

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Poherdy 420 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο 14 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 420 mg περτουζουμάμπης σε συγκέντρωση 30 mg/ml. Μετά από την αραιώση, ένα ml διαλύματος περιέχει περίπου 3,02 mg περτουζουμάμπης για την αρχική δόση και περίπου 1,59 mg περτουζουμάμπης για τη δόση συντήρησης (βλ. παράγραφο 6.6).

Η περτουζουμάμπη είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1, το οποίο παράγεται σε κύτταρα θηλαστικών (από τις ωοθήκες κινεζικού κρικητού) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 30 mg σορβιτόλης. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 420 mg σορβιτόλης. Κάθε ml διαλύματος περιέχει 0,20 mg πολυσορβικού 20. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 2,8 mg πολυσορβικού 20.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα). Διαυγές προς ελαφρά ιριδίζον, άχρωμο προς ωχρό κίτρινο, υγρό με pH 5,7 – 6,3 και οσμωγραμμομοριακότητα 180 – 240 mOsmol/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρώιμος καρκίνος του μαστού

Το Poherdy ενδείκνυται για χρήση σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία στην:

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

Μεταστατικός καρκίνος του μαστού

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Poherdy θα πρέπει να ξεκινά μόνο υπό την επίβλεψη ιατρού έμπειρου στη χορήγηση αντικαρκινικών παραγόντων. Το Poherdy πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία υγείας καταρτισμένο στην αντιμετώπιση της αναφυλαξίας και σε περιβάλλον όπου είναι διαθέσιμες

εγκαταστάσεις πλήρους ανάνηψης άμεσα.

Δοσολογία

Οι ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία με Poherdy πρέπει να έχουν HER2-θετικό όγκο, ο οποίος ορίζεται ως βαθμολογία 3+ στην αξιολόγηση ανοσοϊστοχημείας (IHC) και/ή λόγο $\geq 2,0$ στη δοκιμασία in situ υβριδισμού (ISH), τα οποία εκτιμώνται με πιστοποιημένη δοκιμασία.

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

Η συνιστώμενη αρχική δόση εφόδου της τραστοζουμάμπης είναι 840 mg χορηγούμενα ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 60 λεπτών, ακολουθούμενη στη συνέχεια από δόση συντήρησης 420 mg κάθε 3 εβδομάδες σε χρονικό διάστημα έγχυσης 30 έως 60 λεπτών. Συνιστάται περίοδος παρακολούθησης 30-60 λεπτών μετά την ολοκλήρωση κάθε έγχυσης. Η περίοδος παρακολούθησης θα πρέπει να ολοκληρώνεται πριν από οποιαδήποτε επακόλουθη έγχυση τραστοζουμάμπης ή χημειοθεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Το Poherdy και η τραστοζουμάμπη πρέπει να χορηγούνται διαδοχικά και να μην αναμειγνύονται στον ίδιο σάκκο έγχυσης. Το Poherdy και η τραστοζουμάμπη μπορούν να χορηγηθούν με οποιαδήποτε σειρά. Όταν χορηγείται με Poherdy, η σύσταση είναι να ακολουθηθεί ένα πρόγραμμα κάθε 3 εβδομάδες για τη χορηγούμενη τραστοζουμάμπη είτε:

- ως IV έγχυση με αρχική δόση εφόδου της τραστοζουμάμπης 8 mg/kg σωματικού βάρους ακολουθούμενα στη συνέχεια από δόση συντήρησης 6 mg/kg σωματικού βάρους κάθε 3 εβδομάδες.
- ή
- σταθερή δόση υποδόριας τραστοζουμάμπης με ένεση (600 mg) κάθε 3 εβδομάδες ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος του ασθενούς.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν κάποια ταξάνη, το Poherdy και η τραστοζουμάμπη θα πρέπει να χορηγούνται πριν από την ταξάνη.

Όταν χορηγείται με Poherdy, η δοσεταξέλη μπορεί να ξεκινήσει στα 75 mg/m² και στη συνέχεια να κλιμακωθεί στα 100 mg/m² βάσει του επιλεγμένου δοσολογικού σχήματος και της ανοχής στην αρχική δόση. Εναλλακτικά, η δοσεταξέλη μπορεί να χορηγηθεί στα 100 mg/m² σε ένα πρόγραμμα κάθε 3 εβδομάδες από την αρχή, ξανά βάσει του επιλεγμένου δοσολογικού σχήματος. Εάν χρησιμοποιείται δοσολογικό σχήμα με βάση την καρβοπλατίνη, η συνιστώμενη δόση για τη δοσεταξέλη είναι 75 mg/m² καθ' όλη τη διάρκεια (χωρίς κλιμάκωση της δόσης). Όταν χορηγείται με Poherdy στο επικουρικό πλαίσιο, η συνιστώμενη δόση της πακλιταξέλης είναι 80 mg/m² μία φορά κάθε εβδομάδα για 12 εβδομαδιαίους κύκλους.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν σχήμα με βάση την ανθρακυκλίνη, το Poherdy και η τραστοζουμάμπη πρέπει να χορηγούνται μετά την ολοκλήρωση ολόκληρου του δοσολογικού σχήματος της ανθρακυκλίνης (βλ. παράγραφο 4.4.).

Μεταστατικός καρκίνος του μαστού

Το Poherdy θα πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη. Η θεραπεία με Poherdy και τραστοζουμάμπη μπορεί να συνεχιστεί μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη διαχειρίσιμη τοξικότητα, ακόμη και σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας με δοσεταξέλη.

Πρώιμος καρκίνος του μαστού

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

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

Καθυστερημένες ή παραλειπόμενες δόσεις

Για συστάσεις σχετικά με τις καθυστερημένες ή παραλειπόμενες δόσεις, ανατρέξτε στον Πίνακα 1 παρακάτω.

Πίνακας 1 Συστάσεις αναφορικά με τις καθυστερημένες ή παραλειπόμενες δόσεις

Χρόνος ανάμεσα σε 2 διαδοχικές εγχύσεις	Poherdy	Τραστουζουμάμπη	
		Ενδοφλέβια (IV)	Υποδόρια (SC)
< 6 εβδομάδες	Η δόση 420 mg του Poherdy πρέπει να χορηγείται το συντομότερο δυνατό. Μην περιμένετε μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Στη συνέχεια, επαναφέρετε το αρχικό προγραμματισμένο χρονοδιάγραμμα.	Η δόση τραστουζουμάμπης IV των 6 mg / kg θα πρέπει να χορηγείται το συντομότερο δυνατόν. Μην περιμένετε μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Στη συνέχεια, επαναφέρετε το αρχικό προγραμματισμένο χρονοδιάγραμμα.	Η σταθερή δόση 600 mg τραστουζουμάμπης SC πρέπει να χορηγείται το συντομότερο δυνατό. Μην περιμένετε μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση.
≥ 6 εβδομάδες	Η δόση εφόδου 840 mg του Poherdy θα πρέπει να επαναχορηγείται ως έγχυση 60 λεπτών, ακολουθούμενη από μια δόση συντήρησης 420 mg IV κάθε 3 εβδομάδες στο εξής.	Η δόση εφόδου των 8 mg / kg τραστουζουμάμπης IV πρέπει να επαναχορηγηθεί σε διάστημα περίπου 90 λεπτών, ακολουθούμενη από μια δόση συντήρησης 6 mg / kg IV κάθε 3 εβδομάδες στο εξής.	

Τροποποίηση της δόσης

Δε συνιστώνται μειώσεις της δόσης για το Poherdy ή την τραστουζουμάμπη. Για λεπτομέρειες σχετικά με την τραστουζουμάμπη, παρακαλείστε να ανατρέξετε στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ).

Οι ασθενείς μπορούν να συνεχίσουν τη θεραπεία κατά τη διάρκεια περιόδων αναστρέψιμης, επαγόμενης από τη χημειοθεραπεία μυελοκαταστολής, αλλά θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για επιπλοκές ουδετεροπενίας κατά τη διάρκεια αυτού του χρονικού διαστήματος. Για τις τροποποιήσεις στη δόση της δοσεταξέλης και της άλλης χημειοθεραπείας, βλ. τη σχετική ΠΧΠ.

Αν η θεραπεία με τραστουζουμάμπη διακοπεί, η θεραπεία με Poherdy θα πρέπει να διακοπεί.

Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας

Το Poherdy και η τραστουζουμάμπη θα πρέπει να διακοπούν προσωρινά για τουλάχιστον 3 εβδομάδες σε περίπτωση εμφάνισης οποιωνδήποτε σημείων και συμπτωμάτων που δηλώνουν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Το Poherdy θα πρέπει να διακοπεί εάν επιβεβαιωθεί συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4. για περισσότερες λεπτομέρειες).

Ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού

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

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

Το Poherdy και η τραστουζουμάμπη μπορούν να συνεχιστούν αν το LVEF έχει επανέλθει σε $> 45\%$ ή σε 40-45%, το οποίο σχετίζεται με διαφορά σε μονάδες $< 10\%$ από τις τιμές προ της θεραπείας.

Ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού

Πριν από τη θεραπεία, οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν LVEF $\geq 55\%$ ($\geq 50\%$ μετά την ολοκλήρωση του σκέλους της χημειοθεραπείας με ανθρακυκλίνη, αν χορηγηθεί). Το Poherdy και η τραστουζουμάμπη θα πρέπει να διακοπούν για τουλάχιστον 3 εβδομάδες σε περίπτωση:

- πτώσης του LVEF σε τιμή κάτω του 50%, το οποίο σχετίζεται με πτώση σε μονάδες $\geq 10\%$ των τιμών προ της θεραπείας.

Το Poherdy και της τραστουζουμάμπης μπορούν να ξεκινήσουν εκ νέου αν το LVEF έχει επανέλθει σε $\geq 50\%$ ή αν η διαφορά σε μονάδες είναι $< 10\%$ χαμηλότερη σε σχέση με τις τιμές προ της θεραπείας.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν έχουν παρατηρηθεί συνολικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα της περτουζουμάμπης σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 και < 65 ετών. Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε πληθυσμό ηλικιωμένων ηλικίας ≥ 65 ετών. Περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για ασθενείς ηλικίας > 75 ετών. Παρακαλείστε να ανατρέξετε στην παράγραφο 4.8 για την αξιολόγηση της ασφάλειας της περτουζουμάμπης στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της περτουζουμάμπης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν μπορούν να δοθούν δοσολογικές συστάσεις για τους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία λόγω των περιορισμένων διαθέσιμων φαρμακοκινητικών δεδομένων (βλ. παράγραφο 5.2).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της περτουζουμάμπης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Δεν μπορούν να γίνουν ειδικές συστάσεις για τη δόση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Μέθοδος χορήγησης

Το Poherdy χορηγείται ενδοφλεβίως μέσω έγχυσης. Δεν πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια push ή

bolus. Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του Poherdy πριν από τη χορήγηση, βλ. παραγράφους 6.2 και 6.6.

Για την αρχική δόση, το συνιστώμενο χρονικό διάστημα έγχυσης είναι 60 λεπτά. Αν η πρώτη έγχυση γίνεται καλά ανεκτή, οι επόμενες εγχύσεις μπορούν να χορηγηθούν σε χρονικό διάστημα 30 λεπτών έως 60 λεπτών (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντιδράσεις στην έγχυση

Ο ρυθμός της έγχυσης μπορεί να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί, αν ο ασθενής εκδηλώσει αντίδραση στην έγχυση (βλ. παράγραφο 4.8). Η έγχυση μπορεί να συνεχιστεί όταν τα συμπτώματα υποχωρήσουν. Η θεραπεία που περιλαμβάνει οξυγόνο, βήτα αγωνιστές, αντιϊσταμινικά, ταχεία IV χορήγηση υγρών και αντιπυρετικά μπορεί να βοηθήσει επίσης στην ανακούφιση των συμπτωμάτων.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας/αναφυλαξία

Η έγχυση πρέπει να διακοπεί αμέσως και οριστικά, αν ο ασθενής εμφανίσει 4^{ου} βαθμού κατά NCI-CTCAE αντίδραση (αναφυλαξία), βρογχόσπασμο ή σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (βλ. παράγραφο 4.4).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Το Poherdy αντενδείκνυται σε άτομα που πάσχουν από κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI). Πριν από την έναρξη της θεραπείας, η HFI πρέπει να αποκλειστεί με βάση το ιατρικό ιστορικό ή βάσει κλινικών στοιχείων (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

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

Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας (συμπεριλαμβανομένης της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας)

Έχουν αναφερθεί μειώσεις στο LVEF με φαρμακευτικά προϊόντα που μπλοκάρουν τη δραστηριότητα του HER2, συμπεριλαμβανομένης της περτουζουμάμπης. Η επίπτωση συμπτωματικής συστολικής δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας [LVD (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια)] ήταν υψηλότερη σε ασθενείς υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία σε σύγκριση με αυτούς υπό θεραπεία με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ανθρακυκλίνες ή έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη ακτινοθεραπεία στην περιοχή του θώρακα μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο μείωσης του LVEF. Οι περισσότερες περιπτώσεις συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας σε πλαίσιο επικουρικής θεραπείας αναφέρθηκαν για ασθενείς που ελάμβαναν χημειοθεραπεία βασισμένη σε ανθρακυκλίνη (βλ. παράγραφο 4.8).

Η περτουζουμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με: τιμή LVEF < 50% πριν από τη θεραπεία, προηγούμενο ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (CHF), μειώσεις στο LVEF < 50% κατά τη διάρκεια της προηγούμενης επικουρικής θεραπείας με τραστοζουμάμπη, ή καταστάσεις, οι οποίες θα μπορούσαν να επιβαρύνουν τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας, όπως είναι η αρρυθμιστική υπέρταση, το πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, η σοβαρή καρδιακή αρρυθμία, η οποία χρήζει θεραπείας ή η αθροιστική προηγούμενη έκθεση σε ανθρακυκλίνη έως > 360 mg/m² δοξορουβικίνης ή άλλης αντίστοιχης.

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

Ο καρδιακός κίνδυνος πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά και να ισορροπείται με τις ιατρικές ανάγκες του κάθε ασθενούς πριν από τη χρήση της περτουζουμάμπης με ανθρακυκλίνη. Με βάση τις φαρμακολογικές δράσεις των παραγόντων που στοχεύουν το HER2 και των ανθρακυκλινών, ο κίνδυνος καρδιακής τοξικότητας μπορεί να αναμένεται ότι θα είναι υψηλότερος με τη ταυτόχρονη χρήση περτουζουμάμπης και ανθρακυκλινών σε σύγκριση με τη διαδοχική χρήση.

Η διαδοχική χρήση περτουζουμάμπης (σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και ταξάνη) αξιολογήθηκε μετά το σκέλος της επιρροϊκίνης ή της δοξορουβικίνης πολλών σχημάτων βασισμένων σε ανθρακυκλίνη στις μελέτες APHINITY και BERENICE. Ωστόσο, τα δεδομένα ασφαλείας που είναι διαθέσιμα για την ταυτόχρονη χρήση της περτουζουμάμπης και μίας ανθρακυκλίνης είναι περιορισμένα. Στη μελέτη TRYPHAENA, η περτουζουμάμπη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με επιρροϊκίνη, ως μέρος του σχήματος FEC (5-φθοριοουρακίλη, επιρροϊκίνη, κυκλοφωσφαμίδη) (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Μόνο οι ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία έλαβαν θεραπεία και έλαβαν χαμηλές αθροιστικές δόσεις επιρροϊκίνης (έως 300 mg/m²). Σε αυτήν τη μελέτη, η καρδιακή ασφάλεια ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το ίδιο σχήμα αλλά με διαδοχική χορήγηση της περτουζουμάμπης (μετά τη χημειοθεραπεία με FEC).

Αντιδράσεις έγχυσης

Η περτουζουμάμπη έχει συσχετιστεί με αντιδράσεις έγχυσης συμπεριλαμβανομένων συμβάντων με θανατηφόρα έκβαση (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται η στενή παρακολούθηση του ασθενούς κατά τη διάρκεια και για 60 λεπτά μετά από την πρώτη έγχυση και κατά τη διάρκεια και για 30-60 λεπτά μετά από τις επόμενες εγχύσεις της περτουζουμάμπης. Αν σημειωθεί σημαντική αντίδραση έγχυσης, η έγχυση θα πρέπει να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί, και πρέπει να χορηγηθούν κατάλληλες ιατρικές θεραπείες. Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται και να παρακολουθούνται προσεκτικά μέχρι την πλήρη αποδρομή των σημείων και των συμπτωμάτων. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής στους ασθενείς με σοβαρές αντιδράσεις έγχυσης. Η κλινική αυτή εκτίμηση θα πρέπει να βασίζεται στη σοβαρότητα της προηγούμενης αντίδρασης και στην ανταπόκριση στη χορηγούμενη θεραπεία για την ανεπιθύμητη αντίδραση (βλ. παράγραφο 4.2).

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας/αναφυλαξία

Οι ασθενείς πρέπει να παρατηρούνται στενά για αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Έχει παρατηρηθεί με την περτουζουμάμπη σοβαρή υπερευαισθησία, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας και συμβάντα με θανατηφόρα έκβαση (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να διατίθενται για άμεση χρήση φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση αυτών των αντιδράσεων, καθώς και εξοπλισμός αντιμετώπισης επείγουσας κατάστασης. Η περτουζουμάμπη πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση αντιδράσεων υπερευαισθησίας (αναφυλαξίας) 4^{ου} βαθμού κατά NCI-CTCAE, βρογχόσπασμος ή σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (βλ. παράγραφο 4.2).

Εμπύρετη ουδετεροπενία

Οι ασθενείς υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη, τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εμπύρετης ουδετεροπενίας συγκριτικά με τους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο, τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη, ειδικά κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 κύκλων της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Στη δοκιμή CLEOPATRA, στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού, ο κατώτατος αριθμός των ουδετερόφιλων ήταν παρόμοιος στους ασθενείς υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη και τους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η υψηλότερη επίπτωση

της εμπύρετης ουδετεροπενίας στους ασθενείς υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη σχετίστηκε με υψηλότερη επίπτωση βλεννογονίτιδας και διάρροιας στους συγκεκριμένους ασθενείς. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης συμπτωματικής θεραπείας για τη βλεννογονίτιδα και τη διάρροια. Δεν αναφέρθηκε κανένα συμβάν εμπύρετης ουδετεροπενίας μετά από τη διακοπή της δοσεταξέλης.

Διάρροια

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

Έκδοχα με γνωστή δράση

Σορβιτόλη

Κάθε ml του παρόντος φαρμακευτικού προϊόντος περιέχει 30 mg σορβιτόλης (E420). Οι ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI) δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο. Στους ασθενείς με HFI, αναπτύσσεται μια αυθόρμητη αποστροφή για τρόφιμα τα οποία περιέχουν φρουκτόζη και μπορεί να συνοδεύεται από την εμφάνιση συμπτωμάτων (έμετος, γαστρεντερικές διαταραχές, απάθεια, καθυστέρηση στην ανάπτυξη και το βάρος). Επομένως, πριν από τη χορήγηση του Poherdy, πρέπει να λαμβάνεται λεπτομερές ιατρικό ιστορικό σχετικά με τα συμπτώματα HFI από κάθε ασθενή. Σε περίπτωση ακούσιας χορήγησης και υποψίας δυσανεξίας στη φρουκτόζη, η έγχυση πρέπει να διακοπεί αμέσως, η γλυκαιμία πρέπει να επανέλθει σε φυσιολογικά επίπεδα και η λειτουργία των οργάνων πρέπει να σταθεροποιηθεί με εντατική θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.3).

Πολυσορβικό 20

Αυτό το φάρμακο περιέχει 2,8 mg πολυσορβικού 20 σε κάθε φιαλίδιο και 0,2 mg/ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Το Poherdy περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νάτριο».

Ωστόσο, το Poherdy διαλύεται σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) προς έγχυση. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για τους ασθενείς που ακολουθούν διατροφή με ελεγχόμενη πρόσληψη νατρίου (βλ. παράγραφο 6.6).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν παρατηρήθηκαν φαρμακοκινητικές (ΦΚ) αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στην περτουζουμάμπη και την τραστουζουμάμπη ή ανάμεσα στην περτουζουμάμπη και τη δοσεταξέλη σε μια υπομελέτη 37 ασθενών της τυχαιοποιημένης, βασικής δοκιμής CLEOPATRA στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Επιπλέον, στη ΦΚ ανάλυση του πληθυσμού, δεν καταδείχθηκαν στοιχεία αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου ανάμεσα στην περτουζουμάμπη και την τραστουζουμάμπη ή ανάμεσα στην περτουζουμάμπη και τη δοσεταξέλη. Αυτή η απουσία φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης επιβεβαιώθηκε από τα φαρμακοκινητικά δεδομένα των μελετών NEOSPHERE και APHINITY.

Πέντε μελέτες αξιολόγησαν τις επιδράσεις της περτουζουμάμπης στη ΦΚ των συγχρηγούμενων κυτταροτοξικών παραγόντων, της δοσεταξέλης, της πακλιταξέλης, της γεμισιταβίνης, της καπεσιταβίνης, της καρβοπλατίνης και της ερλοτινίμπης. Δεν υπήρξαν στοιχεία καμίας ΦΚ αλληλεπίδρασης ανάμεσα στην περτουζουμάμπη και κάποιον από αυτούς τους παράγοντες. Η ΦΚ της

περτουζουμάμπης σε αυτές τις μελέτες ήταν συγκρίσιμη με αυτή που παρατηρήθηκε στις μελέτες μονού παράγοντα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Αντισύλληψη

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της λήψης Poherdy και για 6 μήνες μετά από την τελευταία δόση του Poherdy.

Κύηση

Είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετική με την χρήση της περτουζουμάμπης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Poherdy δε συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Επειδή η ανθρώπινη IgG απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα και η πιθανότητα να απορροφηθεί και να προκληθεί βλάβη στο βρέφος είναι άγνωστη, πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με Poherdy για την γυναίκα (βλ. παράγραφο 5.2).

Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες γονιμότητας σε ζώα για να αξιολογηθεί η επίδραση της περτουζουμάμπης. Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε πιθήκους cynomolgus, δεν μπορούσαν να συναχθούν οριστικά συμπεράσματα σχετικά με την αρνητική επίδραση στα αρσενικά αναπαραγωγικά όργανα. Δεν έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες ενέργειες σε σεξουαλικά ώριμες θήλειες πιθήκους cynomolgus που εκτέθηκαν στην περτουζουμάμπη (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Βάσει των αναφερθέντων ανεπιθύμητων ενεργειών, η περτουζουμάμπη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με περτουζουμάμπη μπορεί να παρουσιαστεί ζάλη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που εμφανίζουν αντιδράσεις στην έγχυση θα πρέπει να συμβουλευονται να μην οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα μέχρι την αποδρομή των συμπτωμάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια της περτουζουμάμπης έχει αξιολογηθεί σε περισσότερους από 6.000 ασθενείς σε δοκιμές φάσης I, II και III, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με διάφορες κακοήθειες και οι οποίοι βρίσκονταν υπό θεραπεία κατά κύριο λόγο με περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες. Σε αυτές τις μελέτες περιλαμβάνονται οι βασικές δοκιμές CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417), TRYPHAENA (n=225) και APHINITY (n=4804) (συγκεντρωτικά στον Πίνακα 2). Η ασφάλεια της περτουζουμάμπης ήταν γενικά αντίστοιχη σε όλες τις μελέτες, παρόλο που η επίπτωση και οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) ποίκιλαν ανάλογα με το εάν η περτουζουμάμπη χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία ή ταυτόχρονα με αντινεοπλασματικούς παράγοντες.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 2 συνοψίζει τις ΑΕ στις ομάδες στις οποίες χορηγήθηκε περτουζουμάμπη στο πλαίσιο των

εξής βασικών κλινικών δοκιμών:

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

Επιπρόσθετα, οι ΑΕ που έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του περιλαμβάνονται στον Πίνακα 2. Εφόσον η περτουζουμάμπη χρησιμοποιήθηκε μαζί με τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία σε αυτές τις δοκιμές, είναι δύσκολο να επιβεβαιωθεί η αιτιολογική σχέση ενός ανεπιθύμητου συμβάντος με το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν.

Οι ΑΕ παρατίθενται στη συνέχεια ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και τις κατηγορίες συχνότητας:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)

Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)

Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

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

Οι πιο συχνές ΑΕ ($\geq 30\%$) από τα εν λόγω συγκεντρωτικά δεδομένα ήταν η διάρροια, η αλωπεκία, η ναυτία, η κόπωση, η ουδετεροπενία και ο έμετος. Οι πιο συχνές ΑΕ 3^{ου} - 4^{ου} βαθμού κατά NCI-CTCAE ήταν η ουδετεροπενία και η εμπύρετη ουδετεροπενία.

Πίνακας 2 Σύννοψη ΑΕ σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με περτουζουμάμπη σε κλινικές δοκιμές [^] και μετά την κυκλοφορία[†]

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	<u>Πολύ συχνές</u>	<u>Συχνές</u>	<u>Όχι συχνές</u>	<u>Σπάνιες</u>
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ρινοφαρυγγίτιδα	Παρωνυχία Λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού		
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Εμπύρετη ουδετεροπενία* Ουδετεροπενία Λευκοπενία Αναιμία			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντίδραση έγχυσης ^{οο} ,*	Υπερευαισθησία ^ο ,* Υπερευαισθησία σε φάρμακο ^ο ,*	Αναφυλακτική αντίδραση ^ο ,*	Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών ^{οο}
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Μειωμένη όρεξη			Σύνδρομο λύσης όγκου [†]
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική νευροπάθεια			

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	<u>Πολύ συχνές</u>	<u>Συχνές</u>	<u>Όχι συχνές</u>	<u>Σπάνιες</u>
	Κεφαλαλγία Δυσγευσία Περιφερική αισθητική νευροπάθεια Ζάλη Παραίσθησία			
Διαταραχές του οφθαλμού	Δακρύρροια αυξημένη			
Καρδιακές διαταραχές		Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας**	Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια**	
Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη			
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Βήχας Επίσταξη Δύσπνοια		Διάμεση πνευμονοπάθεια Πλευριτική συλλογή	
Γαστρεντερικές διαταραχές	Διάρροια Έμετος Στοματίτιδα Ναυτία Δυσκοιλιότητα Δυσπεψία Κοιλιακό άλγος			
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία Εξάνθημα Διαταραχή ονύχων Κνησμός Ξηρό δέρμα			
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία Αρθραλγία Άλγος σε άκρο			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Φλεγμονή βλεννογόνου Περιφερικό οίδημα Πυρεξία Κόπωση Εξασθένιση	Ρίγη Άλγος Οίδημα		

[^] Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τα συγκεντρωτικά δεδομένα από τη συνολική περίοδο θεραπείας στη μελέτη CLEOPATRA (καταληκτική ημερομηνία δεδομένων 11 Φεβρουαρίου 2014, ο διάμεσος αριθμός κύκλων του περτουζουμάμπη ήταν 24), και από την περίοδο θεραπείας της νεοεπικουρικής θεραπείας στη μελέτη NEOSPHERE (η διάμεσος αριθμός κύκλων της περτουζουμάμπη ήταν 4, σε όλα τα σκέλη θεραπείας), στη μελέτη TRYPHAENA (ο διάμεσος αριθμός κύκλων της περτουζουμάμπη ήταν 3 – 6 στα σκέλη θεραπείας) και από την περίοδο θεραπείας στη μελέτη APHINITY (ο διάμεσος αριθμός κύκλων της περτουζουμάμπη ήταν 18).

*ΑΕ με θανατηφόρο έκβαση έχουν αναφερθεί.

** Για τη συνολική περίοδο θεραπείας στις 4 μελέτες. Η επίπτωση της δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας και της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας αντανάκλα τους προτιμώμενους όρους κατά MedDRA που αναφέρονται στις επιμέρους μελέτες.

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

°° Η αντίδραση στην έγχυση περιλαμβάνει ένα εύρος διαφορετικών όρων σε ένα χρονικό πλαίσιο, βλ.

«Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» στη συνέχεια.

† ΑΕ που έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας (LVD)

Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού, η επίπτωση της LVD κατά τη διάρκεια της υπό μελέτη θεραπείας ήταν υψηλότερη στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο σε σχέση με την ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη (8,6% και 6,6%, αντίστοιχα). Η επίπτωση της συμπτωματικής LVD ήταν επίσης μικρότερη στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη (1,8% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο έναντι 1,5% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη) (βλ. παράγραφο 4.4).

Στη μελέτη νεοεπικουρικής θεραπείας NEOSPHERE, στην οποία οι ασθενείς έλαβαν 4 κύκλους περτουζουμάμπης ως νεοεπικουρική θεραπεία, η επίπτωση της LVD (κατά τη διάρκεια της συνολικής περιόδου θεραπείας) ήταν υψηλότερη στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη, τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη (7,5%) συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε θεραπεία με τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη (1,9%). Υπήρξε ένα περιστατικό συμπτωματικής LVD στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη. Στη μελέτη νεοεπικουρικής θεραπείας TRYPHAENA, η επίπτωση της LVD (κατά τη διάρκεια της συνολικής περιόδου θεραπείας) ήταν 8,3% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη συν τραστοζουμάμπη και FEC (5-φθοροουρακίλη, επιρουμπικίνη, κυκλοφωσφαμίδη) ακολουθούμενη από περτουζουμάμπη συν τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη, 9,3% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη συν τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη μετά από FEC, και 6,6% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με TCH (δοσεταξέλη, καρβοπλατίνη και τραστοζουμάμπη). Η επίπτωση της συμπτωματικής LVD (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια) ήταν 1,3% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη συν τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη μετά από FEC (αυτό αποκλείει έναν ασθενή, ο οποίος εμφάνισε συμπτωματική LVD κατά τη διάρκεια θεραπείας με FEC πριν από τη λήψη περτουζουμάμπης συν τραστοζουμάμπης και δοσεταξέλης) και επίσης 1,3% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με TCH. Κανένας ασθενής στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη συν τραστοζουμάμπη και FEC ακολουθούμενη από περτουζουμάμπη συν τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη δεν εμφάνισε συμπτωματική LVD.

Στην περίοδο νεοεπικουρικής θεραπείας της μελέτης BERENICE, η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής LVD της κατηγορίας III / IV κατά NYHA (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σύμφωνα με το NCI-CTCAE, έκδοση 4) ήταν 1,5% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με dose dense δοξορουβικίνη και κυκλοφωσφαμίδη (AC) ακολουθούμενη από περτουζουμάμπη συν τραστοζουμάμπη και πακλιταξέλη και κανένας από τους ασθενείς (0%) δεν εμφάνισε συμπτωματική LVD στην ομάδα που έλαβε FEC, ακολουθούμενη από περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη. Η επίπτωση ασυμπτωματικής LVD (μείωση του κλάσματος εξώθησης σύμφωνα με το NCI-CTCAE, έκδοση 4) ήταν 7% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με dose dense AC, ακολουθούμενη από περτουζουμάμπη συν τραστοζουμάμπη και πακλιταξέλη και 3,5% στην ομάδα που έλαβε FEC, ακολουθούμενη από περτουζουμάμπη συν τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη.

Στη μελέτη APHINITY, η επίπτωση της συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας (κατηγορίας III ή IV κατά NYHA) με μείωση του LVEF τουλάχιστον 10% από την τιμή έναρξης της μελέτης και σε τιμή <50% ήταν <1% (0,8 % των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε περτουζουμάμπη έναντι 0,4 % των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο). Από τους ασθενείς που παρουσίασαν συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, στο 62,5% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε περτουζουμάμπη και στο 66,7% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε ανάκαμψη (όπως ορίζεται από 2 διαδοχικές μετρήσεις του LVEF πάνω από το 50%) κατά την καταληκτική ημερομηνία συλλογής των δεδομένων. Τα περισσότερα συμβάντα αναφέρθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν ανθρακυκλίνη. Αναφέρθηκαν ασυμπτωματικές ή ήπια συμπτωματικές (κατηγορία II κατά NYHA) μειώσεις του LVEF κατά τουλάχιστον 10% της τιμής έναρξης της μελέτης και σε τιμή <50% στο 2,7% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε περτουζουμάμπη και στο 2,9% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Από τους ασθενείς αυτούς, στο 84,4% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε περτουζουμάμπη και στο 87,0% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε ανάκαμψη κατά την

καταληκτική ημερομηνία συλλογής των δεδομένων.

Αντιδράσεις έγχυσης

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

Κατά τη διάρκεια του δεύτερου κύκλου, όταν όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγήθηκαν την ίδια ημέρα, οι πιο συχνές αντιδράσεις στην έγχυση στην ομάδα υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη ($\geq 1,0\%$) ήταν κόπωση, δυσγευσία, υπερευαισθησία στο φάρμακο, μυαλγία και έμετος (βλ. παράγραφο 4.4).

Στις δοκιμές νεοεπικουρικής και επικουρικής θεραπείας, η περτουζουμάμπη χορηγήθηκε την ίδια μέρα με άλλες υπό μελέτη θεραπείες σε όλους τους κύκλους. Αντιδράσεις έγχυσης παρουσίασε το 18,6% - 25,0% των ασθενών κατά την πρώτη ημέρα χορήγησης της περτουζουμάμπης (σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία). Ο τύπος και η σοβαρότητα των εν λόγω συμβάντων ήταν αντίστοιχα με αυτά που παρατηρήθηκαν στη μελέτη CLEOPATRA στους κύκλους όπου η περτουζουμάμπη χορηγήθηκε την ίδια μέρα με την τραστουζουμάμπη και τη δοσεταξέλη, με την πλειοψηφία των αντιδράσεων να είναι ήπιες ή μέτριες έντασης.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας/αναφυλαξία

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

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

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

Εμπύρετη ουδετεροπενία

Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA, η πλειοψηφία των ασθενών και στις δύο ομάδες θεραπείας εμφάνισε τουλάχιστον ένα συμβάν λευκοπενίας (63,0% των ασθενών στην ομάδα υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη και 58,3% των ασθενών στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο), εκ των οποίων η πλειοψηφία ήταν συμβάντα ουδετεροπενίας (βλ. παράγραφο 4.4). Παρατηρήθηκε εμπύρετη ουδετεροπενία στο 13,7% των ασθενών υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη και στο 7,6% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Και στις δύο ομάδες θεραπείας, το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισε εμπύρετη ουδετεροπενία ήταν το υψηλότερο στον πρώτο κύκλο της θεραπείας και μειώθηκε

σταδιακά στη συνέχεια. Αυξημένη επίπτωση εμπύρετης ουδετεροπενίας παρατηρήθηκε μεταξύ Ασιατών ασθενών και στις δύο ομάδες θεραπείας συγκριτικά με τους ασθενείς από άλλες φυλές και άλλες γεωγραφικές περιοχές. Μεταξύ των Ασιατών ασθενών, η επίπτωση της εμπύρετης ουδετεροπενίας ήταν υψηλότερη στην ομάδα υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη (25,8%) συγκριτικά με την ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο (11,3%).

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

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

Διάρροια

Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού, διάρροια σημειώθηκε στο 68,4% των ασθενών υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη και στο 48,7% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4). Τα περισσότερα συμβάντα ήταν ήπια έως μέτρια σε σοβαρότητα και σημειώθηκαν μόλις στους πρώτους κύκλους της θεραπείας. Η επίπτωση της διάρροιας 3^{ου} - 4^{ου} βαθμού κατά NCI-CTCAE ήταν 9,3% στους ασθενείς υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη έναντι 5,1% στους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η διάμεση διάρκεια του μεγαλύτερου επεισοδίου ήταν 18 ημέρες στους ασθενείς υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη και 8 ημέρες στους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Τα διαρροϊκά συμβάντα ανταποκρίθηκαν καλά στην προκαταβολική διαχείριση με αντιδιαρροϊκούς παράγοντες.

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

Στη δοκιμή APHINITY, αναφέρθηκε υψηλότερη επίπτωση διάρροιας στο σκέλος των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε περτουζουμάμπη (71,2%) σε σύγκριση με το σκέλος στο οποίο χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο (45,2%). Αναφέρθηκε διάρροια $\geq 3^{\text{ου}}$ βαθμού στο 9,8% των ασθενών του σκέλους της περτουζουμάμπης έναντι 3,7% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Τα περισσότερα αναφερόμενα συμβάντα ήταν 1^{ου} ή 2^{ου} βαθμού ως προς την έντασή τους. Η υψηλότερη επίπτωση της διάρροιας (όλων των βαθμών) αναφέρθηκε κατά την περίοδο της στοχευμένης θεραπείας+χημειοθεραπείας με ταξάνη (61,4% των ασθενών του σκέλους του περτουζουμάμπη έναντι 33,8% των ασθενών του σκέλους του εικονικού φαρμάκου). Η επίπτωση της διάρροιας ήταν πολύ

χαμηλότερη μετά τη διακοπή της χημειοθεραπείας, επηρεάζοντας το 18, 1% των ασθενών του σκέλους της περτουζουμάμπης έναντι 9,2% των ασθενών του σκέλους του εικονικού φαρμάκου κατά την περίοδο της στοχευμένης θεραπείας μετά το τέλος της χημειοθεραπείας.

Εξάνθημα

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

Στη δοκιμή NEOSPHERE, εξάνθημα σημειώθηκε στο 40,2% των ασθενών που έλαβε νεοεπικουρική θεραπεία με περτουζουμάμπη, τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη συγκριτικά με το 29,0% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη.

Στη δοκιμή TRYPHAENA, εξάνθημα σημειώθηκε στο 36,8% των ασθενών που έλαβε νεοεπικουρική θεραπεία με περτουζουμάμπη + TCH, και στο 20,0% των ασθενών που έλαβε νεοεπικουρική θεραπεία με περτουζουμάμπη, τραστοζουμάμπη και δοσεταξέλη μετά από FEC. Η επίπτωση του εξανθήματος ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν έξι κύκλους περτουζουμάμπης συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν τρεις κύκλους περτουζουμάμπης, ανεξάρτητα από τη χορηγηθείσα χημειοθεραπεία.

Στη δοκιμή APHINITY, το ανεπιθύμητο συμβάν εξανθήματος εμφανίστηκε στο 25,8% των ασθενών του σκέλους της περτουζουμάμπης έναντι 20,3% των ασθενών του σκέλους του εικονικού φαρμάκου. Τα περισσότερα συμβάντα εξανθήματος ήταν 1^{ου} ή 2^{ου} βαθμού.

Μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις

Στη βασική δοκιμή CLEOPATRA στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού, η επίπτωση της ουδετεροπενίας 3^{ου} - 4^{ου} βαθμού κατά NCI-CTCAE έκδοση 3 ήταν ισορροπημένη στις δύο ομάδες θεραπείας (86,3% των ασθενών υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη και 86,6% των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο, συμπεριλαμβανομένου του 60,7% και 64,8% με ουδετεροπενία 4^{ου} βαθμού, αντίστοιχα).

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

Στη δοκιμή APHINITY, η επίπτωση ουδετεροπενίας 3ου-4ου βαθμού κατά την έκδοση 4 των NCI-CTCAE ήταν 40,6% στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε περτουζουμάμπη, τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία έναντι 39, 1% στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο, τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας 4^{ου} βαθμού σε ποσοστό 28,3% και 26,5%, αντίστοιχα.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Η συχνότητα εμφάνισης των ακόλουθων ανεπιθύμητων ενεργειών όλων των βαθμών ήταν τουλάχιστον 5% υψηλότερη σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών, σε σύγκριση με ασθενείς < 65 ετών: μειωμένη όρεξη, αναιμία, μείωση βάρους, εξασθένιση, δυσγευσία, περιφερική νευροπάθεια, υπομαγνησισαμία και διάρροια. Περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για ασθενείς ηλικίας >75 ετών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

4.9 Υπερδοσολογία

Η μέγιστη ανεκτή δόση της περτουζουμάμπης δεν έχει προσδιοριστεί. Στις κλινικές δοκιμές, εφάπαξ δόσεις άνω των 25 mg/kg (1727 mg) δεν έχουν ελεγχθεί.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και θα πρέπει να συστήνεται κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L01FD02.

Το Poherdy είναι βιοομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερείς πληροφορίες είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>.

Μηχανισμός δράσης

Η περτουζουμάμπη είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο στοχεύει ειδικά στο εξωκυττάριο τμήμα διμερισμού (υποπεριοχή II) του πρωτεϊνικού υποδοχέα 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2), και, κατά συνέπεια, μπλοκάρει τον εξαρτώμενο από το συνδέτη ετεροδιμερισμό του HER2 με άλλα μέρη της οικογένειας HER, συμπεριλαμβανομένων των EGFR, HER3 και HER4. Κατά συνέπεια, η περτουζουμάμπη αναστέλλει την αρχόμενη από το συνδέτη ενδοκυττάρια σηματοδότηση μέσω δύο μείζονων μονοπατιών σηματοδότησης, της ενεργοποιούμενης από τα μιτογόνα πρωτεϊνικής κινάσης (MAP) και της φωσφοϊνσιτιδίνης 3-κινάσης (PI3K). Η αναστολή αυτών των μονοπατιών σηματοδότησης μπορεί να οδηγήσει σε αναστολή της κυτταρικής ανάπτυξης και απόπτωση, αντίστοιχα. Επιπλέον, η περτουζουμάμπη επάγει την αντισωματοεξαρτώμενη κυτταρικός επαγόμενη κυτταροτοξικότητα (ADCC).

Αν και η περτουζουμάμπη ανέστειλε από μόνη της τον πολλαπλασιασμό των ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων, ο συνδυασμός περτουζουμάμπης και τραστουζουμάμπης αύξησε σημαντικά την αντικαρκινική δράση σε μοντέλα ξеноμοσχευμάτων (xenograft) με υπερέκφραση του HER2.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της περτουζουμάμπης στον θετικό στο HER2 καρκίνο του μαστού υποστηρίζεται από μια τυχαιοποιημένη δοκιμή φάσης III και από μία δοκιμή μονού σκέλους φάσης II σε μεταστατικό καρκίνο του μαστού, από δύο τυχαιοποιημένες δοκιμές νεοεπικουρικής θεραπείας φάσης II σε πρώιμο καρκίνο του μαστού (μία ελεγχόμενη), μία μη τυχαιοποιημένη δοκιμή νεοεπικουρικής θεραπείας φάσης II και μία τυχαιοποιημένη δοκιμή φάσης III σε συνθήκες επικουρικής θεραπείας.

Η υπερέκφραση του HER2 καθορίστηκε σε κεντρικό εργαστήριο και ορίστηκε ως βαθμολογία 3+ στην αξιολόγηση ανοσοϊστοχημείας (IHC) ή ως λόγος ενίσχυσης στη δοκιμασία in situ υβριδισμού (ISH) $\geq 2,0$ στις μελέτες που περιγράφονται παρακάτω.

Μεταστατικός καρκίνος του μαστού

Η περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη

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

Η περτουζουμάμπη και η τραστουζουμάμπη χορηγήθηκαν στις καθιερωμένες δόσεις σε σχήμα ανά 3 εβδομάδες. Οι ασθενείς ήταν υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη και τραστουζουμάμπη μέχρι την εξέλιξη της νόσου, την απόσυρση της συγκατάθεσης ή την εμφάνιση μη διαχειρίσιμης τοξικότητας. Η δοσεταξέλη χορηγήθηκε ως αρχική δόση 75 mg/m² ως ενδοφλέβια έγχυση κάθε τρεις εβδομάδες για τουλάχιστον 6 κύκλους. Η δόση της δοσεταξέλης μπορούσε να κλιμακωθεί στα 100 mg/m² κατά την κρίση του ερευνητή, αν η αρχική δόση ήταν καλά ανεκτή.

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

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

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας της μελέτης CLEOPATRA συνοψίζονται στον Πίνακα 3. Στατιστικά σημαντική βελτίωση στην PFS σύμφωνα με την IRF δείχθηκε στην ομάδα υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη συγκριτικά & με την ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα για την PFS σύμφωνα με την εκτίμηση του ερευνητή ήταν παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν για την PFS σύμφωνα με την εκτίμηση της IRF.

Πίνακας 3 Σύνοψη αποτελεσματικότητας από τη μελέτη CLEOPATRA

Παράμετρος	Εικονικό φάρμακο + τραστουζουμάμπη + δοσεταξέλη n=406	Περτουζουμάμπη + Τραστουζουμάμπη + δοσεταξέλη n=402	HR (95% ΔΕ)	τιμή p
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (ανεξάρτητη αξιολόγηση) – κύριο καταληκτικό σημείο* Αριθμός ασθενών με συμβάν	242 (59%) 12,4	191 (47.5%) 18,5	0,62 [0,51, 0,75]	<0,0001

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

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

** Βασιζόμενη στα συμβάντα τελική ανάλυση της συνολικής επιβίωσης, καταληκτική ημερομηνία: 11 Φεβρουαρίου 2014.

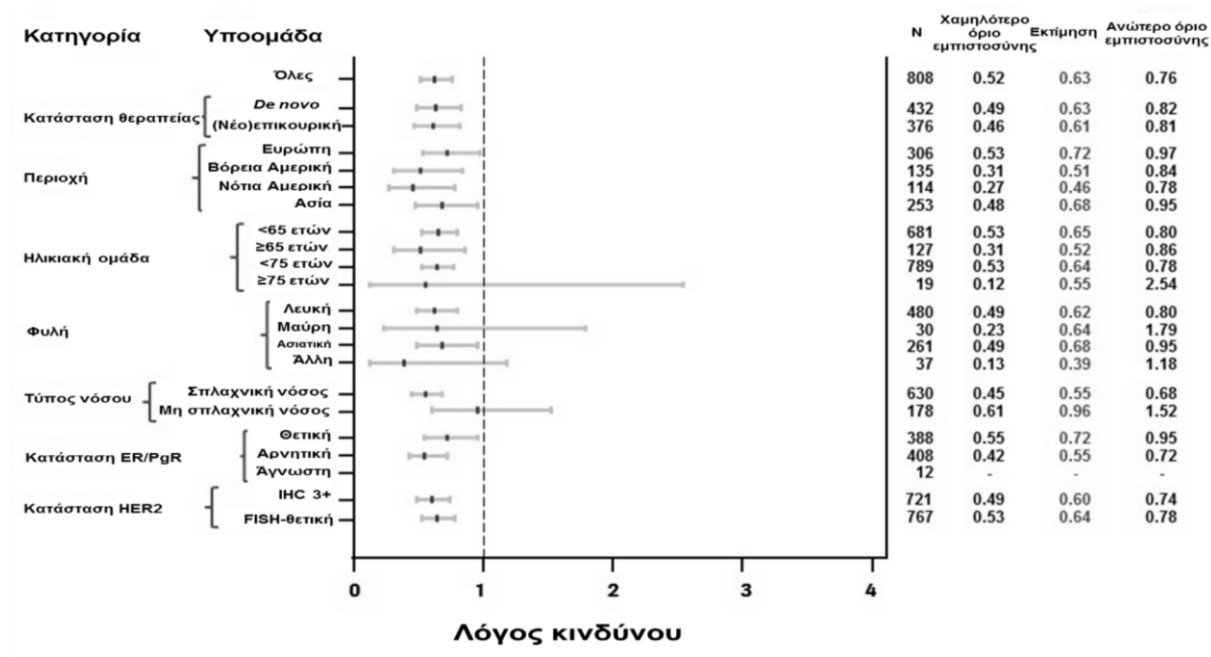
*** Ασθενείς με βέλτιστη συνολική ανταπόκριση επιβεβαιωμένης CR ή PR κατά RECIST.

† Αξιολογήθηκε σε ασθενείς με βέλτιστη συνολική ανταπόκριση την CR ή τη PR ανταπόκριση.

^ Το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης και η διάρκεια της ανταπόκρισης βασίζονται στις εκτιμήσεις των όγκων σύμφωνα με την IRF.

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

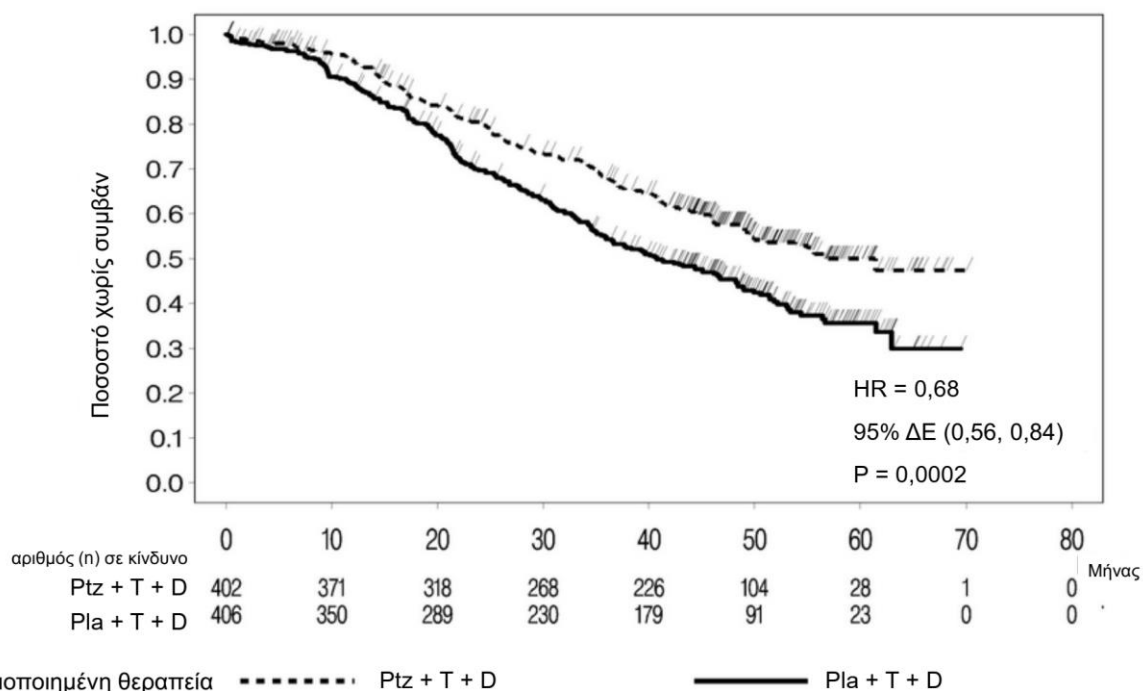
Εικόνα 1 PFS σύμφωνα με την εκτίμηση της IRF ανά υποομάδα ασθενών



Η βασιζόμενη στα συμβάντα τελική ανάλυση της OS πραγματοποιήθηκε όταν οι 389 ασθενείς είχαν καταλήξει (221 στην ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο και 168 στην ομάδα υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη). Το στατιστικό σημαντικό όφελος στη OS υπέρ της ομάδας υπό θεραπεία με περτουζουμάμπη, το οποίο παρατηρήθηκε προηγουμένως σε μία διάμεση ανάλυση της OS (η οποία πραγματοποιήθηκε ένα χρόνο μετά την πρωταρχική ανάλυση), διατηρήθηκε (HR 0,68, $p = 0,0002$ έλεγχος λογαριθμικής ταξινόμησης (log-rank test)). Ο διάμεσος χρόνος έως τον θάνατο ήταν 40,8 μήνες στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο και 56,5 μήνες στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη (βλ. Πίνακας 3, Εικόνα 2).

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

Εικόνα 2 Καμπύλη Kaplan-Meier της Βασιζόμενης στα Συμβάντα Συνολικής Επιβίωσης



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

Δεν εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες θεραπείας στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής σύμφωνα με την εκτίμηση των βαθμολογιών FACT-B TOI-PFB.

Επιπλέον υποστηρικτικές πληροφορίες κλινικών δοκιμών

BO17929 - μελέτη μονού σκέλους στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού

Η BO17929 ήταν μία μη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II, η οποία πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, των οποίων οι όγκοι εμφάνισαν επιδείνωση κατά τη διάρκεια θεραπείας με τραστοζουμάμπη. Η θεραπεία με περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη οδήγησε σε ποσοστό ανταπόκρισης 24,2% με 25,8% επιπλέον των ασθενών να εμφανίζει σταθεροποίηση της νόσου διάρκειας τουλάχιστον 6 μηνών, υποδεικνύοντας ότι η περτουζουμάμπη είναι δραστικό μετά από εξέλιξη της νόσου με τραστοζουμάμπη.

Πρώιμος καρκίνος του μαστού

Νεοεπικουρική θεραπεία

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

Η ένδειξη στην νεοεπικουρική θεραπεία του καρκίνου μαστού βασίζεται στην επίδειξη βελτίωσης στο ποσοστό πλήρους παθολογικής ανταπόκρισης και τάσεων βελτίωσης στην επιβίωση ελεύθερης νόσου, τα οποία ωστόσο δεν καθιερώνουν ή μετρούν με ακρίβεια όφελος αναφορικά με μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, όπως η συνολική επιβίωση ή η επιβίωση ελεύθερης νόσου.

NEOSPHERE (WO20697)

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

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ένα από τα ακόλουθα σχήματα νεοεπικουρικής θεραπείας για 4 κύκλους πριν από τη χειρουργική επέμβαση:

- Τραστουζουμάμπη συν δοσεταξέλη
- Περτουζουμάμπη συν τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη
- Περτουζουμάμπη συν τραστουζουμάμπη
- Περτουζουμάμπη συν δοσεταξέλη.

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

Η περτουζουμάμπη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως στην αρχική δόση των 840 mg, ακολουθούμενη από 420 mg κάθε τρεις εβδομάδες. Η τραστουζουμάμπη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως στην αρχική δόση των 8 mg/kg, ακολουθούμενη από 6 mg/kg κάθε τρεις εβδομάδες. Η δοσεταξέλη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως στην αρχική δόση των 75 mg/ m² ακολουθούμενη από 75 mg/ m² ή 100 mg/ m² (εάν ήταν ανεκτή) κάθε 3 εβδομάδες. Μετά από τη χειρουργική επέμβαση, όλοι οι ασθενείς έλαβαν 3 κύκλους 5-φθοριουρακίλης (600 mg/m²), επιρουβικίνης (90 mg/m²), κυκλοφωσφαμίδης (600 mg/m²) (FEC) χορηγούμενους ενδοφλεβίως κάθε τρεις εβδομάδες, και τραστουζουμάμπης χορηγούμενης ενδοφλεβίως κάθε τρεις εβδομάδες μέχρι τη συμπλήρωση ενός έτους θεραπείας. Οι ασθενείς που είχαν λάβει μόνο περτουζουμάμπη συν τραστουζουμάμπη πριν από τη χειρουργική επέμβαση έλαβαν στη συνέχεια τόσο FEC όσο και δοσεταξέλη μετά από τη χειρουργική επέμβαση.

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

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

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Στατιστικά σημαντική βελτίωση στο ποσοστό pCR (ypT0/is) παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν περτουζουμάμπη συν τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη (45,8% έναντι 29,0%, τιμή p = 0,0141). Ανάλογο μοτίβο αποτελεσμάτων παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από τον ορισμό του pCR. Η διαφορά στο ποσοστό του pCR θεωρείται πιθανό να μεταφράζεται σε κλινικά ουσιαστική διαφορά στις μακροχρόνιες εκβάσεις και υποστηρίζεται από θετικές τάσεις στο PFS (HR 0.69, 95% CI 0.34, 1.40) και στο DFS (HR 0.60, 95% CI 0.28, 1.27).

Τα ποσοστά pCR καθώς και το μέγεθος του οφέλους με την περτουζουμάμπη (περτουζουμάμπη συν τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη) συγκριτικά με ασθενείς που λαμβάνουν τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη ήταν χαμηλότερα στην υποομάδα των ασθενών με όγκους θετικούς για ορμονικούς υποδοχείς (διαφορά 6% στο pCR στο μαστό) σε σχέση με τους ασθενείς με αρνητικούς για

ορμονικούς υποδοχείς όγκους (διαφορά 26,4% στο pCR στο μαστό). Τα ποσοστά του pCR ήταν παρόμοια στους ασθενείς με εγχειρήσιμη έναντι τοπικά προχωρημένη νόσο. Υπήρξαν πολύ λίγοι ασθενείς με φλεγμονώδη καρκίνο του μαστού για να εξαχθούν έγκυρα συμπεράσματα αλλά το ποσοστό pCR ήταν υψηλότερο στους ασθενείς που έλαβαν περτουζουμάμπη συν τραστουζουμάμπη και δοσεταξέλη.

TRYPHAENA (BO22280)

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

- 3 κύκλοι FEC ακολουθούμενοι από 3 κύκλους δοσεταξέλης, χορηγούμενους στο σύνολό τους ταυτόχρονα με περτουζουμάμπη και τραστουζουμάμπη
- 3 κύκλοι μονοθεραπείας με FEC ακολουθούμενοι από 3 κύκλους δοσεταξέλης, χορηγούμενους ταυτόχρονα με τραστουζουμάμπη και περτουζουμάμπη
- 6 κύκλοι TCH σε συνδυασμό με περτουζουμάμπη.

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

Η περτουζουμάμπη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως στην αρχική δόση των 840 mg, ακολουθούμενη από 420 mg κάθε τρεις εβδομάδες. Η τραστουζουμάμπη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως στην αρχική δόση των 8 mg/kg, ακολουθούμενη από 6 mg/kg κάθε τρεις εβδομάδες. Το FEC (5-φθοριοουρακίλη [500 mg/m²], η επιρουβικίνη [100 mg/m²], η κυκλοφωσφαμίδη [600 mg/m²]) χορηγούνταν ενδοφλεβίως κάθε τρεις εβδομάδες για 3 κύκλους. Η δοσεταξέλη χορηγήθηκε ως αρχική δόση ενδοφλέβιας έγχυσης 75 mg/m² κάθε τρεις εβδομάδες με επιλογή για κλιμάκωση έως τα 100 mg/m² κατά την κρίση του ερευνητή εάν η αρχική δόση ήταν καλά ανεκτή. Ωστόσο, στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με περτουζουμάμπη σε συνδυασμό με TCH, η δοσεταξέλη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως στα 75 mg/m² (δεν επιτρέπονταν κλιμάκωση) και η καρβοπλατίνη (AUC 6) χορηγούνταν ενδοφλεβίως κάθε τρεις εβδομάδες. Μετά από τη χειρουργική επέμβαση, όλοι οι ασθενείς έλαβαν τραστουζουμάμπη προκειμένου να συμπληρωθεί ένα έτος θεραπείας.

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

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

Συγκριτικά με τα δημοσιευμένα δεδομένα για παρόμοια σχήματα χωρίς περτουζουμάμπη, υψηλά ποσοστά pCR παρατηρήθηκαν και στα 3 σκέλη θεραπείας (βλ. Πίνακα 4). Ανάλογο μοτίβο αποτελεσμάτων παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από τον ορισμό του pCR που χρησιμοποιήθηκε. Τα ποσοστά pCR ήταν χαμηλότερα στην υποομάδα ασθενών με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς όγκους (εύρος 46,2% έως 50,0%) σε σχέση με τους ασθενείς με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς όγκους (εύρος 65,0% έως 83,8%).

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

συμπεράσματα.

Πίνακας 4 NEOSPHERE (WO20697) και TRYPHAENA (BO22280): Επισκόπηση αποτελεσματικότητας (Πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας)

Παράμετρος	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
	Τραστουζουμάμπη + Δοσεταξέλη N=107	Περτουζουμάμπη + Τραστουζουμάμπη + Δοσεταξέλη N=107	Περτουζουμάμπη + Τραστουζουμάμπη N=107	Περτουζουμάμπη + Δοσεταξέλη N=96	Περτουζουμάμπη + Τραστουζουμάμπη + FEC → Περτουζουμάμπη + Τραστουζουμάμπη + Δοσεταξέλη N=73	FEC → Περτουζουμάμπη + Τραστουζουμάμπη + Δοσεταξέλη N=75	Περτουζουμάμπη + TCH N=77
Ποσοστό pCR στο μαστό (ypT0/is) n (%) [95% CI] ¹	31 (29,0%) [20,6, 38,5]	49 (45,8%) [36, 1, 55,7]	18 (16,8%) [10,3, 25,3]	23 (24,0%) [15,8, 33,7]	45 (61,6%) [49,5, 72,8]	43 (57,3%) [45,4, 68,7]	51 (66,2%) [54,6, 76,6]
Διαφορά στα ποσοστά pCR ² [95% ΔΕ] ³		+16,8 % [3,5, 30, 1]	-12,2% [-23,8, -0,5]	-21,8% [-35, 1, - 8,5]	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ
Τιμή p (με διόρθωση Simes για τον έλεγχο CMH) ⁴		0.0141 (έναντι τραστουζουμάμπης + δοσεταξέλης)	0.0198 (έναντι τραστουζουμάμπης + δοσεταξέλης)	0.0030 (έναντι Περτουζουμάμπης + τραστουζουμάμπης + δοσεταξέλης)	ΔΕ	ΔΕ	ΔΕ
Ποσοστό pCR στον μαστό και τους λεμφαδένες (ypT0/is N0) n (%) [95% CI]	23 (21,5%) [14, 1, 30,5]	42 (39,3%) [30,3, 49,2]	12 (11,2%) [5,9, 18,8]	17 (17,7%) [10,7, 26,8]	41 (56,2%) [44, 1, 67,8]	41 (54,7%) [42,7, 66,2]	49 (63,6%) [51,9, 74,3]
ypT0 N0 n (%) [95% CI]	13 (12, 1%) [6,6, 19,9]	35 (32,7%) [24,0, 42,5]	6 (5,6%) [2, 1, 11,8]	13 (13,2%) [7,4, 22,0]	37 (50,7%) [38,7, 62,6]	34 (45,3%) [33,8, 57,3]	40 (51,9%) [40,3, 63,5]
Κλινική ανταπόκριση ⁵	79 (79,8%)	89 (88, 1%)	69 (67,6%)	65 (71,4%)	67 (91,8%)	71 (94,7%)	69 (89,6%)

FEC: 5-φθοριοουρακίλη, επιρουβικίνη, κυκλοφωσφαμίδη, TCH: δοσεταξέλη, καρβοπλατίνη και τραστουζουμάμπη, CMH: Cochran–Mantel–Haenszel

1. 95% ΔΕ για ένα διωνυμικό δείγμα χρησιμοποιώντας μέθοδο Pearson-Clopper.
2. Η θεραπεία με περτουζουμάμπη + τραστουζουμάμπη + δοσεταξέλη και περτουζουμάμπη + τραστουζουμάμπη συγκρίθηκε με τραστουζουμάμπη + δοσεταξέλη ενώ η θεραπεία περτουζουμάμπη + δοσεταξέλη συγκρίθηκε με περτουζουμάμπη + τραστουζουμάμπη + δοσεταξέλη.
3. Περίπου 95% ΔΕ για τη διαφορά των δύο ποσοστών ανταπόκρισης χρησιμοποιώντας μέθοδο Hauck-Anderson.
4. Τιμή p από τον έλεγχο Cochran-Mantel-Haenszel, με προσαρμογή πολλαπλότητας Simes.
5. Η κλινική ανταπόκριση αποτυπώνει ασθενείς με βέλτιστη συνολική ανταπόκριση την CR ή PR ανταπόκριση κατά τη διάρκεια της νεοεπικουρκικής περιόδου (στην πρωτοπαθή βλάβη του μαστού).

BERENICE (W029217)

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

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

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

Μετά τη χειρουργική επέμβαση, όλοι οι ασθενείς έλαβαν περτουζουμάμπη και τραστοζουμάμπη κάθε 3 εβδομάδες ενδοφλεβίως, για να ολοκληρώσουν 1 χρόνο θεραπείας.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της δοκιμής BERENICE ήταν η καρδιακή ασφάλεια κατά τη διάρκεια της περιόδου νεοεπικουρικής θεραπείας της μελέτης. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της καρδιακής ασφάλειας, δηλαδή η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής LVD της κατηγορίας III / IV κατά NYHA και οι πτώσεις του LVEF, ήταν σύμφωνο με τα προηγούμενα δεδομένα στο πλαίσιο της νεοεπικουρικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8).

Επικουρική Θεραπεία

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

APHINITY (BO25126)

Η APHINITY είναι μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή φάσης III σε 4804 ασθενείς με HER2 θετικό πρώιμο καρκίνο του μαστού στους οποίους πραγματοποιήθηκε εξαίρεση του πρωτογενούς όγκου πριν από την τυχαιοποίηση. Στη συνέχεια, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν προκειμένου να λάβουν περτουζουμάμπη ή εικονικό φάρμακο, σε συνδυασμό με επικουρική θεραπεία με τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία. Οι ερευνητές επέλεξαν ένα από τα παρακάτω σχήματα χημειοθεραπείας βασισμένα ή μη σε ανθρακυκλίνη για τους επιμέρους ασθενείς:

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

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

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

χρονικό διάστημα χωρίς απομακρυσμένη υποτροπή (DRFI).

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

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

Μετά από διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 101,2 μηνών (8,4 έτη), στην τρίτη ενδιάμεση ανάλυση OS, ο αριθμός θανάτων σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος του περτουζουμάμπη ήταν 168 θάνατοι [7,0%] σε σύγκριση με 202 θανάτους [8,4%] στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου, HR=0,83, 95% CI [0,68, 1,02].

Τα συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα από τη μελέτη APHINITY συνοψίζονται στον Πίνακα 5 και στην Εικόνα 3.

Πίνακας 5 Συνολική αποτελεσματικότητα: Πληθυσμός με ITT

	Περτουζουμάμπη + τραστοζουμάμπη + χημειοθεραπεία N=2400	Εικονικό φάρμακο + τραστοζουμάμπη + χημειοθεραπεία N=2404
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο		
Επιβίωση χωρίς την παρουσία διηθητικής νόσου (IDFS)*		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	171 (7, 1%)	210 (8,7%)
HR [95% CI]	0,81 [0,66, 1,00]	
Τιμή p (Δοκιμασία log-rank, στρωματοποιημένη ¹)	0,0446	
Ποσοστό χωρίς συμβάν στην 3ετία ² [95% CI]	94, 1 [93, 1, 95,0]	93,2 [92,2, 94,3]
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία¹		
IDFS συμπεριλαμβανομένου του δεύτερου πρωτοπαθούς καρκίνου εκτός του μαστού*		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	189 (7,9%)	230 (9,6%)
HR [95% CI]	0,82 [0,68, 0,99]	
Τιμή p (Δοκιμασία log-rank, στρωματοποιημένη ¹)	0,0430	
Ποσοστό χωρίς συμβάν στην 3ετία ² [95% CI]	93,5 [92,5, 94,5]	92,5 [91,4, 93,6]
Επιβίωση χωρίς παρουσία της νόσου (DFS)*		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	192 (8,0%)	236 (9,8%)
HR [95% CI]	0,81 [0,67, 0,98]	
Τιμή p (Δοκιμασία log-rank, στρωματοποιημένη ¹)	0,0327	
Ποσοστό χωρίς συμβάν στην 3ετία ² [95% CI]	93,4 [92,4, 94,4]	92,3 [91,2, 93,4]
Συνολική επιβίωση (OS)**		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	168 (7,0%)	202 (8,4%)
HR [95% CI]	0,83 [0,68, 1,02]	

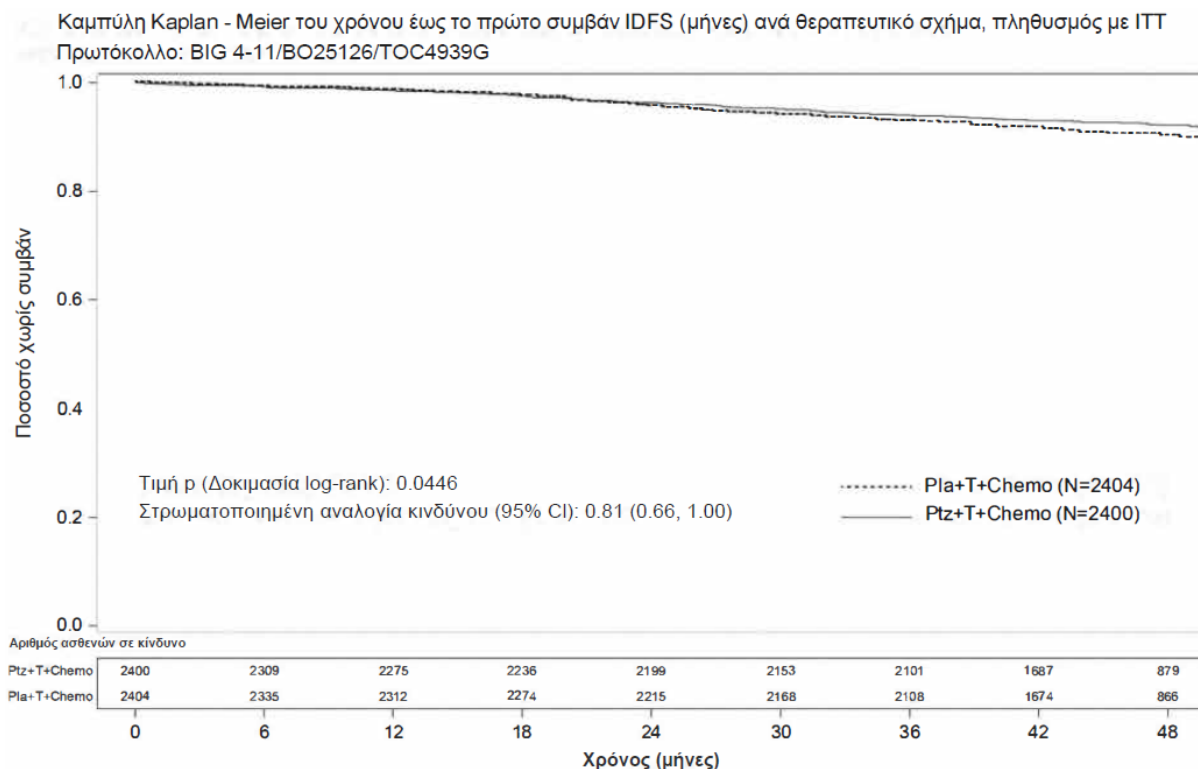
Επεξήγηση συντομογραφιών (Πίνακας 5): HR: λόγος κινδύνου, CI: διάστημα εμπιστοσύνης

* Πρωταρχική ανάλυση επιβίωσης χωρίς εμφάνιση διηθητικής νόσου, ημερομηνία αποκοπής 19 Δεκεμβρίου 2016.

** Δεδομένα από την 3^η ενδιάμεση ανάλυση για τη συνολική επιβίωση, ημερομηνία αποκοπής 10 Ιανουαρίου 2022.

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

Εικόνα 3 Καμπύλη Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς παρουσία διηθητικής νόσου



IDFS= επιβίωση χωρίς παρουσία διηθητικής νόσου, CI= διάστημα εμπιστοσύνης, Pla= εικονικό φάρμακο, Ptz= περτουζουμάμπη, T= τραστοζουμάμπη.

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

Αποτελέσματα ανάλυσης υποομάδων

Κατά το χρόνο της πρωτεύουσας κύριας ανάλυσης, τα οφέλη της περτουζουμάμπης ήταν εμφανέστερα σε ασθενείς υποομάδων υψηλού κινδύνου υποτροπής: ασθενείς με νόσο θετική για λεμφαδένες ή με νόσο αρνητική για ορμονικούς υποδοχείς (βλ. Πίνακας 6).

Πίνακας 6 Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σε υποομάδες ανά κατάσταση λεμφαδένων και ορμονικών υποδοχέων¹

Πληθυσμός	Αριθμός συμβαμάτων IDFS /Συνολικό N (%)		Μηστρωματοποιημένο HR (95% CI)
	Περτουζουμάμπη + τραστοζουμάμπη + χημειοθεραπεία	Εικονικό φάρμακο + τραστοζουμάμπη + χημειοθεραπεία	
Κατάσταση λεμφαδένων			
Θετική	139/1503 (9.2%)	181/1502 (12.1%)	0.77 (0.62, 0.96)
Αρνητική	32/897 (3.6%)	29/902 (3.2%)	1.13 (0.68, 1.86)
Κατάσταση ορμονικών υποδοχέων			
Αρνητική	71/864 (8.2%)	91/858 (10.6%)	0.76 (0.56, 1.04)
Θετική	100/1536 (6.5%)	119/1546 (7.7%)	0.86 (0.66, 1.13)

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

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

Αποτελέσματα που αναφέρονται από ασθενείς (PRO)

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

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

Στη συνέχεια, η σωματική λειτουργικότητα και η συνολική κατάσταση της υγείας, κατά τη διάρκεια της στοχευμένης θεραπείας, επανήλθαν και στα δύο σκέλη στα επίπεδα που καταγράφονταν κατά την

έναρξη της μελέτης. Τα συμπτώματα της διάρροιας επανήλθαν στα επίπεδα που καταγράφονταν κατά την έναρξη της μελέτης μετά τη HER2 θεραπεία στο σκέλος της περτουζουμάμπης. Η προσθήκη της περτουζουμάμπης στην τραστουζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία δεν επηρέασε τη συνολική λειτουργικότητα ρόλου των ασθενών κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Ανοσογονικότητα

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με περτουζουμάμπη ενδέχεται να αναπτυχθούν αντισώματα κατά της περτουζουμάμπης. Δεν έχει παρατηρηθεί εμφανής συσχέτιση μεταξύ της ανάπτυξης αντισωμάτων και της κλινικής ανταπόκρισης ή των ανεπιθύμητων συμβάντων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Πραγματοποιήθηκε ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού με δεδομένα από 481 ασθενείς σε διαφορετικές κλινικές δοκιμές (φάσης I, II και III) με διάφορους τύπους προχωρημένων κακοηθειών, οι οποίοι είχαν λάβει περτουζουμάμπη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό σε δόσεις που ποικίλουν από 2 έως 25 mg/kg χορηγούμενα κάθε 3 εβδομάδες ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30-60 λεπτών.

Απορρόφηση

Η περτουζουμάμπη χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση.

Κατανομή

Σε όλες τις κλινικές μελέτες, ο όγκος κατανομής του κεντρικού (V_c) και του περιφερικού (V_p) διαμερίσματος σε έναν τυπικό ασθενή, ήταν 3,11 λίτρα και 2,46 λίτρα, αντίστοιχα.

Βιομετασχηματισμός

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

Αποβολή

Η διάμεση κάθαρση (CL) της περτουζουμάμπης ήταν 0,235 λίτρα/ημέρα και η διάμεση ημίσεια ζωή ήταν 18 ημέρες.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η περτουζουμάμπη εμφάνισε γραμμική φαρμακοκινητική στο πλαίσιο του συνιστώμενου δοσολογικού εύρους.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Βάσει της ανάλυσης φαρμακοκινητικής πληθυσμού, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη φαρμακοκινητική της περτουζουμάμπης ανάμεσα σε ασθενείς ηλικίας < 65 ετών (n=306) και ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών (n=175).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχει πραγματοποιηθεί ειδική δοκιμή για τη νεφρική δυσλειτουργία για την περτουζουμάμπη. Βάσει των αποτελεσμάτων της φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού, η έκθεση στην περτουζουμάμπη στους ασθενείς με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης [CL_{Cr}] 60 έως 90 ml/min, N=200) και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CL_{Cr} 30 έως 60 ml/min, N=71) ήταν παρόμοια με αυτή των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CL_{Cr} μεγαλύτερη από 90 ml/min, N=200). Δεν παρατηρήθηκε σχέση ανάμεσα στην κάθαρση κρεατινίνης (CL_{Cr}) και την έκθεση στην περτουζουμάμπη στο εύρος της κάθαρσης κρεατινίνης (CL_{Cr}) (27 έως 244 ml/min).

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Η ΦΚ ανάλυση πληθυσμού δεν υπέδειξε ΦΚ διαφορές βάσει της ηλικίας, του φύλου και της εθνικότητας (Ιάπωνες έναντι μη Ιαπώνων). Η αρχική λευκωματίνη και η ισχνή μάζα σώματος ήταν οι σημαντικότερες συμμεταβλητές με επίδραση στην CL. Η CL μειώθηκε στους ασθενείς με υψηλότερες αρχικές συγκεντρώσεις λευκωματίνης και αυξήθηκε στους ασθενείς με μεγαλύτερη ισχνή μάζα σώματος. Ωστόσο, αναλύσεις ευαισθησίας που πραγματοποιήθηκαν στη συνιστώμενη δόση και σχήμα της περτουζουμάμπης έδειξαν ότι στις ακραίες τιμές των δύο αυτών συμμεταβλητών, δεν υπήρξε σημαντική επίδραση στην ικανότητα επίτευξης στόχου συγκεντρώσεων σταθερής κατάστασης που εντοπίστηκαν σε προκλινικά μοντέλα ξενομοσχευμάτων όγκου. Επομένως, δεν υπάρχει ανάγκη για προσαρμογή της δόσης της περτουζουμάμπης βάσει αυτών των συμμεταβλητών.

Τα ΦΚ αποτελέσματα της περτουζουμάμπης στις μελέτες NEOSPHERE και APHINITY ήταν αντίστοιχα με τις προβλέψεις του προηγούμενου μοντέλου ΦΚ πληθυσμού. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη ΦΚ της περτουζουμάμπης στους ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού σε σύγκριση με τους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφάλειας

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

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

Στους πιθήκους cynomolgus, η εβδομαδιαία ενδοφλέβια χορήγηση περτουζουμάμπης σε δόσεις έως 150 mg/kg/δόση ήταν γενικά καλά ανεκτή. Με δόσεις 15 mg/kg και άνω, σημειώθηκε διαλείπουσα

ήπια σχετιζόμενη με τη θεραπεία διάρροια. Σε μία υποκατηγορία πιθήκων, η χρόνια χορήγηση δόσεων (7 έως 26 εβδομαδιαίες δόσεις) οδήγησε σε επεισόδια σοβαρής εκκριτικής διάρροιας. Η διάρροια αντιμετωπίστηκε (εξαιρουμένης της ευθανασίας ενός ζώου, 50 mg/kg/δόση) με υποστηρικτική περίθαλψη, συμπεριλαμβανομένης της ενδοφλέβιας θεραπείας υποκατάστασης υγρών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

L-ιστιδίνη
Μονοϋδρική υδροχλωρική L-ιστιδίνη
Σορβιτόλη (E420)
Πολυσορβικό 20 (E432)
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται διάλυμα γλυκόζης (5%) για την αραίωση της περτουζουμάμπης καθώς είναι χημικά και φυσικά ασταθές σε αυτού του είδους τα διαλύματα.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστό φιαλίδιο

3 χρόνια

Αραιωμένο διάλυμα

Κατόπιν αραίωσης, έχει δειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για 48 ώρες στους 2°C έως 8°C, ακολουθούμενη από 24 ώρες σε θερμοκρασία 30°C, προστατευμένο από το φως. Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, η ευθύνη για το χρόνο και τις συνθήκες αποθήκευσης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και, κανονικά, ο χρόνος δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες στους 2°C έως 8°C, εκτός αν η αραίωση έχει γίνει σε ελεγχόμενες και πιστοποιημένα άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχεται.

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

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο (βοριοπυριτική ύαλο τύπου I) με πώμα (καουτσούκ από χλωροβουτύλιο), το οποίο περιέχει 14 ml διαλύματος.

Συσκευασία 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η περτουζουμάμπη δεν περιέχει αντιμικροβιακά συντηρητικά. Επομένως, πρέπει να φροντίζεται ώστε να διασφαλίζεται η στείρωση του παρασκευασμένου διαλύματος για έγχυση και θα πρέπει να παρασκευάζεται από επαγγελματία της υγείας.

Η περτουζουμάμπη είναι για εφάπαξ χρήση μόνο.

Το φιαλίδιο δεν πρέπει να ανακινείται. 14 ml του πυκνού διαλύματος περτουζουμάμπης πρέπει να αφαιρεθούν από το φιαλίδιο χρησιμοποιώντας μία αποστειρωμένη βελόνα και σύριγγα και να αραιωθούν σε σάκκο έγχυσης 250 ml από PVC ή μη-PVC πολυολεφινών με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) προς έγχυση. Μετά από την αραιώση, ένα ml διαλύματος θα πρέπει να περιέχει περίπου 3,02 mg περτουζουμάμπης (840 mg/278 ml) για την αρχική δόση όπου απαιτούνται δύο φιαλίδια και περίπου 1,59 mg περτουζουμάμπης (420 mg/264 ml) για τη δόση συντήρησης όπου απαιτείται ένα φιαλίδιο.

Ο σάκκος πρέπει να αναστραφεί απαλά για να αναμειχθεί το διάλυμα προκειμένου να αποφευχθεί ο αφρισμός.

Τα παρεντερικώς χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για σωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Αν παρατηρηθούν σωματίδια ή αποχρωματισμός, το διάλυμα δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί. Μόλις παρασκευαστεί το διάλυμα, η έγχυση πρέπει να χορηγηθεί αμέσως (βλ. παράγραφο 6.3).

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Η περτουζουμάμπη είναι συμβατή με τους σάκκους πολυβινυλοχλωριδίου (PVC) ή μη-πολυβινυλοχλωριδίου (PVC) πολυολεφινών, συμπεριλαμβανομένου του πολυαιθυλενίου.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/2008/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Απριλίου 2026

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Shanghai Henlius Biologics Co., Ltd.
Building 1, No. 182 Wenjun Road, Songjiang District, Shanghai, Κίνα

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

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Ολλανδία

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

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

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

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

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΟΣΩΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

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

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Poherdy 420 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
περτουζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο 14 ml περιέχει 420 mg περτουζουμάμπης σε συγκέντρωση 30 mg/ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

L-ιστιδίνη
Μονοϋδρική υδροχλωρική L-ιστιδίνη
Σορβιτόλη
Πολυσορβικό 20
Ύδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
420 mg/14 ml
1 x 14 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά την αραίωση.
Μην ανακινείτε.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

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

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

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

Ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI) δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο λόγω της περιεκτικότητάς του σε σορβιτόλη. Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται σε ψυγείο.
Μην καταψύχεται.
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

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

11. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/2008/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

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

Poherdy 420 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
περτουζουμάμπη
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για IV χρήση μετά από την αραίωση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

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

420 mg/14 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Poherdy 420 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περτουζουμάμπη

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

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

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

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

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

1. Τι είναι το Poherdy και ποια είναι η χρήση του

Το Poherdy περιέχει τη δραστική ουσία περτουζουμάμπη και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με καρκίνο του μαστού όταν:

- Ο καρκίνος του μαστού έχει χαρακτηριστεί ως «HER2-θετικός» – ο γιατρός σας θα σας κάνει εξετάσεις για να διαπιστωθεί αυτό.
- Ο καρκίνος έχει διασπαρεί σε άλλα σημεία του σώματος, όπως οι πνεύμονες ή το ήπαρ, (έχει κάνει μετάσταση) και δεν έχει λάβει προηγούμενη θεραπεία με αντικαρκινικά φάρμακα (χημειοθεραπεία) ή άλλα φάρμακα σχεδιασμένα να προσδένονται στο HER2 ή αλλιώς ο καρκίνος έχει επιστρέψει στο μαστό μετά από προηγούμενη θεραπεία.
- Ο καρκίνος δεν έχει διασπαρθεί σε άλλα σημεία του σώματος και η θεραπεία πρόκειται να χορηγηθεί πριν πραγματοποιηθεί χειρουργική επέμβαση (η θεραπεία πριν από τη χειρουργική επέμβαση ονομάζεται «νεοεπιχειρητική» θεραπεία).
- Ο καρκίνος δεν έχει διασπαρεί σε άλλα σημεία του σώματος και η θεραπεία πρόκειται να χορηγηθεί μετά τη χειρουργική επέμβαση (η θεραπεία μετά τη χειρουργική επέμβαση ονομάζεται επιχειρητική θεραπεία).

Μαζί με το Poherdy θα λαμβάνετε επίσης τραστουζουμάμπη και φάρμακα που ονομάζονται χημειοθεραπεία. Οι πληροφορίες σχετικά με αυτά τα φάρμακα περιγράφονται σε ξεχωριστά φύλλα οδηγιών που εσωκλείονται στις συσκευασίες. Ζητήστε από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας να σας δώσει πληροφορίες για αυτά τα άλλα φάρμακα.

Πώς δρα το Poherdy

Το Poherdy είναι ένα είδος φαρμάκου, το οποίο ονομάζεται «μονοκλωνικό αντίσωμα», το οποίο προσκολλάται σε συγκεκριμένους στόχους στο σώμα σας και στα καρκινικά κύτταρα.

Το Poherdy αναγνωρίζει και προσκολλάται σε ένα στόχο, ο οποίος ονομάζεται «ανθρώπινος υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2» (HER2). Το HER2 βρίσκεται σε μεγάλες

ποσότητες στην επιφάνεια ορισμένων καρκινικών κυττάρων όπου διεγείρει την ανάπτυξή τους. Όταν το Poherdy προσκολλάται στα HER2 καρκινικά κύτταρα, μπορεί να επιβραδύνει ή να σταματήσει την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων ή μπορεί να τα θανατώσει.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Poherdy

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Poherdy:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην περτουζουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που πάσχετε από κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI), μια αρκετά σπάνια γενετική πάθηση κατά την οποία δεν παράγεται το ένζυμο διασπάσεως της φρουκτόζης.

Αν δεν είστε σίγουρος/η, μιλήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το Poherdy.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Η θεραπεία με Poherdy μπορεί να επηρεάσει την καρδιά. Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το Poherdy:

- Σε περίπτωση που είχατε κάποτε καρδιακά προβλήματα (όπως καρδιακή ανεπάρκεια, θεραπεία για σοβαρούς ακανόνιστους καρδιακούς παλμούς, μη ελεγχόμενη υψηλή αρτηριακή πίεση, πρόσφατη καρδιακή προσβολή), η καρδιακή σας λειτουργία θα ελέγχεται πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με περτουζουμάμπη και ο γιατρός θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για να ελέγξει αν η καρδιά σας λειτουργεί σωστά.
- Σε περίπτωση που είχατε κάποτε καρδιακά προβλήματα κατά τη διάρκεια της προηγούμενης θεραπείας με τραστοζουμάμπη.
- Σε περίπτωση που είχατε κάποτε λάβει χημειοθεραπευτικό φάρμακο από την τάξη των ανθρακυκλινών, π.χ. δοξορουβικίνη ή επιρουβικίνη – τα φάρμακα αυτά μπορούν να προκαλέσουν βλάβη στον καρδιακό μυ και αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιακών προβλημάτων με την περτουζουμάμπη.

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

Αντιδράσεις κατά την έγχυση

Μπορεί να σημειωθούν αντιδράσεις κατά την έγχυση, αλλεργικές ή αναφυλακτικές (πιο σοβαρές αλλεργικές) αντιδράσεις. Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα ελέγξει για ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της έγχυσής σας και για 30 έως 60 λεπτά αργότερα. Αν εμφανίσετε κάποια σοβαρή αντίδραση, ο γιατρός σας μπορεί να σταματήσει τη θεραπεία με περτουζουμάμπη. Πολύ σπάνια ασθενείς έχουν πεθάνει εξαιτίας αναφυλακτικών αντιδράσεων κατά τη διάρκεια της έγχυσης περτουζουμάμπης. Βλ. παράγραφο 4 «Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες» για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με τις αντιδράσεις στην έγχυση που θα πρέπει να αναζητηθούν κατά τη διάρκεια της έγχυσης και έπειτα.

Εμπύρετη ουδετεροπενία (χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων με πυρετό)

Όταν η περτουζουμάμπη χορηγείται μαζί με άλλες αντικαρκινικές θεραπείες (τραστοζουμάμπη και χημειοθεραπεία), ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων μπορεί να πέσει και μπορεί να εμφανιστεί πυρετός (αυξημένη θερμοκρασία). Αν έχετε φλεγμονή στον πεπτικό σωλήνα (π.χ. πληγές στο στόμα ή διάρροια), μπορεί να είναι πιθανότερο να εμφανίζετε τη συγκεκριμένη ανεπιθύμητη ενέργεια.

Διάρροια

Η αγωγή με περτουζουμάμπη μπορεί να προκαλέσει σοβαρή διάρροια. Οι ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών έχουν υψηλότερο κίνδυνο διάρροιας σε σύγκριση με ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών. Η διάρροια είναι μία κατάσταση κατά την οποία το σώμα σας παράγει περισσότερα υδαρή κόπρανα από το φυσιολογικό. Εάν εμφανίσετε σοβαρή διάρροια ενώ λαμβάνετε την αντικαρκινική σας αγωγή, ο

γιατρός σας μπορεί να σας ξεκινήσει αγωγή κατά της διάρροιας και μπορεί να σταματήσει την αγωγή σας με περτουζουμάμπη μέχρι να ελεγχθεί η διάρροια.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

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

Χρήση σε ηλικιωμένους

Ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών που λαμβάνουν θεραπεία με περτουζουμάμπη έχουν περισσότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως μειωμένη όρεξη, μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων, απώλεια βάρους, αίσθημα κόπωσης, απώλεια ή αλλοίωση της γεύσης, αισθήσεις αδυναμίας, μούδιασματος, μυρμηγκιάσματος ή τσιμπήματος που επηρεάζουν κυρίως τα πόδια και τα χέρια και διάρροια, σε σύγκριση με τους ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών.

Άλλα φάρμακα και Poherdy

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

Κύηση και θηλασμός

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας αν είστε έγκυος ή θηλάζετε, ή εάν πιστεύετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί. Θα σας συμβουλευθούν σχετικά με τα οφέλη και τους κινδύνους για εσάς και το μωρό σας από τη λήψη της περτουζουμάμπης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας, αν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με περτουζουμάμπη ή κατά τη διάρκεια των 6 μηνών μετά από τη διακοπή τη θεραπείας.
- Ρωτήστε τον γιατρό σας αν μπορείτε να θηλάσετε κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με περτουζουμάμπη.

Η περτουζουμάμπη μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό. Θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με περτουζουμάμπη και για 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Μιλήστε με τον γιατρό σας για την καλύτερη αντισύλληψη για την περίπτωση σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Η περτουζουμάμπη μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητά σας για οδήγηση ή χειρισμό μηχανημάτων. Ωστόσο, αν εμφανίσετε ζάλη, αντιδράσεις κατά την έγχυση, αλλεργικές ή αναφυλακτικές αντιδράσεις, περιμένετε μέχρι αυτές να υποχωρήσουν πριν οδηγήσετε ή χειριστείτε μηχανήματα.

Το Poherdy περιέχει νάτριο

Το Poherdy περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Ωστόσο, πριν σας χορηγηθεί το Poherdy, αραιώνεται με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) προς έγχυση. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας εάν ακολουθείτε δίαιτα χαμηλή σε αλάτι.

Το Poherdy περιέχει σορβιτόλη

Η σορβιτόλη είναι πηγή φρουκτόζης. Εάν πάσχετε από κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI), μια σπάνια γενετική διαταραχή, δεν πρέπει να λαμβάνετε αυτό το φάρμακο. Οι ασθενείς με HFI δεν μπορούν να διασπάσουν τη φρουκτόζη με αποτέλεσμα να εμφανίσουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας πριν λάβετε αυτό το φάρμακο εάν έχετε HFI.

Το Poherdy περιέχει πολυσорβικό

Το φάρμακο αυτό περιέχει 0,2 mg πολυσорβικού για κάθε 20 ml, που ισοδυναμεί με 2,8 mg σε κάθε φιαλίδιο. Τα πολυσорβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Το πολυσорβικό 20

μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς να πάρετε το Poherdy

Χορήγηση αυτού του φαρμάκου

Το Poherdy θα σας χορηγηθεί από γιατρό ή νοσοκόμο σε νοσοκομείο ή σε κλινική.

- Χορηγείται μέσω ενστάλαξης μέσα στη φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση) μία φορά κάθε τρεις εβδομάδες.
- Η ποσότητα του φαρμάκου που παίρνετε και η διάρκεια της έγχυσης διαφέρουν για την πρώτη δόση και τις επόμενες δόσεις.
- Ο αριθμός των εγχύσεων που θα λάβετε εξαρτάται από το πώς ανταποκρίνεστε στη θεραπεία και εάν λαμβάνετε θεραπεία πριν ή μετά από τη χειρουργική επέμβαση (νεοεπικουρική ή επικουρική θεραπεία) ή για νόσο, η οποία έχει εξαπλωθεί.
- Η περτουζουμάμπη χορηγείται με άλλες θεραπείες για τον καρκίνο (τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία).

Για την πρώτη έγχυση:

- Θα σας δοθούν 840 mg περτουζουμάμπης σε διάστημα 60 λεπτών. Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα ελέγξει για ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της έγχυσής σας και για 60 λεπτά στη συνέχεια.
- Θα σας δοθεί, επίσης, τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία.

Για όλες τις επόμενες εγχύσεις, αν η πρώτη έγχυση ήταν καλά ανεκτή:

- Θα σας δοθούν 420 mg περτουζουμάμπης σε διάστημα 30 έως 60 λεπτών. Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα ελέγξει για ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της έγχυσής σας και για 30 έως 60 λεπτά στη συνέχεια.
- Θα σας δοθεί, επίσης, τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία.

Για περαιτέρω πληροφορίες για τη δόση της τραστουζουμάμπης και της χημειοθεραπείας (τα οποία μπορούν να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες), ανατρέξτε στο φυλλάδιο που εσωκλείεται στη συσκευασία αυτών των προϊόντων. Εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με αυτά τα φάρμακα, παρακαλείστε να ρωτήσετε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Αν ξεχάσατε να πάρετε το Poherdy

Αν ξεχάσατε ή παραλείψετε το ραντεβού σας για τη λήψη της περτουζουμάμπης προγραμματίστε ένα άλλο ραντεβού, το συντομότερο δυνατό. Αν έχουν παρέλθει 6 ή περισσότερες εβδομάδες από την τελευταία σας επίσκεψη, θα σας χορηγηθεί υψηλότερη δόση περτουζουμάμπης των 840 mg.

Αν σταματήσετε να παίρνετε το Poherdy

Μην σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο χωρίς να έχετε μιλήσει πρώτα στον γιατρό σας. Είναι σημαντικό να πάρετε όλες τις εγχύσεις που σας έχουν συστηθεί.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

- Πολύ σοβαρή ή επίμονη διάρροια (7 ή περισσότερες κενώσεις ανά ημέρα)
- Μείωση στον αριθμό ή χαμηλή ποσότητα λευκών αιμοσφαιρίων (φαίνονται στην εξέταση

- αίματος), με ή χωρίς πυρετό, η οποία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοίμωξης.
- Αντιδράσεις κατά την έγχυση με συμπτώματα τα οποία μπορεί να είναι ήπια ή πιο σοβαρά και μπορεί να περιλαμβάνουν αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), πυρετό, ρίγη, αίσθημα κόπωσης, κεφαλαλγία, απώλεια της όρεξης, πόνους στις αρθρώσεις και στους μύς και εξάψεις.
 - Αλλεργικές και αναφυλακτικές (πιο σοβαρές αλλεργικές) αντιδράσεις με συμπτώματα τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν οίδημα του προσώπου και του φάρυγγα, με δυσκολία στην αναπνοή. Πολύ σπάνια ασθενείς έχουν πεθάνει εξαιτίας αναφυλακτικών αντιδράσεων κατά τη διάρκεια της έγχυσης περτουζουμάμπης.
 - Καρδιακά προβλήματα (καρδιακή ανεπάρκεια) με συμπτώματα τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν βήχα, δύσπνοια και οίδημα (κατακράτηση υγρών) στα πόδια ή τα χέρια.
 - Σύνδρομο λύσης όγκου (μια κατάσταση που μπορεί να συμβεί όταν τα καρκινικά κύτταρα πεθαίνουν γρήγορα προκαλώντας αλλαγές στα επίπεδα ηλεκτρολυτών και μεταβολιτών στο αίμα όπως φαίνονται σε εξέταση αίματος). Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν προβλήματα από τα νεφρά (αδυναμία, δυσκολία στην αναπνοή, κόπωση και σύγχυση), καρδιακά προβλήματα (φτερούγισμα της καρδιάς με ταχύτερο ή βραδύτερο καρδιακό παλμό), επιληπτικές κρίσεις, έμετος ή διάρροια και μυρμηγκιασμα στο στόμα, τα χέρια ή τα πόδια

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες.

Στις λοιπές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται:

Πολύ συχνές (επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Διάρροια
- Απώλεια μαλλιών
- Αίσθημα αδιαθεσίας ή ναυτία
- Αίσθημα κόπωσης
- Εξάνθημα
- Φλεγμονή του πεπτικού σωλήνα (π.χ. στοματικά έλκη)
- Μείωση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων — εμφανίζεται στην εξέταση αίματος
- Πόνος στις αρθρώσεις ή τους μύς, μυϊκή αδυναμία
- Δυσκοιλιότητα
- Μειωμένη όρεξη
- Απώλεια ή αλλοιωμένη γεύση
- Πυρετός
- Πρησμένοι αστράγαλοι ή άλλα σημεία του σώματος λόγω της υπερβολικής κατακράτησης νερού από το σώμα
- Αδυναμία ύπνου
- Εξάψεις
- Αδυναμία, αίσθημα αιμοδίας, μυρμηγκιάσματος ή τσιμπήματος, το οποίο επηρεάζει κυρίως τα πόδια και τα πόδια
- Ρινικές αιμορραγίες
- Βήχας
- Αίσθημα καύσου στο στήθος
- Ξηρό κνησμώδες δέρμα ή δέρμα που μοιάζει σαν να έχει ακμή
- Προβλήματα στα νύχια
- Πονόλαιμος, ερυθρή, ξηρή μύτη ή ρινική καταρροή, συμπτώματα γριπώδους συνδρομής και πυρετός
- Αυξημένη παραγωγή δακρύων
- Πυρετός που σχετίζεται με επικίνδυνα χαμηλά επίπεδα ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετερόφιλα)
- Πόνος στο σώμα, στα χέρια, τα πόδια και την κοιλιά
- Δύσπνοια
- Αίσθημα ζαλάδας

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

- Αίσθημα μουδιάσματος, τσιμπήματα ή μυρμηγκιασμα στα πόδια ή τα χέρια, πόνος που μοιάζει

με αιχμηρό τρύπημα, σφίξιμο, πάγωμα ή κάψιμο, αίσθημα πόνου από κάτι που δεν θα έπρεπε να είναι επώδυνο, όπως ένα ελαφρύ άγγιγμα, μειωμένη ικανότητα αντίληψης των αλλαγών στη θερμότητα ή το κρύο, απώλεια ισορροπίας ή συντονισμού

- Φλεγμονή της κοίτης των ονύχων, όπου συναντάται το νύχι και το δέρμα
- Μόλυνση του αυτιού, της μύτης ή του λαιμού
- Κατάσταση, στην οποία η αριστερή κοιλία της καρδιάς είναι λειτουργικά διαταραγμένη με ή χωρίς συμπτώματα

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

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

Αν εμφανίζετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα μετά από τη διακοπή της θεραπείας με περτουζουμάμπη, θα πρέπει να συμβουλευτείτε αμέσως τον γιατρό σας και να τον ή την ενημερώσετε ότι έχετε λάβει θεραπεία προηγουμένως με περτουζουμάμπη.

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

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Poherdy

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

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

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Poherdy

- Η δραστική ουσία είναι η περτουζουμάμπη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει συνολικά 420 mg περτουζουμάμπης σε συγκέντρωση των 30 mg/ml
- Τα άλλα συστατικά είναι L-ιστιδίνη, μονοϋδρική υδροχλωρική L-ιστιδίνη, σορβιτόλη (E420, βλ. παράγραφο 2 «Το Poherdy περιέχει σορβιτόλη»), πολυσορβικό 20 (E432, βλ. παράγραφο 2 «Το Poherdy περιέχει πολυσορβικό») και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Poherdy και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Poherdy είναι ένα πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Είναι διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ωχρό κίτρινο υγρό. Παρέχεται σε γυάλινο φιαλίδιο, το οποίο περιέχει 14 ml πυκνού διαλύματος.

Κάθε συσκευασία περιέχει ένα φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Ολλανδία

Παρασκευαστής

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

Organon Belgium
Tél/Tel: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.belux@organon.com

Lietuva

Organon Pharma B.V. Lithuania atstovybė
Tel.: +370 52041693
dpoc.lithuania@organon.com

България

Органон (И.А.) Б.В. - клон България
Тел.: +359 2 806 3030
dpoc.bulgaria@organon.com

Luxembourg/Luxemburg

Organon Belgium
Tél/Tel: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.belux@organon.com

Česká republika

Organon Czech Republic s.r.o.
Tel.: +420 277 051 010
dpoc.czech@organon.com

Magyarország

Organon Hungary Kft.
Tel.: +36 1 766 1963
dpoc.hungary@organon.com

Danmark

Organon Denmark ApS
Tlf: +45 4484 6800
dpoc.dk.is@organon.com

Malta

Organon Pharma B.V., Cyprus branch
Tel: +356 2277 8116
dpoc.cyprus@organon.com

Deutschland

Organon Healthcare GmbH
Tel: 0800 3384 726 (+49 (0) 89 2040022 10)
dpoc.germany@organon.com

Nederland

N.V. Organon
Tel.: 00800 66550123 (+32 2 2418100)
dpoc.belux@organon.com

Eesti

Organon Pharma B.V. Estonian RO
Tel: +372 66 61 300
dpoc.estonia@organon.com

Norge

Organon Norway AS
Tlf: +47 24 14 56 60
dpoc.norway@organon.com

Ελλάδα

N.V. Organon
Τηλ: +30-216 6008607

España

Organon Salud, S.L.
Tel: +34 91 591 12 79
organon_info@organon.com

France

Organon France
Tél: +33 (0) 1 57 77 32 00

Hrvatska

Organon Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 638 4530
dpoc.croatia@organon.com

Ireland

Organon Pharma (Ireland) Limited
Tel: +353 15828260
medinfo.ROI@organon.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Organon Italia S.r.l.
Tel: +39 06 90259059
dpoc.italy@organon.com

Κύπρος

Organon Pharma B.V., Cyprus branch
Τηλ: +357 22866730
dpoc.cyprus@organon.com

Latvija

Ārvalsts komersanta "Organon Pharma B.V."
pārstāvniecība
Tel: +371 66968876
dpoc.latvia@organon.com

Österreich

Organon Healthcare GmbH
Tel: +49 (0) 89 2040022 10
dpoc.austria@organon.com

Polska

Organon Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 306 57 64
dpoc.poland@organon.com

Portugal

Organon Portugal, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: +351 218705500
geral_pt@organon.com

România

Organon Biosciences S.R.L.
Tel: +40 21 527 29 90
dpoc.romania@organon.com

Slovenija

Organon Pharma B.V., Oss, podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 300 10 80
dpoc.slovenia@organon.com

Slovenská republika

Organon Slovakia s. r. o.
Tel: +421 2 44 88 98 88
dpoc.slovakia@organon.com

Suomi/Finland

Organon Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 29 170 3520
dpoc.finland@organon.com

Sverige

Organon Sweden AB
Tel: +46 8 502 597 00
dpoc.sweden@organon.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>