 HER2 或化學療法治療之 HER2 陽性轉移性乳癌病人。

3 用法及用量

3.1 用法用量

3.1.1 病人篩選

依據腫瘤檢體的HER2蛋白過度表現或HER2基因放大來篩選病人[見適應症(2)與臨床試驗資料(12)]。HER2蛋白過度表現和HER2基因放大的評估應使用衛生主管機關核准之乳癌專用檢測方法並由能力經認可的實驗室來執行。

不當的檢測表現，包括使用固定不理想的組織、未使用特定試劑、未遵從特定的檢測步驟及未加入適當對照組供檢測結果驗證等，均可能得到不可靠的結果。

3.1.2 重要用法用量資訊

PHESGO僅可以皮下施打於大腿。請勿施打到靜脈。

PHESGO的施打方式及用法用量與靜脈輸注的Perjeta (pertuzumab)、靜脈輸注的Herceptin (trastuzumab)以及皮下施打的Herceptin (trastuzumab)不同。

請勿將 PHESGO 與 Perjeta (pertuzumab)、Herceptin (trastuzumab)、Kadcyla (trastuzumab emtansine)互相替換。

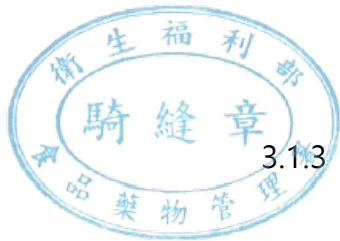
PHESGO一定要由專業醫護人員施打。

接受含anthracycline療程的病人，PHESGO應於完成整個anthracycline療程治療後給予。

在接受PHESGO併用docetaxel或paclitaxel治療早期乳癌的病人中，同一治療週期內的docetaxel或paclitaxel於PHESGO之後施打。

在接受PHESGO併用docetaxel治療轉移性乳癌的病人中，同一治療週期內的docetaxel於PHESGO之後施打。

在接受PHESGO的起始劑量後觀察病人最少30分鐘，以及之後每次的PHESGO維持劑量後觀察病人15分鐘，看是否出現徵兆或過敏症狀或給藥相



3.1.3

關反應。應該備有治療此類反應的藥物以及急救設備，以便立即使用[見警語及注意事項(5.1.5)]。

建議劑量與療程

PHESGO建議的劑量及療程如表1所示。

表1：建議的劑量及療程

劑量	單位含量	給藥說明
起始劑量	15毫升溶液中含1,200毫克 pertuzumab、600毫克trastuzumab與30,000單位玻尿酸酶(hyaluronidase) (1,200 mg、600 mg與30,000單位/15 mL)	以約8分鐘皮下施打
維持劑量(每3週施打一次)	10毫升溶液中含600毫克pertuzumab、600毫克trastuzumab與20,000單位玻尿酸酶 (600 mg、600 mg與20,000單位/10 mL)	每3週以約5分鐘皮下施打

不需針對病人體重或併用的化學療法療程調整PHESGO劑量。

目前接受靜脈輸注Perjeta (pertuzumab)和Herceptin (trastuzumab)治療的病人可轉換至PHESGO。自上一劑接受靜脈輸注Perjeta (pertuzumab)和Herceptin (trastuzumab)治療的病人在短於6週內時，可以接受PHESGO 600 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab作為維持劑量，以及後續每3週一次給藥。自上一劑接受靜脈輸注Perjeta (pertuzumab)和Herceptin (trastuzumab)治療的病人在超過6週後，應先給予PHESGO起始劑量1,200 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab，然後後續以每3週一次給予600 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab的維持劑量。

乳癌的術前輔助治療

在早期乳癌治療療程中，每3週施打PHESGO一次，為期3至6個週期[見臨床試驗資料(12.1)]，確切療程參考Perjeta (pertuzumab)的仿單中，合併Herceptin (trastuzumab)與化學療法施打建議療程，說明如下：

1. NeoSphere給藥方式，Perjeta (pertuzumab)與Herceptin (trastuzumab)和docetaxel併用4個術前治療週期，接著接受fluorouracil、epirubicin與cyclophosphamide (FEC) 3個術後治療週期
2. TRYPHAENA和BERENICE的給藥方式，單獨FEC 3或4個術前治療週期，接著再接受Perjeta (pertuzumab)與docetaxel和Herceptin (trastuzumab)併用3或4個術前治療週期
3. TRYPHAENA給藥方式，Perjeta (pertuzumab)與docetaxel、carboplatin和Herceptin (trastuzumab) (TCH)併用6個術前治療週期



(不建議提高docetaxel劑量超過75 mg/m²)

4. BERENICE給藥方式，劑量密集式doxorubicin和cyclophosphamide(ddAC)單獨使用4個術前治療週期，接著再接受Perjeta (pertuzumab)與paclitaxel 和Herceptin (trastuzumab)併用4個術前治療週期

手術後，病人應繼續接受PHESGO以完成1年的治療(最多18個週期)，或直到疾病復發或出現無法處置的毒性為止，以先發生者為準，作為早期乳癌完整治療處方之一部分。

乳癌的術後輔助治療

PHESGO應每3週給予一次，進行為期1年的治療(最多18個週期)或直到疾病復發或發生難以處理的毒性為止，以先發生者為主。如同APHINITY試驗中的給藥包括含anthracycline類和/或taxane類的標準化療，作為早期乳癌完整療程的一部份，PHESGO應在第一個含taxane治療週期的第1天開始給藥[見臨床試驗資料(12.1)]。

轉移性乳癌(MBC)

當 docetaxel 和 PHESGO 併用治療時，docetaxel 的起始建議劑量為 75 mg/m²，以靜脈輸注的方式給予。若起始劑量耐受性良好，則可提高劑量至 100 mg/m²每3週一次。施打PHESGO直到疾病復發或出現無法處置的毒性為止，以先發生者為準。

3.1.4 劑量調整

延遲或遺漏劑量之劑量調整

針對延遲或遺漏的PHESGO劑量，若兩劑接續注射之間的時間短於6週，則施打600 mg、600 mg與20,000單位/10 mL之維持劑量。不需要等到下次預定給藥的時間。

若兩劑接續注射之間的時間為6週或以上，則重新施打起始劑量1,200 mg、600 mg與30,000單位/15 mL，之後給予每3週一次的維持劑量600 mg、600 mg與20,000單位/10 mL。

有關化學療法的劑量調整，請見相關產品仿單。

心肌症[見加框警語、警語及注意事項(5.1.1)]

展開PHESGO治療前以及治療期間定期評估左心室射出率(LVEF)，如表2所示。

發生LVEF功能不良時建議的劑量調整如表2所示[見警語及注意事項(5.1.1)]。

表2：針對左心室功能不良的劑量調整

	治療前 LVEF：	監測 LVEF 間隔時 間：	LVEF降低至以下數 值時，則暫停 PHESGO治療至少3 週：	停藥3週後LVEF回復 至以下數值時，則 重新開始PHESGO 治療：
早期乳癌	≥ 55%*	約12週 (術前輔 助治療期	< 50%，且相較治 療前數值降低 ≥ 10%	下列任何一個
				≥50% 較治療前 數值降低



		間要評估			< 10%
轉移性乳癌	≥ 50%	一次) 約12週	下列任何一個		下列任何一個
			<40%	40%至45%·且相較治療前數值降低 ≥ 10%	>45% 40%至45%·且相較治療前數值降低 < 10%

* 針對接受含anthracycline化學治療的病人，在完成anthracycline療程後，其左心室射出率(LVEF)須≥ 50%，方可開始PHESGO治療。若在約3週內再次評估後LVEF並未改善、進一步降低和/或病人出現症狀，則永久停止PHESGO治療[見警語及注意事項(5.1.1)]。

過敏與給藥相關反應

若病人發生嚴重的過敏反應(如：全身性過敏)則立即停止注射[見警語及注意事項(5.1.5)]。

3.2 調製方式

給藥的製備

為了預防用藥錯誤，務必檢查藥瓶上標籤以確認正在製備及施打的藥物為PHESGO，而非靜脈輸注之Perjeta (pertuzumab)，或靜脈輸注之Herceptin (trastuzumab)，或皮下施打之Herceptin (trastuzumab)。

針劑藥品在給藥前，只要溶液及容器允許，均應目視檢查是否有顆粒物質與變色情形。若出現顆粒或變色，請勿使用此小瓶。不可搖晃。丟棄任何未使用而留在小瓶中的溶液。

對應起始與維持劑量的每支PHESGO小瓶均為一次性皮下注射的即用劑量，不應予以稀釋。

需要使用針筒、轉移針頭與注射針頭從小瓶中抽取PHESGO溶液並進行皮下注射。PHESGO可使用25G - 27G (3/8" - 5/8")的皮下注射針頭進行注射。

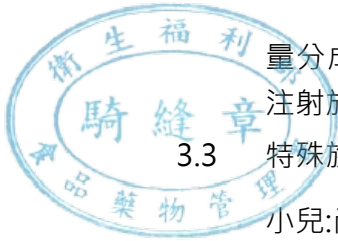
為了避免針頭堵塞，請在調整體積到15 mL (起始劑量)與10 mL (維持劑量)後即將給藥前才接上皮下注射針頭。若劑量未立即施打而PHESGO溶液已從小瓶抽取到針筒中，請將轉移針頭換成針頭蓋。以可撕式貼紙標示針筒並將針筒儲存於冰箱[2°C至8°C (36°F至46°F)]最多24小時及室溫[20°C至25°C (68°F至77°F)]最多4小時，並避免不必要的儲存。

PHESGO與不鏽鋼、聚丙烯、聚碳酸酯、聚乙烯、聚氨酯、聚氯乙烯和氟化乙烯聚丙烯相容。

給藥

- 以約8分鐘皮下施打PHESGO 1,200 mg、600 mg、30,000單位/15 mL
- 以約5分鐘皮下施打PHESGO 600 mg、600 mg、20,000單位/10 mL

皮下注射部位僅應在左右側大腿之間輪換。應在距之前部位至少1 英吋 (2.5 cm)的健康皮膚給予新的注射，且絕不可注射於皮膚發紅、瘀青、觸痛或硬化的區域。請勿將劑



量分成兩支針筒或兩個部位施打。PHESGO治療過程中，其他皮下施打的藥物最好應注射於不同部位。

3.3 特殊族群用法用量

小兒:尚未確立小兒病人使用PHESGO的安全性與療效。

4 禁忌

PHESGO禁用於已知對Perjeta (pertuzumab)或Herceptin (trastuzumab)或玻尿酸酶 (hyaluronidase)或任何賦形劑過敏的病人。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 心肌病變

PHESGO可能導致高血壓、心律不整、左心室心臟功能不全、失能性心臟衰竭、心肌病變與心因性死亡[見紅框警語：心肌病變]。PHESGO可能導致無症狀的左心室射出率(LVEF)降低。

在接受靜脈輸注之Perjeta (pertuzumab)、靜脈輸注之Herceptin (trastuzumab)與docetaxel治療的病人中，觀察到LVEF降低的發生率增加。在接受Herceptin (trastuzumab)治療的病人中通報症狀性心臟功能不全的發生率增加4至6倍，以Herceptin (trastuzumab)合併anthracycline施打時的絕對發生率最高。

停用PHESGO後接受anthracycline治療的病人心臟功能不全的風險也可能增加[見交互作用(7)與藥效藥理特性(10.2)]。

心臟監測

展開PHESGO治療前，請進行全面的心臟評估，包括病史、理學檢查，並以心臟超音波或多開道血管攝影(MUGA)掃描判定LVEF。

於PHESGO治療期間定期評估LVEF [見用法及用量(3.1.4)]。

若在約3週內再次評估後LVEF並未改善、進一步降低和/或病人出現症狀，則永久停止PHESGO治療。

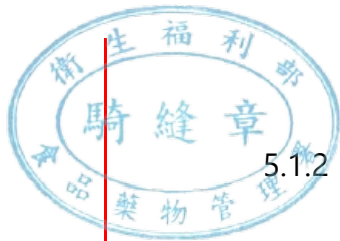
完成PHESGO治療後，在術後輔助治療中繼續每6個月監測心肌症及評估LVEF測量值至少2年。

PHESGO

在FeDeriCa試驗中，PHESGO治療組中發生至少一種心臟異常的病人百分比為22%。PHESGO治療組中最常發生的心臟不良反應為射出率降低。

PHESGO治療組中心臟衰竭(紐約心臟協會[NYHA]第III/IV類)併發LVEF降低 $\geq 10\%$ 且降至低於50%的發生率為0.8%。PHESGO組中確認無症狀或輕微症狀(NYHA第II類)併發LVEF降低 $\geq 10\%$ 且降至低於50%的發生率為1.2% [見副作用/不良反應(8.2)]。

PHESGO和/或靜脈輸注之Perjeta (pertuzumab)與Herceptin (trastuzumab)未曾針對下列病人做過研究：治療前LVEF數值 $< 55\%$ (早期乳癌[EBC])或 $< 50\%$ (轉移性乳癌[MBC])者；之前有鬱血性心臟衰竭(CHF)病史者；可能損害左心室功能的情況，例如未獲得控制的高血壓、近期曾發生心



5.1.2

肌梗塞、需要治療的嚴重心律不整，或之前接受anthracycline治療累積的doxorubicin或與其相當的藥物曝藥量 $> 360 \text{ mg/m}^2$ 。

胚胎-胎兒毒性

為懷孕女性施打PHESGO可能導致胎兒損傷。在上市後報告中，於懷孕期間以靜脈輸注Herceptin (trastuzumab)曾引起羊水過少以及表現為肺臟發育不全、骨骼異常和新生兒死亡的羊水過少症候群。在一項動物生殖試驗中，懷孕食蟹獼猴在器官生成階段接受曝藥量相當於2.5至20倍人體接受建議劑量之曝藥量的靜脈輸注Perjeta (pertuzumab)時(依據 C_{max})，會導致羊水過少、胎兒腎臟發育遲緩、和胚胎-胎兒死亡。

展開PHESGO治療前應確認具生育能力女性的懷孕狀態。應告知懷孕女性和具生育能力的女性，懷孕期間和受孕前7個月內暴露於PHESGO可能導致胎兒損傷。應告知具生育能力的女性，在PHESGO治療期間及最後一劑治療後7個月內應使用有效避孕措施[見特殊族群注意事項(6.1、6.3)與藥物動力學特性(11)]。

5.1.3

肺部毒性

PHESGO可能導致嚴重且致命的肺部毒性。靜脈輸注之Herceptin (trastuzumab)中已通報這些不良反應。肺部毒性包括呼吸困難、間質性肺炎、肺浸潤、胸腔積液、非心因性肺水腫、肺功能不全和缺氧、急性呼吸窘迫症候群與肺纖維化。患有症狀性內因性肺病，或腫瘤廣泛侵犯肺臟而導致休息時出現呼吸困難的病人，似乎出現更為重度的毒性反應。

5.1.4

化學療法引發的嗜中性白血球減少症更加惡化

PHESGO可能使化學療法引發的嗜中性白血球減少症更加惡化。在靜脈輸注Herceptin (trastuzumab)的隨機分配對照臨床試驗中，接受Herceptin (trastuzumab)合併骨髓抑制性化學療法治療的病人發生第3 - 4級嗜中性白血球減少症和發熱性嗜中性白血球減少症的比例高於只接受化學療法者。接受Herceptin (trastuzumab)治療與未接受者間敗血症死亡的發生率相近。

5.1.5

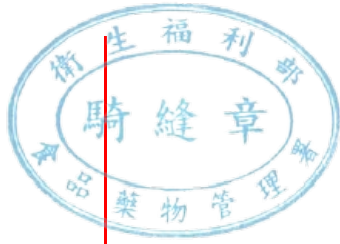
過敏與輸注相關反應

嚴重之輸注相關反應(administration-related reactions, ARRs)，包括過敏、全身性過敏以及致命性結果之事件，與靜脈輸注Perjeta (pertuzumab)與Herceptin (trastuzumab)有關。因晚期惡性腫瘤併發症和共病而導致休息時呼吸困難的病人發生重度或致命性ARR的風險可能增加。

在FeDeriCa試驗中，PHESGO組中的過敏發生率為1.2%。以PHESGO治療的病人發生輸注相關反應機率為21%。在PHESGO組中，最常見的輸注相關反應為注射部位反應(15%)和注射部位疼痛(2%)。

於PHESGO起始劑量注射期間和注射後30分鐘，以及後續維持劑量注射後15分鐘應密切監測病人。若發生顯著的注射相關反應，則減緩或停止注射並給予適當的醫療處置。病人應予以評估並小心監測，直到徵兆和症狀都完全消失為止。

在發生全身性過敏或重度注射相關反應的病人中，永久停止PHESGO治療。應該備有治療此類反應的藥物以及急救設備，以便立即使用。針對發生可逆



性第1或2級過敏反應的病人，考慮在PHESGO再次給藥前先給予止痛藥、退燒藥或抗組織胺等前置用藥(pre-medication)[見副作用/不良反應(8.2)]。PHESGO 禁用於已知對於 Perjeta (pertuzumab)、Herceptin (trastuzumab)、玻尿酸酶(hyaluronidase)或任何賦形劑過敏之病人[見禁忌(4)]。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

為懷孕女性施打PHESGO可能導致胎兒損傷。在上市後報告中，於懷孕期間以靜脈輸注Herceptin (trastuzumab)曾引起羊水過少以及表現為肺臟發育不全、骨骼異常和新生兒死亡的羊水過少症候群(見資料)。在一項動物生殖試驗中，懷孕食蟹獼猴在器官生成階段接受臨床相關曝藥量高於2.5至20倍人體接受建議劑量之曝藥量的pertuzumab時(依據 C_{max} [見資料])，會導致羊水過少、胎兒腎臟發育遲緩、和胚胎-胎兒死亡。應告知病人對於胎兒的可能風險。若在懷孕期間或受孕前7個月內使用PHESGO，應進行臨床上的考量與評估(見臨床考量)。

針對特定族群的重大先天缺陷和流產背景風險的估計值仍未知。在美國整體族群中，臨床上確認懷孕發生重大先天缺陷與流產的背景風險估計值分別為2–4%與15–20%。

臨床考量

胎兒/新生兒不良反應

針對懷孕期間或受孕前7個月內接受PHESGO治療的女性，應監測羊水過少。若發生羊水過少，應進行適合其胎齡且與醫界照護標準相符的胎兒檢測。

資料

人類資料

在上市後報告中，懷孕期間使用Herceptin (trastuzumab)導致羊水過少以及胎兒表現為肺臟發育不全、骨骼異常和新生兒死亡的羊水過少症候群。這些個案報告描述有只接受Herceptin (trastuzumab)治療或合併化學療法治療的懷孕女性發生羊水過少。在一些個案報告中，停用Herceptin (trastuzumab)後羊水指數升高。在一個個案中，羊水指數改善後重新開始Herceptin (trastuzumab)治療而再次發生羊水過少。

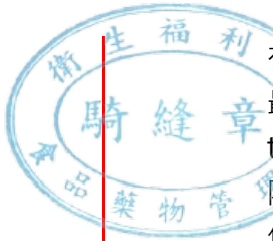
動物試驗資料

皮下注射之PHESGO含pertuzumab、trastuzumab與玻尿酸酶[見說明(10.2)]。

Pertuzumab：

懷孕食蟹獼猴於妊娠第19日(Gestational Day, GD)接受起始劑量30 - 150 mg/kg的pertuzumab治療，之後每2週給予10 - 100 mg/kg的劑量。根據 C_{max} ，上述劑量達到的臨床相關暴藥量高於人類接受建議劑量時暴藥量的2.5 - 20倍。Pertuzumab在妊娠第19日至第50日(器官形成時期)以靜脈給藥，會造成胚胎毒性，隨著劑量的增加，胚胎在妊娠第25日至第70日的死亡率也增加。胚胎-胎兒流失的發生率為33、50和85%。在妊娠第100日進行剖腹產時，在所有的pertuzumab劑量組中均可看出有羊水過少、肺臟及腎臟相對重量減輕及符合腎臟發育延遲的腎臟發育不全等情況。所有治療組均通報後代有pertuzumab暴露的現象，在妊娠第100日的暴藥量介於母體血清濃度的29% - 40%間。

Trastuzumab：



在器官形成時期為懷孕食蟹獼猴以靜脈輸注施打Herceptin (trastuzumab)的試驗中，最高達25 mg/kg每週給予兩次的劑量下(最高達建議每週人體劑量2 mg/kg的25倍)，trastuzumab於妊娠早期(妊娠第20至50日)和晚期(妊娠第120至150日)穿透胎盤屏障。在胎兒血清與羊水中trastuzumab的濃度分別約為母體血清濃度的33%和25%，但並未出現相關的發育不良反應。

玻尿酸酶：

在一項胚胎-胎兒試驗中，在器官形成時期以皮下注射每日給予小鼠玻尿酸酶(重組人類)，劑量最高達2,200,000 U/kg，根據起始與維持劑量，此劑量分別較人類接受建議劑量高出> 2,400和3,600倍。該試驗並未發現致畸胎性的佐證。觀察到胎兒體重下降與胎兒再吸收數增加，無反應之每日劑量為360,000 U/kg，根據起始與維持劑量，此劑量分別較人類接受建議劑量高出> 400和600倍。

在一項產前與產後生殖試驗中，從著床到哺乳及斷奶以皮下注射每日給予小鼠玻尿酸酶(重組人類)，劑量最高達1,100,000 U/kg，根據起始與維持劑量，此劑量分別較人類接受建議劑量高出> 1,200和1,800倍。該試驗並未發現子代性成熟、學習和記憶或生育力上的不良反應。

6.2 哺乳

風險摘要

目前未有pertuzumab、trastuzumab或玻尿酸酶進入人體乳汁、對於哺乳嬰兒或乳汁生成影響之資料。已發表資料顯示，人體IgG存在於人體乳汁內，但未大量進入新生兒和嬰兒循環。Trastuzumab存在於哺乳食蟹獼猴的乳汁內，但未出現相關新生兒毒性(見資料)。應考量哺乳對於發育和健康的利益，以及母親對於PHESGO治療的臨床需求，和PHESGO或潛在母體情況對於哺乳嬰兒的任何潛在不良作用。此項考量也應將pertuzumab的排除半衰期及trastuzumab清除期為7個月納入考量[見藥物動力學特性(11)]。

資料

在哺乳的食蟹獼猴中，產前(妊娠第120日開始)和產後(到產後第28日)每週施打兩次Herceptin (trastuzumab) 25 mg/kg劑量後(靜脈輸注之Herceptin (trastuzumab)每週人體建議劑量2 mg/kg的25倍)，trastuzumab存在於乳汁內的濃度約為母體血清濃度的0.3%。血清中測得trastuzumab濃度的嬰兒猴子從出生到年齡1個月大時，並未表現出生長或發育上的任何不良反應。

6.3 有生育能力的女性與男性

懷孕期間施打PHESGO可能導致胚胎-胎兒損傷。

懷孕檢測

展開PHESGO治療前應確認具生育能力女性的懷孕狀態。

避孕

女性

應告知具生育能力的女性，在PHESGO治療期間及最後一劑治療後7個月內應使用有效避孕措施[見特殊族群注意事項(6.1)與藥物動力學特性(11)]。

6.4 小兒

尚未確立小兒病人使用PHESGO的安全性與療效。

6.5 老年人



在FeDeriCa試驗中接受PHESGO治療的總病人人數中，11%為65歲以上，其中1.6%為75歲以上。PHESGO臨床試驗納入的年齡65歲以上病人人數不足，故無法判定老年病人與較年輕病人的反應是否有所不同。

在靜脈輸注Herceptin (trastuzumab)的試驗中，針對接受輔助治療或轉移性疾病治療者，老年病人中心臟功能不良的風險高於較年輕病人。在老年病人與較年輕病人間，並未觀察到安全性或療效的其他差異。在靜脈輸注Perjeta (pertuzumab)合併Herceptin (trastuzumab)治療的試驗中，年齡65歲以上的病人中食慾降低、貧血、體重減輕、無力、味覺異常、周邊神經病變與低鎂血症的風險高於年齡不到65歲的病人。

7 交互作用

因PHESGO的清除期很長，停用PHESGO後接受anthracycline的病人，心臟功能不全的風險可能增加 [見藥物動力學特性(11)]。若可能，停用PHESGO後長達7個月內應避免接受含anthracycline的治療。若使用anthracycline，應小心監測病人的心臟功能。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列不良反應在仿單的其他章節中有更詳細的討論：

- 心肌病變[見警語及注意事項(5.1.1)]
- 胚胎-胎兒毒性[見警語及注意事項(5.1.2)]
- 肺部毒性[見警語及注意事項(5.1.3)]
- 化學療法引發之嗜中性白血球減少症惡化[見警語及注意事項(5.1.4)]
- 過敏與給藥相關反應[見警語及注意事項(5.1.5)]

8.2 臨床試驗經驗

由於臨床試驗進行的條件變異很大，在藥物臨床試驗中觀察到的不良反應率無法直接與另一項藥物臨床試驗中的不良反應率相比較，且無法反映實際觀察到的不良反應率。

乳癌的術前與術後輔助治療

在一項針對500名過度表現HER2之早期乳癌病人進行的開放性、多中心、隨機分配試驗(FeDeriCa)中，評估PHESGO的安全性[見臨床試驗資料(12.1)]。

病人經隨機分配接受PHESGO (1,200 mg pertuzumab、600 mg trastuzumab與30,000單位玻尿酸酶/15 mL)，之後每3週一次接受600 mg pertuzumab、600 mg trastuzumab與20,000單位玻尿酸酶/10 mL之維持劑量，或者接受建議劑量之靜脈輸注Perjeta (pertuzumab)與靜脈輸注Herceptin (trastuzumab)兩種治療之一。病人進行隨機分配接受8個週期的術前輔助化學療法，並於第5 - 8週期時施打4個週期的PHESGO或靜脈輸注Perjeta (pertuzumab)與Herceptin (trastuzumab)兩者之一，接著進行手術。手術後，病人繼續如手術前治療般接受單獨PHESGO或靜脈輸注Perjeta (pertuzumab)與Herceptin (trastuzumab) (靜脈輸注或皮下施打)治療，額外治療14個週期以完成18個週期。PHESGO的治療期中位數為24週(範圍：0 - 42週)。

接受PHESGO的病人中有16%發生嚴重不良反應。病人發生嚴重不良反應> 1%之事件包括發熱性嗜中性白血球減少症(4%)、嗜中性白血球減少性敗血症(1%)和嗜中性白血



球計數下降(1%)。有1例致命性不良反應，發生率1/248 (0.4%)，起因為急性心肌梗塞，且是發生在開始以PHESGO進行HER2標靶治療之前。

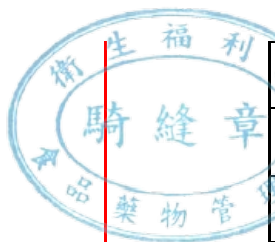
PHESGO組中病人有8%發生導致永久停止任何試驗藥物治療的不良反應。導致永久停用PHESGO治療的不良反應為射出率降低(1.2%)、心臟衰竭(0.8%)和肺炎/肺纖維化(0.8%)。

接受PHESGO治療的病人有40%因不良反應而中斷劑量。接受PHESGO的病人中發生需要中斷劑量的不良反應率> 1%，包括嗜中性白血球減少症(8%)、嗜中性白血球計數下降(4%)和腹瀉(7%)。

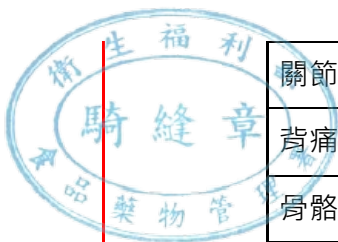
表3彙整FeDeriCa試驗中的不良反應。

表3：FeDeriCa中，接受PHESGO治療的病人發生的不良反應(≥ 5%)

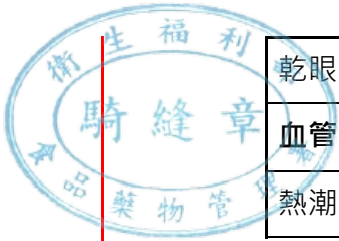
不良反應	PHESGO (n = 248)		靜脈輸注之Perjeta (pertuzumab)加上靜脈輸注或 皮下施打之Herceptin (trastuzumab) (n = 252)	
	所有等級 %	等級3 – 4 %	所有等級 %	等級3 – 4 %
皮膚和皮下組織異常				
禿髮	77	0	71	0.4
皮膚乾燥	15	0.4	13	0
皮疹	16	0.4	21	0
指甲變色	9	0	6	0
紅斑	9	0	5	0
皮膚炎	7	0	6	0
指甲疾患	7	0	7	0.4
肢端紅腫症候群	6	0.8	5	0.4
胃腸消化系統的異常				
噁心	60	2	61	1.6
腹瀉	60	7	57	4.8
口腔炎	25	0.8	24	0.8
便秘	22	0	21	0
嘔吐	20	0.8	19	1.2
消化不良	14	0	12	0
痔瘡	9	0	4.0	0



上腹疼痛	8	0	6	0
腹痛	9	0.4	6	0
血液和淋巴系統的異常				
貧血	36	1.6	43	4.4
嗜中性白血球減少症	22	14	27	14
白血球減少症	9	2.4	14	2
發熱性嗜中性白血球減少症	7	7	6	6
全身性異常和投藥部位狀況				
虛弱	31	0.4	32	2.4
疲倦	29	2	24	2
黏膜發炎	15	0.8	20	1.2
注射部位反應	15	0	0.8	0
發燒	13	0	16	0.4
周邊水腫	8	0	10	0
不適	7	0	6	0.4
類流感症狀	5	0	3.6	0
神經系統的異常				
味覺異常	17	0	14	0
周邊感覺神經病變	16	0.8	14	0.4
頭痛	17	0	25	0.8
周邊神經病變	12	0.4	15	2
感覺異常	10	0.8	8	0
暈眩	13	0	11	0
檢驗項目				
體重降低	11	0.8	6	0.8
肌肉骨骼和結締組織異常				
肌痛	25	0.4	19	0.4



關節痛	24	0	28	0.4
背痛	10	0	4.8	0
骨骼疼痛	7	0	5	0
四肢疼痛	6	0	8	0
肌肉痙攣	6	0	7	0
肌肉骨骼疼痛	6	0.4	8	0
呼吸、胸部以及縱隔系統異常				
咳嗽	15	0.4	13	0
流鼻血	12	0	14	0.4
呼吸困難	10	1.2	5	0
流鼻水	7	0	4.4	0
感染和寄生蟲感染				
上呼吸道感染	11	0	8	0.8
鼻咽炎	9	0	10	0
甲溝炎	7	0.4	3.6	0
泌尿道感染	7	0.4	5	0
損傷、中毒和因醫療處置造成的併發症				
處置過程中疼痛	13	0	10	0
放射線皮膚損傷	19	0.4	19	0.4
輸注相關反應	3.6	0	15	0.8
代謝和營養方面異常				
食慾降低	17	0.8	19	0.4
低血鉀症	7	1.6	8	0
精神方面異常				
失眠	17	0	13	0.4
眼睛視力方面的異常				
流淚增加	5	0.4	6	0



乾眼	5	0.4	3.2	0
血管的異常				
熱潮紅	12	0	13	0

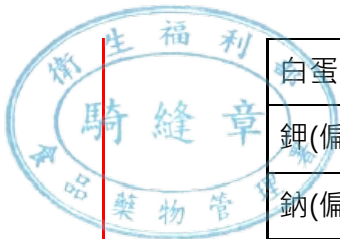
接受PHESGO治療的病人中發生< 5%的臨床相關不良反應包括射出率降低(3.6%)和搔癢(3.2%)。

在 FeDeriCa 試驗中，單獨使用 PHESGO 時，除了放射性皮膚損傷 (20%)、關節痛 (19%)、腹瀉 (17%)、注射部位反應 (13%)、消化不良 (12%)、虛弱 (11%)、熱潮紅 (11%) 和搔癢 (10%)外，其餘不良反應的發生率<10%。

表4彙整FeDeriCa中的實驗室檢驗值異常資料。

表4：FeDeriCa中，接受PHESGO治療的病人中較基準期惡化之特定實驗室檢驗值異常($\geq 5\%$)¹

實驗室檢驗值異常	PHESGO (n = 248)		靜脈輸注之Perjeta (pertuzumab)加上靜脈輸注或皮下施打之Herceptin (trastuzumab) (n = 252)	
	所有等級 %	等級 3 – 4 %	所有等級 %	等級 3 – 4 %
血液學				
血紅素(偏低)	90	2.8	92	4.4
淋巴球，絕對值(偏低)	89	37	88	36
總白血球計數(偏低)	82	25	78	25
嗜中性白血球，總數絕對值(偏低)	68	30	67	33
血小板(偏低)	27	0	28	0.4
生化學				
肌酐酸(偏高)	84	0	87	0.4
丙胺酸轉胺酶(偏高)	58	1.6	68	2.4
天冬胺酸轉胺酶(偏高)	50	0.8	58	0.8
鉀(偏低)	17	5.2	17	2.8



白蛋白(偏低)	16	0	20	0.4
鉀(偏高)	13	1.2	9	0
鈉(偏低)	13	0.4	10	1.6
膽紅素(偏高)	9	0	9	0.4
葡萄糖(偏低)	9	0	9	0.4
鈉(偏高)	7	0.8	10	0.8

¹根據具有基準值和至少一筆治療後數值的病人人數，用於計算比率的分母從163至252不等。

其他臨床試驗經驗

在針對過度表現HER2之早期乳癌病人進行的試驗中已確立靜脈輸注之Perjeta (pertuzumab)加入到Herceptin (trastuzumab)合併化學療法治療中的安全性。靜脈輸注之Perjeta (pertuzumab)與Herceptin (trastuzumab)給藥後曾通報下列不良反應：腹瀉、禿髮、噁心、疲倦、嗜中性白血球減少症、嘔吐、周邊神經病變、便秘、貧血、無力、黏膜發炎、肌痛和血小板減少症。更多資訊請參考Perjeta (pertuzumab)的仿單。

在過度表現HER2之轉移性乳癌病人中已確立靜脈輸注之Perjeta (pertuzumab)、Herceptin (trastuzumab)與docetaxel的安全性。靜脈輸注之Perjeta (pertuzumab)與Herceptin (trastuzumab)給藥後曾通報下列不良反應：腹瀉、禿髮、嗜中性白血球減少症、噁心、疲倦、皮疹和周邊神經病變。更多資訊請參考Perjeta (pertuzumab)的仿單。

8.3 上市後經驗

靜脈輸注Perjeta (pertuzumab)與Herceptin (trastuzumab)的使用中曾發現下列不良反應。由於這些反應由不確定人數的群體自主通報，不一定總是能夠有效推估其頻率或確立與藥物曝露的因果關係。

- 腎小球病
- 免疫性血小板減少症
- 腫瘤溶解症候群(TLS)：有顯著腫瘤負擔(例如大塊轉移)的病人風險可能較高。病人可能出現高尿酸血症、高磷血症和急性腎衰竭，這可能是TLS的表現。提供者應考慮視臨床指標給予額外監測和/或治療。

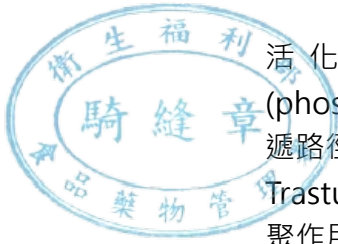
9 過量

目前尚無資訊

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Pertuzumab的作用標的為人類表皮生長因子第二型接受體(HER2)蛋白質的細胞外二聚作用區域(次區域II)，進而阻斷HER2和其他人類表皮生長因子接受體(HER)家族成員(包括EGFR、HER3及HER4)的配體依賴型之異質二聚化作用(ligand-dependent heterodimerization)。因此，pertuzumab透過兩個主要的訊息傳遞路徑，有絲分裂



活化蛋白質 (Mitogen-activated protein, MAP) 激酶與磷酸肌醇3激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) 抑制配體誘發的細胞內訊息傳遞。抑制這些訊息傳遞路徑會分別導致細胞生長中止與細胞凋亡。

Trastuzumab的作用標的為人類表皮生長因子第二型接受體(HER2)蛋白質的細胞外二聚作用區域(次區域IV)，以在過度表現HER2的人類腫瘤細胞中抑制非配體依賴、HER2媒介之細胞增生與PI3K訊息傳遞路徑。

Pertuzumab與trastuzumab媒介之抗體依賴、細胞媒介細胞毒性 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) 均已被證實會優先作用於過度表現HER2的癌細胞而非無過度表現HER2的癌細胞。

雖然只給予pertuzumab即可抑制人類腫瘤細胞增生，但在過度表現HER2的異種移植模型中，pertuzumab與trastuzumab合併治療可增強抗腫瘤活性。

玻尿酸是存在於皮下組織胞外基質中的一種多醣。天然存在的酵素玻尿酸酶可使其降解。不同於間質基質的穩定結構成份，玻尿酸的半衰期約為0.5天。玻尿酸酶以分解玻尿酸的方式增加皮下組織的通透性。在施打的劑量中，PHESGO中的玻尿酸酶作用短暫且局部。

玻尿酸酶的影響可逆，皮下組織的滲透性會在24至48小時內恢復。

給予到Göttingen小型豬 (Göttingen Minipigs)的皮下時，玻尿酸酶已被證實會增加trastuzumab藥品進入全身循環中的吸收率。

10.2 藥效藥理特性

說明

Pertuzumab為重組人化單株抗體，其作用標的為第二型人類上皮生長因子接受體 (HER2) 之細胞外結構區域【Subdomain II，該結構區域負責HER2之二聚作用 (dimerization)】。Pertuzumab是以DNA重組技術在哺乳類細胞(中國倉鼠卵巢細胞)中生產。Pertuzumab的分子量約為148 kDa。

Trastuzumab是一種類人化的IgG1 kappa單株抗體，可選擇性地與第二型人類上皮生長因子接受體 (HER2)的細胞外結構區域以高度的親和力相結合。Trastuzumab係利用基因重組技術在哺乳動物細胞(中國倉鼠卵巢細胞)中生產。Trastuzumab的分子量約為148 kDa。

(重組人類)玻尿酸酶為一種醣苷內切酶(endoglycosidase)，於皮下注射時可提高同時給予的藥物之擴散和吸收。玻尿酸酶是由帶有DNA質體之哺乳動物細胞(中國倉鼠卵巢細胞)所產生的醣化單鍊蛋白質【該質體可表現出人類玻尿酸酶可溶性片段(PH20)】。

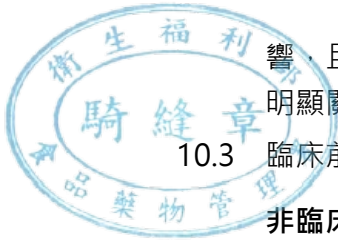
(重組人類)玻尿酸酶的分子量約為61 kDa。

Pertuzumab與trastuzumab在PHESGO的曝藥量-反應相關性及對於安全性和療效之藥效學反應時程尚未完全確立。

心臟電生理

針對20名HER2-陽性乳癌病人的次族群(NCT00567190)，評估以840 mg之起始劑量，之後每三週給予一次420 mg之維持劑量靜脈輸注Perjeta (pertuzumab)對於QTc間隔的影響。根據Fridericia校正法，試驗中並未測得平均QT間隔相較於安慰劑組有大變化(即大於20 ms)。由於試驗設計的限制，無法排除平均QTc間隔的微小增加(即小於10 ms)。

針對HER2陽性實體腫瘤病人，評估Herceptin (trastuzumab)對於心電圖(ECG)指標的影響，包括QTc間期。Herceptin (trastuzumab)對於QTc間期並無臨床上相關的影



響，且在HER2陽性實體腫瘤病人中，血清trastuzumab濃度與QTcF間期變化之間並無明顯關聯性。

10.3 臨床前安全性資料

非臨床毒性

致癌性、致突變性、生育力損害

PHESGO含pertuzumab、trastuzumab與玻尿酸酶(hyaluronidase)。

Pertuzumab

不曾進行過試驗以評估pertuzumab潛在的致癌性或致突變性。尚無評估pertuzumab對動物生育力影響的研究。

在食蟹獼猴接受pertuzumab長達6個月的重覆給藥毒性研究中，並未發現其對雄性及雌性生殖器官有不良影響。

Trastuzumab

尚未進行過trastuzumab潛在的致癌性研究。

Trastuzumab在標準Ames細菌和人類周邊血液淋巴球致突變性分析中進行檢測時，結果在高達5000 mcg/mL的濃度下並未觀察到有致突變作用的證據。在一項體內微核分析中，對小鼠靜脈快速灌注劑量高達118 mg/kg的 trastuzumab之後，並未觀察到小鼠骨髓細胞中染色體受損的證據。

曾對雌性食蟹獼猴中進行一項生育力試驗，以靜脈輸注高達人類每週建議劑量(2毫克/公斤體重) 25倍的Herceptin(trastuzumab)劑量，觀察月經週期間隔和雌性性荷爾蒙濃度測量，並未顯示出生育力受損的證據。

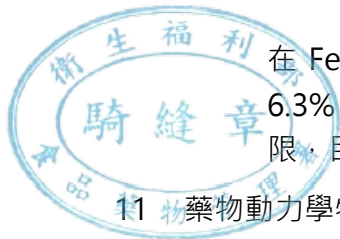
玻尿酸酶(hyaluronidase)

玻尿酸酶存在於身體大部分的組織中。不曾進行過長期動物試驗來評估玻尿酸酶潛在的致癌性或致突變性。此外，為食蟹獼猴皮下施打玻尿酸酶(重組人類)為期39週，劑量最高達220,000 U/kg (根據起始與維持劑量，此劑量分別較人類建議劑量高出> 223和335倍)，透過生活參數的定期監測(例如：精液分析、荷爾蒙濃度、月經週期)，以及從總體病理學、組織病理學和器官重量資料，並未發現對於雄性或雌性生殖系統的毒性證據。

10.4 免疫原性

觀察到的抗藥物抗體(ADA)發生率高度取決於檢測法的敏感性和特異性。因檢測法的差異而無法對下述試驗中ADA的發生率進行有意義的比較，包括 PHESGO 或其他 pertuzumab 或 trastuzumab 產品的 ADA 發生率。

在 FeDeriCa 試驗中，PHESGO 皮下給藥並同時給予術前輔助化學療法治療期間和治療後[見臨床試驗資料(12.1)]，抗 pertuzumab 和抗 trastuzumab 抗體的發生率分別為 12.9% (31/241) 和 2.1%(5/241)。而在靜脈輸注 pertuzumab 和 trastuzumab，並同時給予術前輔助化學療法治療期間和治療後，抗 pertuzumab 和抗 trastuzumab 抗體的發生率分別為 10.6% (26/245) 和 0.4% (1/245)。在接受 PHESGO 治療的病人中，pertuzumab 和 trastuzumab 中和抗體 (NAb) 發生率分別為 6% (2/31) 和 20% (1/5)。而在接受靜脈輸注 pertuzumab 和 trastuzumab 治療的病人中，相應的 NAb 發生率分別為 11.5% (3/26) 和 0% (0/1)。由於免疫原性數據有限，目前尚不清楚抗 pertuzumab 和抗 trastuzumab 抗體對 PHESGO 的藥物動力學和療效的影響。尚未發現抗 pertuzumab 和抗 trastuzumab 抗體對 PHESGO 的安全性產生臨床上顯著影響。



在 FeDeriCa 試驗中，接受 PHESGO 治療的病人中，抗 rHuPH20 抗體的發生率為 6.3% (15/238)，而其中中和抗體 (NAb) 的發生率為 0% (0/15)。由於免疫原性數據有限，目前尚不清楚抗 rHuPH20 抗體的臨床影響。

11 藥物動力學特性

在 FeDeriCa 試驗中，以 PHESGO 皮下給藥 (1200 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab 起始劑量，之後每 3 週一次給予 600 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab) 以及 Perjeta (pertuzumab) 與 Herceptin (trastuzumab) 靜脈輸注給藥 (840 mg pertuzumab/8 mg/kg trastuzumab 起始劑量，之後每 3 週一次給予 420 mg pertuzumab/6 mg/kg trastuzumab) 後，測定 pertuzumab 與 trastuzumab 的藥物動力學 (PK)。在至少 95% 的病人中，預估第 7 個月時 trastuzumab 會達到 < 1 mcg/mL 的濃度。

PHESGO 中 pertuzumab 第 7 週期最低血中濃度 (C_{trough}) 為 88.7 mcg/mL，靜脈輸注 Perjeta (pertuzumab) 則為 72.4 mcg/mL，幾何平均比值 (GMR) 為 1.22 (90% CI: 1.14 - 1.31)。PHESGO 中 trastuzumab 第 7 週期 C_{trough} 為 57.5 mcg/mL，靜脈輸注 trastuzumab 則為 43.2 mcg/mL，幾何平均比值為 1.33 (90% CI: 1.24 - 1.43)。[見臨床試驗資料(12.2)]。

在 PHESGO 皮下給藥後，相較於靜脈輸注 pertuzumab，pertuzumab 的第 7 週期最高濃度 (C_{max}) 中位數低 34%，曲線下面積 ($AUC_{0-21天}$) 則高 5%。相較於靜脈輸注 trastuzumab，trastuzumab 的第 7 週期 C_{max} 中位數低 31%， $AUC_{0-21天}$ 則高 10%。

吸收

在 PHESGO 皮下給予核准的建議劑量後，pertuzumab 的平均絕對生體可利用率 (變異係數 CV%) 為 0.71 (18%)，trastuzumab 則為 0.77 (13%)。Pertuzumab 和 trastuzumab 達到最高血中濃度 (C_{max}) 的中位時間均為 3.8 天。

分佈

在穩定狀態下，pertuzumab 和 trastuzumab 的分佈體積分別為 2.8 L 和 2.9 L。

排除

對於 pertuzumab，其清除率 (CV%) 為 0.2 L/天 (24%)。對於 trastuzumab，其線性清除率為 0.1 L/天 (30%)，非線性排除 V_{max} (CV%) 為 12 mg/天 (20%)， K_m (CV%) 為 34 mg/L (39%)。Pertuzumab 和 trastuzumab 的最終半衰期分別為 24 天和 22 天。Pertuzumab 在第 7 週期達到穩定狀態濃度，trastuzumab 在第 11 週期達到。

特殊族群

因暴露量的變化並不具臨床相關性，不需依據體重或基準期白蛋白濃度進行劑量調整。

在體重 < 58 kg 的病人中，以 PHESGO 治療後，其 trastuzumab 的平均第 7 週期 $AUC_{0-21天}$ 較靜脈輸注 trastuzumab 治療後高約 33%，而在最高 BW 組 (> 77 kg) 中，以 PHESGO 治療後的第 7 週期 $AUC_{0-21天}$ 較靜脈輸注 trastuzumab 治療後低 24%。然而，因暴露量的變化並不具臨床相關性，故不需依據體重調整劑量。

根據年齡 (25 至 80 歲)、人種 (亞裔和非亞裔) 與腎功能不全 (以 Cockcroft-Gault 判定之肌酐清除率為 30 mL/min 或更高)，並未觀察 pertuzumab 與 trastuzumab 的藥物動力學有臨床上顯著地差異。肝功能不全對於 pertuzumab 與 trastuzumab 之藥物動力學的影響不明。

藥物交互作用試驗

尚未進行正式的 PHESGO 的臨床藥物交互作用試驗。

12 臨床試驗資料

12.1 乳癌的術前與術後輔助治療

已在HER2陽性早期乳癌病人中確立PHESGO合併化學療法治療的療效。PHESGO使用於早期乳癌之適應症已從數個針對過度表現HER2之早期乳癌成人進行靜脈輸注Perjeta (pertuzumab)與靜脈輸注Herceptin(trastuzumab)合併化學療法之充分且有良好對照的臨床試驗 (NCT00545688 (NeoSphere) 、 NCT00976989(Tryphaena) 、 NCT02132949(Berenice) 、 NCT01358877(Aphinity)) 中得到證實，有關上述臨床試驗細節請參考Perjeta仿單內容。額外的藥物動力學與安全性資料藉由FeDeriCa試驗中已證實PHESGO之藥物動力學與安全性概況與靜脈輸注Perjeta (pertuzumab)加靜脈輸注Herceptin(trastuzumab)時相當 [見副作用/不良反應(8.2)與藥物動力學特性(11)]。

FeDeriCa

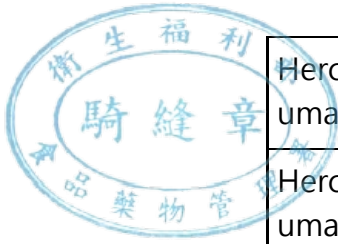
FeDeriCa試驗(NCT03493854)為一項開放性、多中心、隨機分配試驗，進行對象為500名患有可手術切除或局部晚期(包括發炎性) HER2陽性乳癌且腫瘤大小> 2 cm或淋巴結陽性之病人。HER2過度表現定義為> 10%的免疫反應細胞中IHC 3+，或使用衛生主管機關核准的檢測方法，以ISH測得HER2基因放大(HER2基因訊號對著絲粒17訊號的比值 ≥ 2.0)。病人進行隨機分配接受8個週期的術前輔助化學療法，並於第5 - 8週期時施打4個週期的PHESGO或靜脈輸注Perjeta (pertuzumab)與Herceptin(trastuzumab)兩者之一，接著進行手術。試驗主持人為個別病人選定下列兩種術前輔助化學療法療程之一：

- 4個週期的doxorubicin (60 mg/m^2)與cyclophosphamide (600 mg/m^2)每2週一次，之後給予paclitaxel (80 mg/m^2)每週一次共12週
- 4個週期的doxorubicin (60 mg/m^2)與cyclophosphamide (600 mg/m^2)每3週一次，之後給予4個週期的docetaxel (第一個週期 75 mg/m^2 ，隨後週期由試驗主持人權衡給予 100 mg/m^2)每3週一次

手術後，病人繼續同手術之前的治療方式，接受PHESGO或靜脈輸注Perjeta (pertuzumab)與Herceptin(trastuzumab)療法，額外治療14個週期，以完成18個週期的抗HER2療法。病人也依試驗主持人判斷接受輔助性放射治療與內分泌治療。在術後輔助治療期間，允許依試驗主持人判斷將靜脈輸注Herceptin(trastuzumab)替換成皮下注射Herceptin(trastuzumab)。病人依據表5接受每3週一次的HER2標靶治療如下：

表5：PHESGO、靜脈輸注Perjeta (pertuzumab)、靜脈輸注Herceptin(trastuzumab)與皮下注射Herceptin(trastuzumab)的劑量和給藥

藥物	給藥	劑量	
		初始治療	維持治療
PHESGO	皮下注射	1200 mg/600 mg	600mg/600 mg
Perjeta (pertuzumab)	靜脈輸注	840 mg	420 mg



Herceptin(trastuzumab)	靜脈輸注	8 mg/kg	6 mg/kg
Herceptin(trastuzumab) SC	皮下注射*	600 mg	

*在術後輔助治療期間允許依試驗主持人判斷將靜脈輸注Herceptin(trastuzumab)替換成皮下注射Herceptin(trastuzumab)

FeDeriCa 的設計是要比較 PHESGO 中 pertuzumab 相較於靜脈輸注 Perjeta (pertuzumab) · 證實第7週期(即第8週期用藥前) pertuzumab 血清 C_{trough} 的非劣性(主要療效結果測量) [見藥物動力學特性(11)]。額外結果測量包括第7週期血清 trastuzumab C_{trough} 、療效(病理學完全反應[pCR]，定義為乳房和腋窩淋巴結中無侵犯性癌細胞)與安全性。病人年齡中位數為51歲(範圍：25 - 81歲)，99% 為女性，66%為白人，21% 為亞洲人，4% 為美洲印第安人或阿拉斯加原住民，1.2% 為黑人或非裔美國人，15% 為西班牙或拉丁美裔。大多數病人患有荷爾蒙受體陽性疾病(61%)或淋巴結陽性疾病(58%)。

表6：FeDeriCa試驗中病理學完全反應(pCR)摘要

	PHESGO n = 248	靜脈輸注pertuzumab + trastuzumab n = 252
pCR: ypT0/is · ypN0	148 (59.7%)	150 (59.5%)
pCR率的精準95% CI ¹	(53.3%, 65.8%)	(53.2%, 65.6%)
pCR率的差值(SC減去IV組)	0.15%	
pCR ² 率差值的95% CI	(-8.7%; 9.0%)	

¹ 以Pearson-Clopper方法對檢體進行雙變量二項反應變數分析的信賴區間

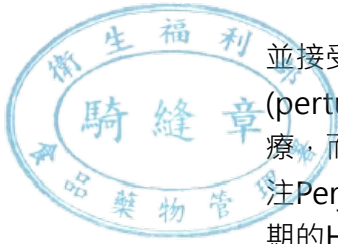
² 此計算中使用Hauck-Anderson連續性校正

12.2 轉移性乳癌

已在先前不曾因轉移性疾病接受過抗HER2或化學療法治療的HER2陽性轉移性乳癌病人中確立PHESGO合併docetaxel治療的療效。PHESGO使用於轉移性乳癌之適應症，已從針對過度表現HER2之轉移性乳癌成人進行靜脈輸注Perjeta (pertuzumab)與靜脈輸注Herceptin(trastuzumab)合併化學治療之充分且有良好對照的臨床試驗(NCT00567190, CLEOPATRA)中得到的證實，額外的藥物動力學與安全性資料藉由FeDeriCa試驗中證實PHESGO之藥物動力學與安全性概況與靜脈輸注Perjeta (pertuzumab)與靜脈輸注Herceptin(trastuzumab)時相當 [見副作用/不良反應(8.2)、藥物動力學特性 (11)與臨床試驗資料(12.2)]。

12.3 病人經驗

PHranceSCa試驗(NCT03674112)是一項隨機分配、多中心、開放性、交叉治療試驗，進行對象為160名接受輔助治療的HER2陽性乳癌病人。所有病人在隨機分配前均完成Perjeta (pertuzumab)、Herceptin(trastuzumab)與化學療法的術前輔助治療，



並接受手術。隨機分配後，A組中的80名病人接受3個週期的靜脈輸注Perjeta (pertuzumab)與Herceptin(trastuzumab)治療，之後再接受3個週期的PHESGO治療，而B組中的80名病人接受3個週期的PHESGO治療，之後再接受3個週期的靜脈輸注Perjeta (pertuzumab)與Herceptin(trastuzumab)治療。所有病人接受一共18個週期的HER2標靶治療。第6週期後，160名病人中有136名(85%)通報偏好皮下注射PHESGO優於靜脈輸注Perjeta (pertuzumab)與Herceptin(trastuzumab)，最常見的原因是在診間所需給藥時間較短。第6週期後，160名病人中有22名(14%)通報偏好靜脈輸注Perjeta (pertuzumab)與Herceptin(trastuzumab)優於PHESGO，最常見的原因是給藥期間感覺較舒適。160名病人中有2名(1%)對給藥途徑並無偏好。這160名病人(100%)均填寫偏好問卷。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

10毫升(600/600毫克)、15毫升(1200/600毫克)玻璃小瓶裝，100支以下盒裝
將藥品放置於孩童無法取得之處

13.2 效期

有效期限: 如外包裝所示。

13.3 儲存條件

將PHESGO小瓶裝於原盒中，避光儲存於2°C至8°C (36°F至46°F)的冰箱中。
不可冷凍。不可搖晃。

供應方式

PHESGO (pertuzumab、trastuzumab與玻尿酸酶)注射劑為無菌、無防腐劑、澄清至乳白色，且為無色至淡棕色溶液，裝於單劑小瓶中，給予皮下注射使用，供應方式為每個紙盒裝有一個單劑小瓶：

- 1,200 mg pertuzumab、600 mg trastuzumab與30,000單位玻尿酸酶/15 mL (80 mg、40 mg與2,000單位/mL)。
- 600 mg pertuzumab、600 mg trastuzumab與20,000單位玻尿酸酶/10 mL (60 mg、60 mg、2,000單位/mL)。

14 病人使用須知

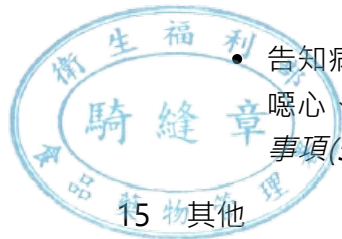
心肌病變

- 應告知病人在下列情況發生時立即連絡醫療照護專業人員：新發生或惡化的呼吸急促、咳嗽、足踝/腿部腫脹、臉部腫脹、心悸、24小時內體重增加超過5磅 (約2.3公斤)、頭暈或失去意識[見警語及注意事項(5.1.1)]。

胚胎-胎兒毒性

- 應告知懷孕女性和具生育能力的女性，懷孕期間和受孕前7個月內暴露於PHESGO可能導致胎兒損傷。應告知女性病人若已知或疑似懷孕時應聯絡健康照護提供者[見特殊族群注意事項(6.1)]。
- 應告知具生育能力的女性，在接受PHESGO治療期間及最後一劑治療後7個月內應使用有效避孕措施[見特殊族群注意事項(6.3)]。

過敏與輸注相關反應



- 告知病人立即聯絡其健康照護提供者並通報任何過敏症狀與給藥相關反應，包括頭暈、噁心、寒顫、發燒、嘔吐、腹瀉、蕁麻疹、血管性水腫、呼吸問題或胸痛[見警語及注意事項(5.1.5)]。

本產品仿單內的資訊僅適用於Phesgo®。

2024年1月

CDS 4.0_USPI 202411

02.25-PHE-3B01

賀雙妥® 皮下注射劑 1200/600毫克

衛部菌疫輸字第 001172號

賀雙妥® 皮下注射劑 600/600 毫克

衛部菌疫輸字第 001173號

製造及包裝廠名：F. Hoffmann-La Roche Ltd.

製造及包裝廠址：Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland.

藥 商：羅氏大藥廠股份有限公司

地 址：臺北市南港區經貿一路170號10樓、10樓之1至之3、10樓之5至之8

電 話：(02)27153111

製造廠

F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD. WURMISWEG, CH-4303 KAISERAUGST, SWITZERLAND

藥商

羅氏大藥廠股份有限公司

台北市南港區經貿一路170號10樓、10樓之1至之3、10樓之5至之8