

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Perjeta 420 mg concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino di concentrato da 14 ml contiene 420 mg di pertuzumab corrispondenti ad una concentrazione di 30 mg/ml.

Dopo la diluizione 1 ml di soluzione contiene circa 3,02 mg di pertuzumab per la dose iniziale e circa 1,59 mg per la dose di mantenimento (vedere paragrafo 6.6).

Pertuzumab è un anticorpo IgG1 monoclonale umanizzato prodotto nelle cellule di mammiferi (ovaio di criceto cinese) tramite tecnologia DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Liquido da limpido a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Carcinoma mammario in fase iniziale

Perjeta è indicato in associazione con trastuzumab e chemioterapia nel:

- trattamento neoadiuvante di pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo, localmente avanzato, infiammatorio o allo stadio iniziale ad alto rischio di recidiva (vedere paragrafo 5.1)
- trattamento adiuvante di pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo allo stadio iniziale ad alto rischio di recidiva (vedere paragrafo 5.1)

Carcinoma mammario metastatico

Perjeta è indicato in associazione con trastuzumab e docetaxel in pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo, metastatico o localmente recidivato non operabile, non trattati in precedenza con terapia anti-HER2 o chemioterapia per la malattia metastatica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Perjeta deve essere iniziato solo sotto la supervisione di un medico esperto nella somministrazione di farmaci antitumorali. Perjeta deve essere somministrato da personale sanitario preparato a gestire l'anafilassi e in un ambiente in cui siano immediatamente disponibili le apparecchiature per la rianimazione.

Posologia

I pazienti trattati con Perjeta devono presentare uno stato di tumore HER2 positivo, definito da un punteggio all'immunoistochimica (IHC) di 3+ e/o un rapporto $\geq 2,0$ secondo la valutazione mediante ibridazione in situ (ISH) eseguita con un test convalidato.

Per garantire il raggiungimento di risultati accurati e riproducibili, i test devono essere eseguiti in un laboratorio specializzato, che può assicurare la validazione delle procedure d'analisi. Per le istruzioni complete sull'esecuzione e interpretazione dei test fare riferimento al foglio illustrativo dei test HER2 validati.

La dose di carico iniziale raccomandata di pertuzumab è di 840 mg da somministrare per infusione endovenosa in 60 minuti, seguita successivamente da una dose di mantenimento di 420 mg somministrata ogni 3 settimane nell'arco di 30-60 minuti. Dopo ogni infusione di Perjeta si raccomanda un periodo di osservazione di 30-60 minuti dopo il completamento di ogni infusione, che deve essere portato a termine prima delle successive infusioni di trastuzumab o della chemioterapia (vedere paragrafo 4.4).

Perjeta e trastuzumab devono essere somministrati in sequenza e non miscelati nella stessa sacca infusoriale. Perjeta e trastuzumab possono essere somministrati in qualsiasi ordine. Quando trastuzumab è somministrato con Perjeta, si raccomanda per trastuzumab di seguire un programma di somministrazione ogni 3 settimane, come segue:

- una dose di carico iniziale di trastuzumab in infusione endovenosa di 8 mg/kg di peso corporeo seguita successivamente da una dose di mantenimento di 6 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane
- o
- una somministrazione sottocutanea per iniezione di una dose fissa di trastuzumab (600 mg) ogni 3 settimane, indipendentemente dal peso corporeo del paziente.

Nei pazienti in terapia con un taxano, la somministrazione di quest'ultimo deve essere successiva a quella di Perjeta e trastuzumab.

Per quanto riguarda il docetaxel da somministrare in combinazione con pertuzumab, la dose iniziale raccomandata di docetaxel è di 75 mg/m², e successivamente può essere aumentata fino a 100 mg/m² nei cicli successivi, se la dose iniziale è ben tollerata. In alternativa docetaxel può essere somministrato dall'inizio ad una dose di 100 mg/m² con una cadenza di 3 settimane, sulla base del regime scelto.

Se si utilizza un regime a base di carboplatino, la dose raccomandata per docetaxel è di 75 mg/m² per tutto il trattamento (senza aumento della dose). Quando viene somministrato con Perjeta nel setting adiuvante, la dose raccomandata di paclitaxel è 80 mg/m² una volta alla settimana per 12 cicli settimanali.

Nei pazienti trattati con un regime a base di antracicline, Perjeta e trastuzumab devono essere somministrati dopo il completamento dell'intero regime a base di antracicline (vedere paragrafo 4.4).

Carcinoma mammario metastatico

Perjeta deve essere somministrato in combinazione con trastuzumab e docetaxel. Il trattamento con Perjeta e trastuzumab può essere continuato fino alla progressione della malattia o allo sviluppo di tossicità non gestibile anche nel caso in cui la terapia con docetaxel venga interrotta.

Carcinoma mammario in fase iniziale

Nel setting neoadiuvante Perjeta deve essere somministrato da 3 a 6 cicli in associazione con trastuzumab e chemioterapia nell'ambito di un regime completo per il trattamento del carcinoma mammario in fase iniziale (vedere paragrafo 5.1).

Nel setting adiuvante Perjeta deve essere somministrato in associazione con trastuzumab per un anno in totale (per un massimo di 18 cicli oppure fino a recidiva della malattia o allo sviluppo di tossicità non gestibile, a seconda di quale evento si verifichi per primo) nell'ambito di un regime completo per il trattamento del carcinoma mammario in fase iniziale e indipendentemente dal timing dell'intervento chirurgico. Il trattamento deve comprendere la chemioterapia standard a base di antracicline e/o taxani. La somministrazione del trattamento con Perjeta e trastuzumab deve essere iniziata il Giorno 1 del primo ciclo di trattamento contenente taxani e deve essere continuata anche nel caso in cui la chemioterapia venga interrotta.

Dosi ritardate/omesse

Per le raccomandazioni relative alle dosi ritardate od omesse, fare riferimento alla Tabella 1 riportata di seguito.

Tabella 1 Raccomandazioni relative alle dosi ritardate od omesse

Tempo trascorso tra due infusioni successive	Perjeta	trastuzumab	
		EV	SC
< 6 settimane	La dose di 420 mg di pertuzumab in infusione endovenosa deve essere somministrata non appena possibile. Non aspettare fino alla successiva dose programmata. Successivamente, tornare alla posologia originale pianificata.	La dose da 6 mg/kg di trastuzumab in infusione endovenosa deve essere somministrata non appena possibile. Non aspettare fino alla successiva dose programmata. Successivamente, tornare alla posologia originale pianificata.	La dose fissa di trastuzumab s.c. deve essere somministrata appena possibile. Non aspettare fino alla successiva dose programmata.
≥ 6 settimane	La dose di carico iniziale di 840 mg di Perjeta deve essere somministrata nuovamente in infusione endovenosa da 60 minuti, seguita da una dose di mantenimento di 420 mg somministrata tramite infusione ogni 3 settimane.	La dose di carico iniziale di 8 mg/kg di trastuzumab deve essere somministrata nuovamente tramite infusione endovenosa nell'arco di 90 minuti circa, seguita da una dose di mantenimento di 6 mg/kg somministrata tramite infusione ogni 3 settimane.	

Adattamento della dose

Per Perjeta o trastuzumab non sono raccomandate riduzioni della dose. Per informazioni dettagliate riguardo a trastuzumab, fare riferimento al relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP).

I pazienti possono continuare la terapia durante i periodi di mielosoppressione reversibile indotta da chemioterapia ma devono essere attentamente monitorati per potenziali complicanze neutropeniche che possono insorgere in questo lasso di tempo. Per le modifiche della dose di docetaxel e di altri chemioterapici, vedere il relativo RCP.

Se il trattamento con trastuzumab viene interrotto si deve sospendere anche la terapia con Perjeta.

Disfunzione del ventricolo sinistro

Il trattamento con Perjeta e trastuzumab deve essere sospeso per almeno 3 settimane in caso di segni e sintomi suggestivi di insufficienza cardiaca congestizia. Il trattamento con Perjeta deve essere interrotto se l'insufficienza cardiaca congestizia viene confermata (per informazioni più dettagliate vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con carcinoma mammario metastatico

I pazienti devono presentare un valore pre-trattamento della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) $\geq 50\%$. Il trattamento con Perjeta e trastuzumab deve essere sospeso per almeno 3 settimane in caso di:

- una riduzione della LVEF a valori inferiori al 40%
- una LVEF tra 40% e 45% associata a una diminuzione ≥ 10 punti % rispetto al valore pre-trattamento.

La somministrazione di Perjeta e trastuzumab può essere ripresa se la LVEF è ritornata a valori $>45\%$ o 40-45% associata ad una riduzione < 10 punti % rispetto ai valori pre-trattamento.

Pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale

I pazienti devono presentare un valore pre-trattamento della LVEF $\geq 55\%$ ($\geq 50\%$ dopo il completamento della componente antraciclina della chemioterapia, se somministrata). Il trattamento con Perjeta e trastuzumab deve essere sospeso per almeno 3 settimane in caso di:

- una riduzione della LVEF a valori inferiori al 50% associata a una diminuzione ≥ 10 punti % rispetto al valore pre-trattamento.

La somministrazione di Perjeta e trastuzumab può essere ripresa se la LVEF è ritornata a valori $\geq 50\%$ o ad una riduzione < 10 punti % rispetto ai valori pre-trattamento.

Pazienti anziani

Nel complesso non sono state osservate differenze nell'efficacia di Perjeta tra i pazienti di età ≥ 65 anni e i pazienti di età < 65 anni. Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani di età ≥ 65 anni. I dati in pazienti di età > 75 anni sono limitati. Vedere paragrafo 4.8 per la valutazione dei dati di sicurezza di Perjeta nei pazienti anziani.

Compromissione renale

Non sono necessari aggiustamenti della dose di pertuzumab in pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Non è possibile fornire raccomandazioni per la dose in pazienti con compromissione renale severa a causa dei limitati dati farmacocinetici disponibili (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

La sicurezza e l'efficacia di Perjeta non sono state studiate in pazienti con compromissione funzionalità epatica. Non è possibile fornire specifiche raccomandazioni per la dose.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Perjeta non sono state stabilite nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Non vi è un impiego rilevante di Perjeta nella popolazione pediatrica per il trattamento del carcinoma mammario.

Modo di somministrazione

Perjeta deve essere somministrato mediante infusione endovenosa. Non deve essere somministrato in push o bolo endovenoso. Per le istruzioni sulla diluizione di Perjeta prima della somministrazione, vedere paragrafi 6.2 e 6.6.

Per la dose iniziale, la durata di infusione raccomandata è di 60 minuti. Se la prima infusione è ben tollerata, quelle successive possono essere somministrate nell'arco di 30-60 minuti (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni all'infusione

Se il paziente sviluppa una reazione all'infusione, è possibile rallentare la velocità di infusione di Perjeta o sospendere l'infusione (vedere paragrafo 4.8). L'infusione può essere ripresa una volta che i sintomi si sono placati. Anche il trattamento con ossigeno, beta agonisti, antistaminici, somministrazione rapida di liquidi per via e.v. e antipiretici può contribuire ad alleviare i sintomi.

Reazioni di ipersensibilità/anafilassi

Se il paziente manifesta una reazione di grado 4 secondo i Criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi del National Cancer Institute (NCI-CTCAE) (anafilassi), broncospasmo o sindrome da distress respiratorio acuto, l'infusione deve essere interrotta immediatamente e in via definitiva (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Per migliorare la tracciabilità dei prodotti medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere registrati chiaramente.

Disfunzione del ventricolo sinistro (inclusa insufficienza cardiaca congestizia)

Sono state riferite diminuzioni della LVEF con medicinali che bloccano l'attività di HER2, compreso Perjeta. L'incidenza di disfunzione sistolica ventricolare sinistra sintomatica (LVD) [insufficienza cardiaca congestizia] è risultata superiore nei pazienti trattati con Perjeta in associazione con trastuzumab e chemioterapia. I pazienti trattati in precedenza con antracicline o radioterapia nell'area del torace possono essere a maggior rischio di diminuzione della LVEF. I casi di insufficienza cardiaca sintomatica segnalati nel setting adiuvante sono stati riscontrati per la maggior parte in pazienti trattati con chemioterapia a base di antracicline (vedere paragrafo 4.8).

Perjeta non è stato valutato in pazienti con: valore pre-trattamento della LVEF $\leq 50\%$, anamnesi di insufficienza cardiaca congestizia (CHF), diminuzioni della LVEF fino a $< 50\%$ durante la terapia adiuvante precedente con trastuzumab o condizioni che possono compromettere la funzionalità del ventricolo sinistro, quali ipertensione non controllata, infarto miocardico recente, grave aritmia cardiaca che necessiti di trattamento o precedente esposizione ad una dose cumulativa di antracicline $> 360 \text{ mg/m}^2$ di doxorubicina o equivalente.

È opportuno valutare la LVEF prima dell'inizio di Perjeta e a intervalli regolari durante il trattamento con Perjeta (ad es. una volta durante il trattamento neoadiuvante e ogni 12 settimane nel setting adiuvante o metastatico) per assicurare che la LVEF rientri entro i limiti normali. Se la LVEF è diminuita come indicato nel paragrafo 4.2 e in occasione della valutazione successiva non è migliorata o è ulteriormente peggiorata, si devono sospendere Perjeta e trastuzumab, a meno che si ritenga che i benefici per il singolo paziente superino i rischi.

Il rischio cardiaco deve essere attentamente valutato e bilanciato con la necessità medica del singolo paziente prima di utilizzare Perjeta in associazione con un'antraciclina. Sulla base delle attività farmacologiche di farmaci diretti contro HER2 e antracicline, l'uso concomitante di Perjeta e queste ultime può portare ad un aumento del rischio di tossicità cardiaca rispetto all'uso sequenziale.

Nell'ambito degli studi APHINITY e BERENICE l'uso sequenziale di Perjeta (in associazione con trastuzumab e un taxano) è stato valutato dopo la somministrazione di epirubicina o doxorubicina quale componente di molti regimi a base di antracicline. Tuttavia, in merito all'uso concomitante di Perjeta

con un'antraciclina sono disponibili solo dati di sicurezza limitati. Nello studio TRYPHAENA Perjeta è stato somministrato in concomitanza con epirubicina, come parte del regime FEC (5-fluorouracile, epirubicina, ciclofosfamide; vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Sono stati trattati soltanto pazienti naïve alla chemioterapia che hanno ricevuto basse dosi cumulative di epirubicina (fino a 300 mg/m²). In questo studio la sicurezza cardiaca è risultata simile a quella osservata nei pazienti trattati con lo stesso regime ma con la somministrazione sequenziale di Perjeta (dopo chemioterapia FEC).

Reazioni all'infusione

Perjeta è stato associato a reazioni correlate all'infusione, compresi eventi con esito fatale (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda l'attenta osservazione del paziente durante la prima infusione di Perjeta e nei 60 minuti successivi, nonché durante le infusioni seguenti di Perjeta e nei 30-60 minuti successivi. Se si verifica una reazione all'infusione significativa, l'infusione deve essere rallentata o interrotta e devono essere somministrate terapie mediche appropriate. I pazienti devono essere sottoposti ad attenta valutazione clinica ed essere strettamente monitorati fino alla completa risoluzione dei segni e dei sintomi. Nei pazienti che manifestano gravi reazioni all'infusione occorre prendere in considerazione l'interruzione permanente del trattamento. La valutazione clinica deve fondarsi sulla gravità della precedente reazione e sulla risposta alla terapia somministrata per la reazione avversa (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni di ipersensibilità/anafilassi

I pazienti devono essere sottoposti a stretta osservazione al fine di rilevare l'insorgenza di reazioni di ipersensibilità. Con Perjeta sono stati riscontrati casi di ipersensibilità severa, compresi anafilassi ed eventi con esito fatale (vedere paragrafo 4.8). I medicinali per il trattamento di tali reazioni devono essere pertanto sempre disponibili per l'uso immediato, unitamente alle attrezzature di emergenza. La somministrazione di Perjeta deve essere definitivamente interrotta in caso di reazioni di ipersensibilità di grado 4 NCI-CTCAE (anafilassi), broncospasmo o sindrome da distress respiratorio acuto (vedere paragrafo 4.2).

Neutropenia febbrile

I pazienti trattati con Perjeta, trastuzumab e docetaxel sono a maggior rischio di sviluppare neutropenia febbrile rispetto ai pazienti trattati con placebo, trastuzumab e docetaxel, soprattutto durante i primi 3 cicli di trattamento (vedere paragrafo 4.8). Nello studio CLEOPATRA condotto sul carcinoma mammario metastatico, la conta dei neutrofili al nadir era simile nei pazienti del gruppo trattato con Perjeta e nei pazienti del gruppo trattato con placebo. La più alta incidenza di neutropenia febbrile nei pazienti trattati con Perjeta era associata ad una più elevata incidenza di mucosite e diarrea in questi pazienti. Deve essere considerato un trattamento sintomatico per la mucosite e la diarrea. Non è stato riferito alcun evento di neutropenia febbrile dopo l'interruzione del trattamento con docetaxel.

Diarrea

Perjeta può indurre diarrea severa. La diarrea è più frequente durante la somministrazione concomitante con terapia a base di taxani. I pazienti anziani (> 65 anni) presentano un rischio maggiore di diarrea rispetto ai pazienti più giovani (<65 anni). La diarrea deve essere trattata secondo la pratica clinica standard e le linee guida. Un intervento precoce con loperamide, fluidi e sostituzione di elettroliti, in particolare nei pazienti anziani e in caso di diarrea severa o prolungata dev'essere preso in considerazione. In caso di mancato miglioramento delle condizioni del paziente, deve essere considerata l'interruzione del trattamento. Quando la diarrea è sotto controllo, il trattamento con pertuzumab può essere ripristinato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In un sottostudio dello studio pivotal randomizzato CLEOPATRA nel carcinoma mammario metastatico, condotto su 37 pazienti, non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra

pertuzumab e trastuzumab o tra pertuzumab e docetaxel. Inoltre, l'analisi farmacocinetica di popolazione non ha mostrato evidenza di interazione farmacologica tra pertuzumab e trastuzumab o tra pertuzumab e docetaxel. L'assenza di interazioni farmacologiche è stata confermata dai dati farmacocinetici emersi dagli studi NEOSPHERE e APHINITY.

In cinque studi sono stati valutati gli effetti di pertuzumab sulla farmacocinetica di farmaci citotossici somministrati in concomitanza, docetaxel, paclitaxel, gemcitabina, capecitabina, carboplatino ed erlotinib. Non si è evidenziata alcuna interazione farmacocinetica tra pertuzumab e questi farmaci. La farmacocinetica di pertuzumab in questi studi è risultata sovrapponibile a quella osservata negli studi che prevedevano trattamenti in monoterapia.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contracezione

Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con Perjeta e nei 6 mesi successivi all'ultima dose di pertuzumab.

Gravidanza

I dati sull'uso di pertuzumab nelle donne in gravidanza sono limitati. Studi sugli animali hanno mostrato una tossicità a livello della riproduzione (vedere paragrafo 5.3). Perjeta non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne potenzialmente fertili che non fanno uso di contraccettivi.

Allattamento

Poiché le IgG umane vengono secrete nel latte materno e il potenziale di assorbimento e danno per il neonato non è noto, deve essere sospeso l'allattamento al seno oppure il trattamento, tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e del beneficio della terapia con Perjeta per la madre (vedere paragrafo 5.2).

Fertilità

Non sono stati condotti studi specifici sugli animali per valutare l'effetto di pertuzumab sulla fertilità. In studi di tossicità a dose ripetuta nelle scimmie cynomolgus, non è stato possibile trarre conclusioni definitive sugli effetti avversi sugli organi riproduttivi maschili. Non sono state osservate reazioni avverse nelle scimmie cynomolgus sessualmente mature esposte a pertuzumab (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sulla base delle reazioni avverse riportate, Perjeta altera lievemente la capacità di guidare o di usare macchinari. Durante il trattamento con Perjeta possono manifestarsi capogiri (vedere paragrafo 4.8). I pazienti che manifestano reazioni all'infusione devono essere avvisati di non guidare e di non utilizzare macchinari fino alla scomparsa dei sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Perjeta è stata valutata in oltre 6.000 pazienti nell'ambito di sperimentazioni cliniche di fase I, II e III, tra cui gli studi pivotal CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417), TRYPHAENA (n=225) e APHINITY (n=4804) [aggregati nella Tabella 2], condotte in pazienti affetti da varie neoplasie maligne e trattati prevalentemente con Perjeta in associazione con altri farmaci antineoplastici. Il profilo di sicurezza di Perjeta è risultato sostanzialmente sovrapponibile in tutti gli studi, sebbene l'incidenza e le reazioni avverse da farmaco (ADR) più comuni variassero in funzione della somministrazione di Perjeta in monoterapia o in associazione con agenti antineoplastici.

Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 2 sono riassunte le ADR osservate nei gruppi di pazienti trattati con Perjeta nell'ambito dei seguenti studi clinici pivotali -:

- CLEOPATRA, in cui Perjeta è stato somministrato in associazione con docetaxel e trastuzumab a pazienti con carcinoma mammario metastatico (n=453);
- NEOSPHERE (n=309) e TRYPHAENA (n=218), nei quali il trattamento neoadiuvante con Perjeta è stato somministrato in associazione con trastuzumab e chemioterapia a pazienti affette da carcinoma mammario localmente avanzato, infiammatorio o in fase iniziale;
- APHINITY, in cui il trattamento adiuvante con Perjeta è stato somministrato in associazione con trastuzumab e chemioterapia a base o non a base di antracicline e contenente un taxano a pazienti affette da carcinoma mammario in fase iniziale (n=2364).

Nella Tabella 2 sono inoltre riportate le ADR riscontrate nel setting post-marketing. Poiché in questi studi Perjeta è stato somministrato con trastuzumab e chemioterapia, è difficile stabilire la relazione causale di un evento avverso a un medicinale specifico.

Le ADR sono riportate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e le seguenti categorie di frequenza:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza e della Classe sistemico organica (SOC), le ADR sono riferite in ordine di gravità decrescente.

In base ai dati aggregati ricavati da questi studi, le ADR più comuni ($\geq 30\%$) sono state diarrea, alopecia, nausea, fatigue, neutropenia e vomito. Le ADR di grado 3-4 secondo i criteri NCI-CTCAE riferite con maggiore frequenza ($\geq 10\%$) sono state neutropenia e neutropenia febbrile.

Tabella 2 Sintesi delle reazioni avverse da farmaco osservate in pazienti trattate con Perjeta negli studi clinici [^] e nel setting Post-marketing^{††}

Classificazione per sistemi e organi	<u>Molto comune</u>	<u>Comune</u>	<u>Non comune</u>	<u>Raro</u>
Infezioni ed infestazioni	Rinofaringite	Paronichia Infezione delle vie aeree superiori		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia febbrile* Neutropenia Leucopenia Anemia			
Disturbi del sistema immunitario	Reazione all'infusione ^{oo} , *	Ipersensibilità ^o , * Ipersensibilità al farmaco ^o , *	Reazione anafilattica ^o , *	Sindrome da rilascio di citochine ^{oo}
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Riduzione dell'appetito			Sindrome da lisi tumorale†
Disturbi psichiatrici	Insonnia			
Patologie del sistema nervoso	Neuropatia periferica Cefalea † Disgeusia Neuropatia periferica sensitiva Capogiri Parestesia			
Patologie dell'occhio	Aumento della lacrimazione			
Patologie cardiache		Disfunzione del ventricolo sinistro **	Insufficienza cardiaca congestizia**	
Patologie vascolari	Vampate di calore			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse † Epistassi Dispnea†		Pneumopatia interstiziale Versamento pleurico	
Patologie gastrointestinali	Diarrea † Vomito † Stomatite Nausea † Stipsi † Dispepsia Dolore addominale			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia Eruzione cutanea † Alterazioni ungueali Prurito Pelle secca			
Patologie del sistema muscoloscheletrico	Mialgia Artralgia Dolore alle estremità			

Classificazione per sistemi e organi	<u>Molto comune</u>	<u>Comune</u>	<u>Non comune</u>	<u>Raro</u>
e del tessuto connettivo				
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Infiammazione delle mucose Edema periferico† Piressia Fatigue† Astenia †	Brividi Dolore Edema		

^ La Tabella 2 riporta i dati aggregati emersi dall'intero periodo di trattamento dello studio CLEOPATRA (cut-off dei dati all'11 febbraio 2014; numero mediano di cicli di Perjeta pari a 24) e dal periodo di trattamento neoadiuvante degli studi NEOSPHERE (numero mediano di cicli di Perjeta pari a 4 in tutti i bracci di trattamento) e TRYPHAENA (numero mediano di cicli di Perjeta pari a 3-6 in tutti i bracci di trattamento) nonché dal periodo di trattamento dello studio APHINITY (numero mediano di cicli di Perjeta pari a 18).

* Sono state riportate ADRs con esito fatale.

** Per l'intero periodo di trattamento nei 4 studi. L'incidenza della disfunzione del ventricolo sinistro e dell'insufficienza cardiaca congestizia rispecchiano i termini preferiti MedDRA riportati nei singoli studi.

° La reazione di ipersensibilità/anafilattica è definita da una serie di termini MedDRA.

°° La reazione all'infusione include una serie di differenti termini MedDRA all'interno di un intervallo di tempo, vedere il paragrafo sottostante "Descrizione delle reazioni selezionate".

† ADR riportate nel setting post-marketing.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Disfunzione del ventricolo sinistro (LVD)

Nello studio pivotale CLEOPATRA nel carcinoma mammario metastatico l'incidenza della LVD durante il trattamento in studio è risultata superiore nel gruppo trattato con placebo rispetto al gruppo trattato con Perjeta (rispettivamente 8,6% e 6,6%). L'incidenza di LVD sintomatica è risultata a sua volta inferiore nel gruppo trattato con Perjeta (1,8% nel gruppo trattato con placebo versus 1,5% nel gruppo trattato con Perjeta) (vedere paragrafo 4.4).

Nello studio neoadiuvante NEOSPHERE, in cui alle pazienti sono stati somministrati 4 cicli di Perjeta come trattamento neoadiuvante, l'incidenza di LVD (nel corso dell'intero periodo di trattamento) è risultata superiore nel gruppo trattato con Perjeta, trastuzumab e docetaxel (7,5%) rispetto al gruppo trattato con trastuzumab e docetaxel (1,9%). Nel gruppo trattato con Perjeta e trastuzumab è stato osservato un caso di LVD sintomatica.

Nello studio neoadiuvante TRYPHAENA l'incidenza di LVD (nel corso dell'intero periodo di trattamento) è risultata dell'8,3% nel gruppo trattato con Perjeta + trastuzumab e FEC (5-fluorouracile, epirubicina, ciclofosfamide) seguiti da Perjeta + trastuzumab e docetaxel; del 9,3% nel gruppo trattato con Perjeta + trastuzumab e docetaxel dopo FEC e del 6,6% nel gruppo trattato con Perjeta in associazione con TCH (docetaxel, carboplatino e trastuzumab). L'incidenza di LVD sintomatica (insufficienza cardiaca congestizia) è risultata dell'1,3% sia nel gruppo trattato con Perjeta + trastuzumab e docetaxel dopo FEC (ad esclusione di un paziente che ha manifestato LVD sintomatica durante il trattamento con FEC prima di ricevere Perjeta + trastuzumab e docetaxel) sia nel gruppo trattato con Perjeta in associazione con TCH. Nessun paziente del gruppo trattato con Perjeta + trastuzumab e FEC seguiti da Perjeta + trastuzumab e docetaxel ha manifestato LVD sintomatica.

Nella fase neoadiuvante dello studio BERENICE, l'incidenza di LVD sintomatica di classe III/IV secondo la New York Heart Association (NYHA; insufficienza cardiaca congestizia secondo gli NCI-CTCAE v.4) si è attestata all'1,5% nel gruppo trattato con il regime *dose dense* doxorubicina e ciclofosfamide (AC) seguito da Perjeta + trastuzumab e paclitaxel, mentre nessun paziente (0%) ha manifestato LVD sintomatica nel gruppo trattato con il regime FEC seguito da Perjeta in associazione a trastuzumab e docetaxel. L'incidenza di LVD asintomatica (riduzione della frazione di eiezione secondo gli NCI-CTCAE v.4) si è attestata al 7% nel gruppo trattato con il regime *dose dense* AC

seguito da Perjeta + trastuzumab e paclitaxel, e al 3,5% nel gruppo trattato con il regime FEC seguito da Perjeta + trastuzumab e docetaxel.

Nello studio APHINITY l'incidenza di insufficienza cardiaca sintomatica (classe III/IV secondo NYHA), associata a una diminuzione della LVEF di almeno il 10% rispetto al basale e fino a un valore inferiore al 50%, si è attestata al di sotto dell'1% (0,8 % dei pazienti trattati con Perjeta versus 0,4 % dei pazienti trattati con placebo). Al cut-off dei dati, il 62,5% dei pazienti trattati con Perjeta e il 66,7% dei pazienti trattati con placebo che avevano manifestato insufficienza cardiaca sintomatica mostravano una risoluzione della diminuzione della LVEF (ovvero presentavano 2 misurazioni consecutive della LVEF al di sopra del 50%). Gli eventi sono stati segnalati per la maggior parte in pazienti trattati con antracicline. Diminuzioni asintomatiche o lievemente sintomatiche (classe II secondo NYHA) della LVEF di almeno il 10% rispetto al basale e fino a un valore inferiore al 50% sono state riportate nel 2,7% dei pazienti trattati con Perjeta e nel 2,9 % dei pazienti trattati con placebo; nel 84,4% dei pazienti trattati con Perjeta e nel 87,0% dei pazienti trattati con placebo si è osservata una reversibilità completa della diminuzione di LVEF con ritorno al data cut off.

Reazioni all'infusione

Negli studi registrativi una reazione all'infusione è stata definita come qualsiasi evento segnalato come reazione di ipersensibilità, reazione anafilattica, reazione acuta all'infusione o sindrome da rilascio di citochine verificatosi durante un'infusione o nello stesso giorno dell'infusione. Nello studio pivotal CLEOPATRA, la dose iniziale di Perjeta veniva somministrata il giorno prima della somministrazione di trastuzumab e docetaxel per permettere la valutazione delle reazioni associate a Perjeta. Nel primo giorno, in cui veniva somministrato solo Perjeta, la frequenza complessiva delle reazioni all'infusione è stata del 9,8% nel gruppo trattato con placebo e del 13,2% nel gruppo trattato con Perjeta; la maggior parte delle reazioni all'infusione è stata di intensità lieve o moderata. Le reazioni all'infusione più comuni ($\geq 1,0\%$) nel gruppo trattato con Perjeta sono state ipertensione, brividi, affaticamento, cefalea, astenia, ipersensibilità e vomito.

Durante il secondo ciclo, in cui tutti i farmaci sono stati somministrati nello stesso giorno, le reazioni all'infusione più comuni ($\geq 1,0\%$) nel gruppo trattato con Perjeta sono state affaticamento, disgeusia, ipersensibilità al farmaco, mialgia e vomito (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi condotti nel setting neoadiuvante e adiuvante, Perjeta è stato, in tutti i cicli, somministrato lo stesso giorno degli altri trattamenti in studio. Le reazioni all'infusione si sono manifestate nel 18,6% - 25% dei pazienti il primo giorno della somministrazione di Perjeta (in associazione con trastuzumab e chemioterapia). La tipologia e la gravità degli eventi erano in linea con quelle osservate nello studio CLEOPATRA nei cicli in cui Perjeta era somministrato lo stesso giorno di trastuzumab e docetaxel, inoltre la maggior parte delle reazioni si è manifestata con gravità lieve o moderata.

Reazioni di ipersensibilità/anafilassi

Nello studio pivotal CLEOPATRA nel carcinoma mammario metastatico, la frequenza complessiva di eventi di ipersensibilità/anafilassi segnalati dallo sperimentatore durante l'intera durata del trattamento è stata del 9,3% tra i pazienti trattati con placebo e dell'11,3% tra i pazienti trattati con Perjeta, rispettivamente il 2,5% e il 2,0% dei quali di grado 3-4 NCI-CTCAE. Complessivamente, 2 pazienti del gruppo trattato con placebo e 4 pazienti del gruppo trattato con Perjeta hanno manifestato eventi descritti dallo sperimentatore come anafilassi (vedere paragrafo 4.4).

In generale, la maggior parte delle reazioni di ipersensibilità è stata di gravità lieve o moderata e si è risolta con il trattamento. In base alle modifiche apportate al trattamento dello studio, la maggior parte delle reazioni è stata valutata secondaria alle infusioni di docetaxel.

Negli studi condotti nel setting neoadiuvante e adiuvante, gli eventi di ipersensibilità/anafilassi erano in linea con quelli osservati nello studio CLEOPATRA. Nello studio NEOSPHERE due pazienti del gruppo trattato con Perjeta e docetaxel hanno sviluppato anafilassi. In entrambi gli studi TRYPHAENA e APHINITY la frequenza complessiva delle reazioni di ipersensibilità/anafilassi è risultata superiore nel gruppo trattato con Perjeta e TCH (rispettivamente 13,2% e 7,6%) di cui il 2,6% e l'1,3%, rispettivamente, di tali reazioni era di grado 3-4 NCI-CTCAE.

Neutropenia febbrile

Nello studio clinico pivotal CLEOPATRA, la maggioranza dei pazienti di entrambi i gruppi di trattamento ha manifestato almeno un evento di leucopenia (63,0% dei pazienti del gruppo trattato con Perjeta e 58,3% dei pazienti del gruppo trattato con placebo), di cui per lo più eventi di natura neutropenica (vedere paragrafo 4.4). Si è manifestata neutropenia febbrile nel 13,7% dei pazienti trattati con Perjeta e nel 7,6% dei pazienti trattati con placebo. In entrambi i gruppi di trattamento la proporzione di pazienti che ha manifestato neutropenia febbrile è risultata maggiore nel primo ciclo di terapia ed in seguito è diminuita costantemente. È stato osservato un aumento dell'incidenza di neutropenia febbrile tra i pazienti asiatici di entrambi i gruppi di trattamento rispetto ai pazienti di altre razze e di altre zone geografiche. Tra i pazienti asiatici l'incidenza di neutropenia febbrile è stata più alta nel gruppo trattato con Perjeta (25,8%) rispetto al gruppo trattato con placebo (11,3%).

Nello studio NEOSPHERE, l'8,4% dei paziente trattati con Perjeta neoadiuvante, trastuzumab e docetaxel ha manifestato neutropenia febbrile rispetto al 7,5% di pazienti trattati con trastuzumab e docetaxel. Nello studio TRYPHAENA, la neutropenia febbrile si è osservata nel 17,1% dei pazienti trattati in neoadiuvante con Perjeta + TCH, e nel 9,3% dei pazienti trattati in neoadiuvante con Perjeta, trastuzumab e docetaxel dopo FEC. In TRYPHAENA, l'incidenza della neutropenia febbrile è stata più alta nei pazienti a cui sono stati somministrati sei cicli di Perjeta rispetto ai pazienti a cui sono stati somministrati tre cicli di Perjeta, indipendentemente dalla chemioterapia. Come per lo studio CLEOPATRA, è stata osservata una maggior incidenza di neutropenia e neutropenia febbrile tra i pazienti asiatici, rispetto ad altri pazienti, in entrambi gli studi in neoadiuvante. In NEOSPHERE, l'8,3% dei pazienti asiatici trattati in neoadiuvante con Perjeta, trastuzumab e docetaxel ha manifestato neutropenia febbrile rispetto al 4,0% dei pazienti asiatici trattati in neoadiuvante con trastuzumab e docetaxel.

Nello studio APHINITY si è manifestata neutropenia febbrile nel 12,1% dei pazienti trattati con Perjeta e nell'11,1% dei pazienti trattati con placebo. Come per gli studi CLEOPATRA, TRYPHAENA e NEOSPHERE, nello studio APHINITY è stata osservata una maggior incidenza di neutropenia febbrile tra i pazienti asiatici trattati con Perjeta rispetto ai pazienti di altre razze (15,9% dei pazienti trattati con Perjeta e 9,9% dei pazienti trattati con placebo).

Diarrea

Nello studio pivotal CLEOPATRA nel carcinoma mammario metastatico, si è manifestata diarrea nel 68,4% dei pazienti trattati con Perjeta e nel 48,7% dei pazienti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.4). La maggior parte degli eventi è stata di gravità da lieve a moderata e si è manifestata nei primi cicli di trattamento. L'incidenza di diarrea di grado 3-4 NCI-CTCAE è stata del 9,3% nei pazienti trattati con Perjeta rispetto al 5,1% dei pazienti trattati con placebo. La durata mediana dell'episodio più lungo è stata di 18 giorni nei pazienti trattati con Perjeta e di 8 giorni nei pazienti trattati con placebo. I casi di diarrea hanno risposto positivamente alla terapia con farmaci antidiarroidici.

Nello studio NEOSPHERE, si è manifestata diarrea nel 45,8% dei pazienti trattati in neoadiuvante con Perjeta, trastuzumab e docetaxel rispetto al 33,6% dei pazienti trattati con trastuzumab e docetaxel. Nello studio TRYPHAENA, si è manifestata diarrea nel 72,3% dei pazienti trattati in neoadiuvante con Perjeta +TCH e nel 61,4% dei pazienti trattati in neoadiuvante con Perjeta, trastuzumab e docetaxel dopo FEC. In entrambi gli studi la maggior parte degli eventi è stata di severità da lieve a moderata.

Nello studio APHINITY è stata segnalata una maggior incidenza di diarrea nel braccio trattato con Perjeta (71,2%) rispetto al braccio trattato con placebo (45,2%). Eventi di diarrea di grado ≥ 3 sono stati riportati nel 9,8% dei pazienti nel braccio trattato con Perjeta rispetto al 3,7% dei pazienti nel braccio trattato con placebo. La maggior parte degli eventi segnalati è stata di grado 1 o 2. L'incidenza più alta di diarrea (tutti i gradi) è stata riportata durante il periodo di concomitanza tra la terapia a bersaglio molecolare e la chemioterapia con taxano (61,4% dei pazienti nel braccio trattato con Perjeta rispetto al 33,8% dei pazienti nel braccio trattato con placebo). L'incidenza della diarrea è risultata molto più bassa dopo l'interruzione della chemioterapia, interessando, nel periodo di sola terapia con

farmaci a bersaglio molecolare, il 18,1% dei pazienti nel braccio di Perjeta rispetto al 9,2% dei pazienti nel braccio placebo.

Rash

Nello studio pivotal CLEOPATRA nel carcinoma mammario metastatico, si è manifestato rash nel 51,7% dei pazienti trattati con Perjeta rispetto al 38,9% dei pazienti trattati con placebo. La maggior parte degli eventi è stata di gravità di grado 1 o 2, si è manifestata nei primi due cicli e ha risposto alle terapie standard come il trattamento dell'acne per via topica o orale.

Nello studio NEOSPHERE, si è manifestato rash nel 40,2% dei pazienti trattati in neoadiuvante con Perjeta, trastuzumab e docetaxel rispetto al 29,0% dei pazienti trattati con trastuzumab e docetaxel. Nello studio TRYPHAENA, si è manifestato rash nel 36,8% dei pazienti trattati in neoadiuvante con Perjeta + TCH rispetto al 20,0% dei pazienti trattati in neoadiuvante con Perjeta trastuzumab e docetaxel dopo FEC. L'incidenza di rash è stata più alta nei pazienti a cui sono stati somministrati sei cicli di Perjeta rispetto ai pazienti a cui sono stati somministrati tre cicli di Perjeta, indipendentemente dalla chemioterapia.

Nello studio APHINITY l'evento avverso di rash si è manifestato nel 25,8% dei pazienti nel braccio trattato con Perjeta rispetto al 20,3% dei pazienti nel braccio trattato con placebo. La maggior parte degli eventi di rash era di grado 1 o 2.

Anomalie di laboratorio

Nello studio pivotal CLEOPATRA nel carcinoma mammario metastatico, l'incidenza di neutropenia di grado 3-4 NCI-CTCAE v. 3 era equilibrata tra i due gruppi di trattamento (86,3% dei pazienti trattati con Perjeta e 86,6% dei pazienti trattati con placebo, incluso rispettivamente il 60,7% e il 64,8% di neutropenia di grado 4).

Nello studio NEOSPHERE, l'incidenza di neutropenia di grado 3-4 NCI-CTCAE v. 3 è stata del 74,5% in pazienti trattati in neoadiuvante con Perjeta, trastuzumab e docetaxel rispetto all'84,5% in pazienti trattati con trastuzumab e docetaxel, incluso rispettivamente il 50,9% e il 60,2% di neutropenia di grado 4. Nello studio TRYPHAENA, l'incidenza di neutropenia di grado 3-4 NCI-CTCAE v. 3 è stata di 85,3% in pazienti trattati in neoadiuvante con Perjeta + TCH e del 77,0% in pazienti trattati in neoadiuvante con Perjeta, trastuzumab e docetaxel dopo FEC, incluso rispettivamente il 66,7% e 59,5% di neutropenia di grado 4.

Nello studio APHINITY l'incidenza di neutropenia di grado 3-4 NCI-CTCAE v.4 è stata del 40,6% in pazienti trattati con Perjeta, trastuzumab e chemioterapia rispetto al 39,1% in pazienti trattati con placebo, trastuzumab e chemioterapia, incluso rispettivamente il 28,3% e il 26,5% di neutropenia di grado 4.

Pazienti anziani

L'incidenza dei seguenti eventi avversi di qualsiasi grado nei pazienti di età ≥ 65 anni è superiore di almeno il 5% rispetto a quella osservata nei pazienti di età < 65 anni: riduzione dell'appetito, anemia, perdita di peso, astenia, disgeusia, neuropatia periferica, ipomagnesemia e diarrea. Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani di età ≥ 65 anni. I dati in pazienti di età > 75 anni sono limitati.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

La dose massima tollerata di pertuzumab non è stata determinata. Nel corso di studi clinici non sono state valutate dosi singole maggiori di 25 mg/kg (1727 mg).

In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere monitorati attentamente per individuare segni o sintomi di reazioni avverse e deve essere iniziato un trattamento sintomatico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: medicinali antineoplastici, anticorpi monoclonali, codice ATC: L01FD02

Meccanismo d'azione

Pertuzumab è un anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante mirato specificamente al dominio di dimerizzazione extracellulare (sottodominio II) del recettore del fattore di crescita epiteliale umano 2 (HER2) e, quindi, blocca la eterodimerizzazione ligando-dipendente di HER2 con altri membri della famiglia HER, compresi EGFR, HER3 e HER4. Di conseguenza, pertuzumab inibisce la segnalazione intracellulare avviata dal ligando attraverso due principali vie di segnalazione: protein-chinasi attivata da mitogeni (MAP chinasi) e fosfoinositide 3-chinasi (PI3K). L'inibizione di queste vie di segnalazione può determinare rispettivamente l'arresto della crescita cellulare e l'apoptosi. Pertuzumab media inoltre la citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente (ADCC).

Sebbene pertuzumab in monoterapia inibisca la proliferazione delle cellule tumorali umane, l'associazione di pertuzumab e trastuzumab aumenta significativamente l'attività antitumorale nei modelli di xenotrapianto con iperespressione di HER2.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di Perjeta nel carcinoma mammario HER2 positivo è sostenuta da uno studio randomizzato di fase III e uno studio a braccio singolo di fase II nel carcinoma mammario metastatico, da due studi di fase II nel setting neoadiuvante nel carcinoma mammario in fase iniziale (uno controllato), da uno studio non randomizzato di fase II nel setting neoadiuvante e da uno studio randomizzato di fase III nel setting adiuvante.

Negli studi clinici riportati di seguito l'iperespressione di HER2 è stata determinata da un laboratorio centrale e definita come un punteggio 3+ all'immunoistochimica (IHC) o un rapporto di amplificazione $\geq 2,0$ all'ibridazione *in situ* (ISH).

Carcinoma mammario metastatico

Perjeta in associazione con trastuzumab e docetaxel

CLEOPATRA (WO20698) è uno studio clinico di fase III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto in 808 pazienti affetti da carcinoma mammario HER2 positivo non operabile, metastatico o localmente recidivato. I pazienti con fattori di rischio cardiaco clinicamente rilevanti non sono stati inclusi (vedere paragrafo 4.4). A causa dell'esclusione dei pazienti con metastasi al cervello non vi sono dati disponibili circa l'attività di Perjeta sulle metastasi cerebrali. Sono disponibili dati molto limitati in pazienti con malattia non resecabile localmente recidivata. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere placebo + trastuzumab + docetaxel o Perjeta + trastuzumab + docetaxel.

Perjeta e trastuzumab sono stati somministrati a dosi standard ogni 3 settimane. I pazienti sono stati trattati con Perjeta e trastuzumab fino a progressione di malattia, al ritiro del consenso o allo sviluppo di tossicità non gestibile. Docetaxel è stato somministrato a una dose iniziale di 75 mg/m² in infusione endovenosa ogni 3 settimane per almeno 6 cicli. La dose di docetaxel poteva essere aumentata fino a 100 mg/m² a discrezione dello sperimentatore, se la dose iniziale era stata ben tollerata.

L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata da un comitato di revisione indipendente e definita come il periodo di tempo trascorso dalla data di randomizzazione alla data della progressione di malattia o decesso (per qualsiasi causa) se verificatosi entro 18 settimane dall'ultima valutazione del tumore. Gli endpoint secondari di efficacia erano la sopravvivenza globale (OS), la PFS (valutata dallo sperimentatore), il tasso di risposta obiettiva (ORR), la durata della risposta e il tempo alla progressione dei sintomi secondo il questionario FACT-B sulla qualità della vita.

Circa la metà dei pazienti di ciascun gruppo di trattamento presentava malattia positiva ai recettori ormonali (definita come positiva al recettore degli estrogeni [ER] e/o positiva al recettore del progesterone [PgR]) e circa la metà dei pazienti di ciascun gruppo di trattamento era stata trattata in precedenza con terapia adiuvante o neoadiuvante. La maggior parte di questi pazienti era stata precedentemente trattata con terapia a base di antracicline e l'11% di tutti i pazienti era stato precedentemente trattato con trastuzumab. Complessivamente il 43% dei pazienti di entrambi i gruppi in trattamento era stato precedentemente sottoposto a radioterapia. La LVEF mediana dei pazienti al basale era del 65,0% (intervallo 50% - 88%) in entrambi i gruppi.

I risultati di efficacia dello studio CLEOPATRA sono riassunti nella Tabella 3. Nel gruppo trattato con Perjeta è stato dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS, valutata dalla commissione di revisione indipendente, rispetto al gruppo trattato con placebo. I risultati relativi alla PFS valutata dallo sperimentatore erano simili a quelli osservati per la PFS valutata dalla commissione di revisione indipendente.

Tabella 3 Sintesi dell'efficacia nello studio CLEOPATRA

Parametro	Placebo+ trastuzumab + docetaxel n=406	Perjeta+ trastuzumab + docetaxel n=402	HR (IC al 95%)	Valore di p
Sopravvivenza libera da progressione (revisione indipendente) – endpoint primario* N. di pazienti con un evento N. mediano di mesi	242 (59%) 12,4	191 (47,5%) 18,5	0,62 [0,51;0,75]	<0,0001
Sopravvivenza globale - endpoint secondario** N. di pazienti con un evento* N. mediano di mesi	221 (54,4%) 40,8	168 (41,8%) 56,5	0,68 [0,56; 0,84]	0,0002
Tasso di risposta obiettiva (ORR)^ - endpoint secondario N. di pazienti con malattia misurabile Pazienti che hanno risposto al trattamento*** IC al 95% per ORR Risposta completa (CR) Risposta parziale (PR) Malattia stabile (SD) Progressione della malattia (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%)	Differenza dell'ORR: 10,8% [4,2,17,5]	0,0011
Durata della Risposta †^ n= N. mediano di settimane IC al 95% per la mediana	233 54,1 [46;64]	275 87,6 [71;106]		

* Analisi primaria della sopravvivenza libera da progressione, data di cut-off 13 maggio 2011.

** Analisi finale della sopravvivenza globale basata sugli eventi, data di cut-off 11 febbraio 2014.

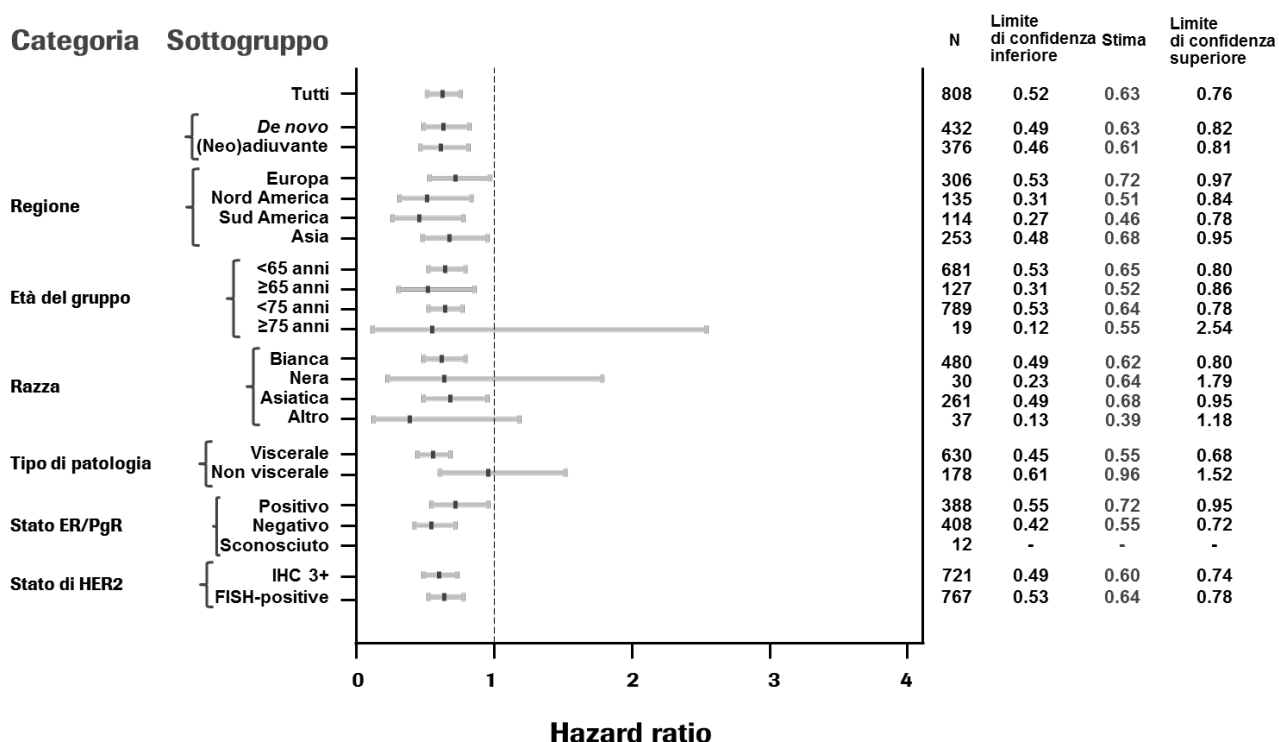
*** Pazienti con miglior risposta globale CR o PR confermata secondo i criteri RECIST.

† Parametro valutato nei pazienti con miglior risposta globale CR o PR.

^ Il tasso di risposta obiettiva e la durata della risposta sono basati su valutazioni del tumore effettuate dalla struttura di revisione indipendente.

Sono stati osservati risultati compatibili nei vari sottogruppi pre-specificati di pazienti, compresi i sottogruppi basati sui fattori di stratificazione per area geografica e per terapia adiuvante/neoadiuvante precedente o carcinoma mammario metastatico de novo (vedere Figura 1). Un'analisi esplorativa post hoc ha rilevato che nei pazienti precedentemente trattati con trastuzumab (n=88), l'Hazard Ratio per la PFS valutata dalla commissione di revisione indipendente era dello 0,62 (IC al 95% 0,35-1,07) rispetto allo 0,60 (IC al 95% 0,43-0,83) per i pazienti precedentemente sottoposti a una terapia che non includeva trastuzumab (n=288).

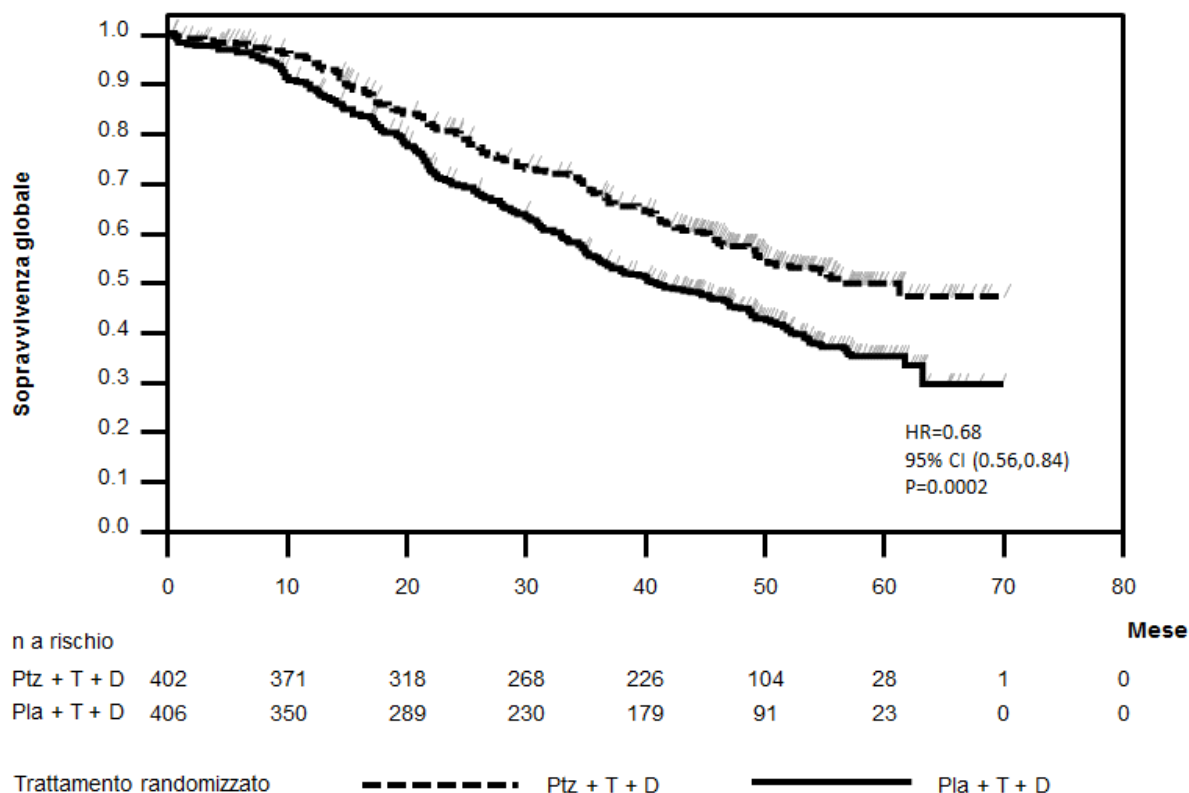
Figura 1 PFS per sottogruppo di pazienti valutata dalla commissione di revisione indipendente



L'analisi finale della OS basata sugli eventi è stata condotta al momento del decesso di 389 pazienti (221 nel gruppo trattato con placebo e 168 nel gruppo trattato con Perjeta). Il beneficio statisticamente significativo in termini di OS a favore del gruppo trattato con Perjeta, precedentemente osservato nell'analisi ad interim della OS (condotta un anno dopo l'analisi primaria), è stato mantenuto (HR 0,68, $p = 0,0002$ test log-rank). Il tempo mediano al decesso è risultato di 40,8 mesi nel gruppo trattato con placebo e di 56,5 mesi nel gruppo trattato con Perjeta (vedere Tabella 3, Figura 2).

Un'analisi descrittiva della OS condotta alla fine dello studio dopo il decesso di 515 pazienti (280 nel gruppo trattato con placebo e 235 nel gruppo trattato con Perjeta) ha evidenziato che il beneficio statisticamente significativo in termini di OS a favore del gruppo trattato con Perjeta è stato mantenuto nel corso del tempo dopo un follow-up mediano di 99 mesi (HR 0,69, $p < 0,0001$ test log-rank; tempo mediano al decesso 40,8 mesi [gruppo trattato con placebo] versus 57,1 mesi [gruppo trattato con Perjeta]). Le stime della sopravvivenza di riferimento a 8 anni si sono attestate al 37% nel gruppo trattato con Perjeta e al 23% nel gruppo trattato con placebo.

Figura 2 Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale basata sugli eventi



HR= hazard ratio; IC = intervallo di confidenza; Pla= placebo; Ptz = pertuzumab (Perjeta); T = trastuzumab (Herceptin); D = docetaxel.

Non sono state osservate differenze statisticamente significative tra i due gruppi di trattamento in termini di qualità della vita correlata alla salute, valutata mediante i punteggi FACT-B TOI-PFB.

Informazioni supplementari relative agli studi clinici

BO17929 - studio a braccio singolo nel carcinoma mammario metastatico.

BO17929 era uno studio di fase II, non randomizzato, in pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico i cui tumori avevano mostrato progressione durante il trattamento con trastuzumab.

Il trattamento con Perjeta e trastuzumab ha determinato un tasso di risposta del 24,2%, con un ulteriore 25,8% di pazienti che hanno presentato una stabilizzazione della malattia di almeno 6 mesi, indicando che Perjeta è attivo in seguito a progressione con trastuzumab.

Carcinoma mammario in fase iniziale

Trattamento neoadiuvante

Nel setting neoadiuvante, il carcinoma mammario localmente avanzato e infiammatorio è considerato ad alto rischio indipendentemente dallo stato dei recettori ormonali. Nel carcinoma mammario in fase iniziale, le dimensioni del tumore, il grado, lo stato dei recettori ormonali e le metastasi linfonodali devono essere presi in considerazione nella valutazione del rischio.

L'indicazione al trattamento neoadiuvante per il tumore mammario si basa sul dimostrato miglioramento della percentuale di risposte complete patologiche e sul trend positivo in termini di sopravvivenza libera da progressione benché non sia stato ancora stabilito il beneficio in termini di outcome a lungo termine come per esempio sopravvivenza globale o sopravvivenza libera da progressione.

NEOSPHERE (WO20697) - studio randomizzato di confronto nel setting neoadiuvante.

NEOSPHERE è uno studio di fase II, multicentrico, internazionale, randomizzato e controllato su Perjeta ed è stato condotto in 417 pazienti adulti di sesso femminile affette da carcinoma mammario HER2 positivo di nuova diagnosi, in fase iniziale, infiammatorio o localmente avanzato (T2-4d; tumore primario > 2 cm di diametro), non trattate in precedenza con trastuzumab, chemioterapia o radioterapia.

Non sono state incluse pazienti con metastasi, carcinoma mammario bilaterale, fattori di rischio cardiaco clinicamente importanti (vedere paragrafo 4.4) o LVEF < 55%. La maggior parte delle pazienti erano di età inferiore ai 65 anni.

Le pazienti sono state randomizzate a ricevere, prima dell'intervento chirurgico, uno dei seguenti regimi neoadiuvanti per 4 cicli:

- Trastuzumab + docetaxel
- Perjeta + trastuzumab e docetaxel
- Perjeta + trastuzumab
- Perjeta + docetaxel.

La randomizzazione è stata stratificata in funzione della tipologia di tumore mammario (operabile, localmente avanzato o infiammatorio) e della positività per i recettori ormonali ER o PgR.

Pertuzumab è stato somministrato per via endovenosa a una dose iniziale di 840 mg, seguita da 420 mg ogni 3 settimane. Trastuzumab è stato somministrato per via endovenosa a una dose iniziale di 8 mg/kg, seguita da 6 mg/kg ogni 3 settimane. Docetaxel è stato somministrato per via endovenosa a una dose iniziale di 75 mg/m², seguita da 75 o 100 mg/m² (se tollerati) ogni 3 settimane. Dopo l'intervento chirurgico tutte le pazienti hanno ricevuto 3 cicli di 5-fluorouracile (600 mg/m²), epirubicina (90 mg/m²) e ciclofosfamide (600 mg/m²) (FEC) somministrati per via endovenosa ogni 3 settimane e trastuzumab somministrato per via endovenosa ogni 3 settimane al fine di completare un anno di terapia. Alle pazienti che hanno ricevuto prima dell'intervento chirurgico esclusivamente Perjeta + trastuzumab sono stati somministrati dopo l'intervento sia FEC sia docetaxel.

L'endpoint primario dello studio era il tasso di risposta patologica completa (pCR) (ypT0/is). Gli endpoint secondari di efficacia erano il tasso di risposta clinica, il tasso di chirurgia conservativa della mammella (solo tumori T2-3), la sopravvivenza libera da malattia (DFS) e la PFS. Altri tassi esplorativi di pCR comprendevano lo stato dei linfonodi (ypT0/isN0 e ypT0N0).

I dati demografici erano ben equilibrati (l'età mediana era pari a 49-50 anni, la maggior parte dei soggetti era caucasica [71%] e tutti erano di sesso femminile). Complessivamente il 7% delle pazienti era affetto da carcinoma mammario infiammatorio, il 32% da carcinoma mammario localmente avanzato e il 61% da carcinoma mammario operabile. Circa la metà delle pazienti in ciascun gruppo di trattamento aveva malattia positiva ai recettori ormonali (ER positiva e/o PgR positiva).

I risultati di efficacia sono presentati nella Tabella 4. Nelle pazienti trattate con Perjeta + trastuzumab e docetaxel è stato osservato un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente rilevante dei tassi di pCR (ypT0/is) rispetto alle pazienti a cui sono stati somministrati trastuzumab e docetaxel (45,8% versus 29,0%, valore di p = 0,0141). Indipendentemente dalla definizione di pCR adottata sono stati evidenziati risultati coerenti. La differenza nel tasso di pCR ottenuta nel gruppo di pazienti trattate con Perjeta+trastuzumab e docetaxel rispetto a quelle tratte con trastuzumab e docetaxel verosimilmente si tradurrà in una differenza clinicamente significativa dei risultati a lungo termine ed è supportata dall'andamento positivo di PFS (HR 0.69, 95% CI 0.34, 1.40) e DFS (HR 0.60, 95% CI 0.28, 1.27).

I tassi di pCR e l'entità del beneficio ottenuto con Perjeta (Perjeta più trastuzumab e docetaxel rispetto a pazienti trattate con trastuzumab e docetaxel) sono risultati inferiori nel sottogruppo di pazienti con tumore mammario positivo ai recettori ormonali (differenza del 6% di pCR a livello mammario) rispetto alle pazienti con tumori negativi ai recettori ormonali (differenza del 26,4% di pCR a livello

mammario). I tassi di pCR sono risultati simili nelle pazienti inoperabili rispetto a quelle con malattia localmente avanzata. Sono state incluse poche pazienti con carcinoma mammario infiammatorio, per cui non è possibile trarre conclusioni definitive sull'efficacia di Perjeta, tuttavia il tasso di pCR è stato maggiore nei pazienti che hanno ricevuto Perjeta con trastuzumab e docetaxel.

TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA è uno studio clinico di fase II, multicentrico e randomizzato condotto su 225 pazienti con carcinoma mammario HER2 positivo, localmente avanzato, operabile o infiammatorio (T2-4d; tumore primario > 2 cm di diametro) non trattate in precedenza con trastuzumab, chemioterapia o radioterapia. Non sono state incluse pazienti con metastasi, carcinoma mammario bilaterale, fattori di rischio cardiaci clinicamente importanti (vedere paragrafo 4.4) o LVEF < 55%. La maggior parte delle pazienti era di età inferiore ai 65 anni. Le pazienti sono state randomizzate a ricevere, prima dell'intervento chirurgico, uno dei 3 regimi neoadiuvanti indicati di seguito:

- 3 cicli di FEC seguiti da 3 cicli di docetaxel, tutti somministrati in concomitanza con Perjeta e trastuzumab
- 3 cicli di FEC in monoterapia seguiti da 3 cicli di docetaxel, con somministrazione concomitante di trastuzumab e Perjeta
- 6 cicli di TCH in associazione con Perjeta.

La randomizzazione è stata stratificata in funzione della tipologia di carcinoma mammario (operabile, localmente avanzato o infiammatorio) e della positività a ER e/o PgR.

Pertuzumab è stato somministrato per via endovenosa a una dose iniziale di 840 mg, seguita da 420 mg ogni 3 settimane. Trastuzumab è stato somministrato per via endovenosa a una dose iniziale di 8 mg/kg, seguita da 6 mg/kg ogni 3 settimane. Il trattamento FEC (5-fluorouracile [500 mg/m²], epirubicina [100 mg/m²], ciclofosfamide [600 mg/m²]) è stato somministrato per via endovenosa ogni 3 settimane per 3 cicli. Docetaxel è stato somministrato a una dose iniziale di 75 mg/m² mediante infusione e.v. ogni 3 settimane con la possibilità di aumentare progressivamente la dose a 100 mg/m² a discrezione dello sperimentatore nel caso in cui la dose iniziale fosse ben tollerata. Tuttavia, nel gruppo trattato con Perjeta in associazione con TCH, docetaxel è stato somministrato per via endovenosa a 75 mg/m² (aumento progressivo della dose non consentito) e carboplatino (AUC 6) per via endovenosa ogni 3 settimane. Dopo l'intervento chirurgico tutte le pazienti sono state trattate con trastuzumab al fine di completare un anno di terapia.

L'endpoint primario dello studio era la sicurezza cardiaca durante il periodo di trattamento neoadiuvante della sperimentazione. Gli endpoint secondari di efficacia erano il tasso di pCR della mammella (ypT0/is), la DFS, la PFS e la OS.

I dati demografici erano ben equilibrati tra i bracci (l'età mediana era pari a 49-50 anni, la maggior parte dei soggetti era caucasica [77%] e tutti erano di sesso femminile). Complessivamente il 6% delle pazienti era affetto da carcinoma mammario infiammatorio, il 25% da carcinoma mammario localmente avanzato e il 69% da carcinoma mammario operabile. La malattia di circa la metà delle pazienti in ciascun gruppo di trattamento era ER positiva e/o PgR positiva.

Rispetto ai dati pubblicati per regimi di terapia simili senza pertuzumab, in tutti e 3 i bracci di trattamento sono stati osservati elevati tassi di pCR (vedere Tabella 4). Indipendentemente dalla definizione di pCR adottata i risultati si sono dimostrati coerenti. I tassi di pCR sono risultati inferiori nel sottogruppo di pazienti con tumori positivi ai recettori ormonali (range: da 46,2% a 50,0%) rispetto alle pazienti con tumori negativi ai recettori ormonali (range: da 65,0% a 83,8%).

I tassi di pCR sono risultati simili nelle pazienti inoperabili rispetto a quelle con malattia localmente avanzata. Le pazienti con carcinoma mammario infiammatorio sono state poche per trarre conclusioni definitive.

Tabella 4 NEOSPHERE (WO20697) e TRYPHAENA (BO22280): panoramica dell'efficacia (popolazione *Intent to Treat*)

	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
Parametro	Trastuzumab + docetaxel N=107	Perjeta + trastuzumab + docetaxel N=107	Perjeta + trastuzumab N=107	Perjeta + docetaxel N=96	Perjeta + trastuzumab + FEC→ Perjeta + trastuzumab + docetaxel N=73	FEC→ Perjeta + trastuzumab + docetaxel N=75	Perjeta + TCH N=77
Tasso di pCR della mammella (ypT0/is) n. (%) [IC al 95%] 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]
Differenza nei tassi di pCR ² [IC al 95%] ³		+16,8% [3,5; 30,1]	-12,2% [-23,8; -0,5]	-21,8% [-35,1; -8,5]	NA	NA	NA
Valore di p (con corr. di Simes del test CMH) ⁴		0,0141 (versus trastuzumab + docetaxel)	0,0198 (versus trastuzumab + docetaxel)	0,0030 (versus Perjeta + trastuzumab + docetaxel)	NA	NA	NA
Tasso di pCR della mammella e del linfonodo (ypT0/is N0) n. (%) [IC al 95%]	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. (%) [IC al 95%]	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]

	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
Parametro	Trastuzumab + docetaxel N=107	Perjeta + trastuzumab + docetaxel N=107	Perjeta + trastuzumab N=107	Perjeta + docetaxel N=96	Perjeta + trastuzumab + FEC → Perjeta + trastuzumab + docetaxel N=73	FEC → Perjeta + trastuzumab + docetaxel N=75	Perjeta + TCH N=77
Risposta clinica ⁵	79 (79,8%)	89 (88,1%)	69 (67,6%)	65 (71,4%)	67 (91,8%)	71 (94,7%)	69 (89,6%)

FEC: 5-fluorouracile, epirubicina, ciclofosfamide; TCH: docetaxel, carboplatino e trastuzumab, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel.

1. IC al 95% per un campione binomiale utilizzando il metodo di Pearson-Clopper.
2. I trattamenti Perjeta + trastuzumab + docetaxel e Perjeta + trastuzumab sono confrontati a trastuzumab + docetaxel, mentre Perjeta + docetaxel è confrontato a Perjeta + trastuzumab + docetaxel.
3. IC al 95% approssimato per la differenza di due tassi di risposta utilizzando il metodo di Hauck-Anderson.
4. Valore di p ottenuto dal test di Cochran-Mantel-Haenszel, con aggiustamento di Simes per la molteplicità.
5. La risposta clinica rappresenta le pazienti con CR o PR come miglior risposta globale durante il periodo neoadiuvante (per la lesione mammaria primaria).

BERENICE (WO29217)

Lo studio BERENICE è uno studio di fase II non randomizzato, in aperto, multicentrico e internazionale condotto su 401 pazienti affetti da carcinoma mammario HER2-positivo, localmente avanzato, infiammatorio o carcinoma mammario HER2-positivo in stadio iniziale (con tumori primari di diametro > 2 cm o linfonodi positivi).

Lo studio BERENICE comprendeva due gruppi paralleli di pazienti. I soggetti ritenuti idonei al trattamento neoadiuvante con trastuzumab + chemioterapia a base di antracicline/taxani sono stati assegnati al trattamento con uno dei due regimi specificati di seguito prima della chirurgia:

- Coorte A - 4 cicli con regime *dose dense* di doxorubicina e ciclofosfamide ogni due settimane seguiti da 4 cicli di Perjeta in associazione a trastuzumab e paclitaxel
- Coorte B - 4 cicli di FEC seguiti da 4 cicli di Perjeta in associazione a trastuzumab e docetaxel.

Dopo la chirurgia, tutti i pazienti sono stati trattati con Perjeta e trastuzumab per via endovenosa ogni 3 settimane fino al completamento di 1 anno di terapia.

L'endpoint primario dello studio BERENICE era la sicurezza cardiaca durante la fase di trattamento neoadiuvante della sperimentazione.

L'endpoint primario di sicurezza cardiaca, es. l'incidenza di LVD di NYVA classe III / IV e declino di LVEF, è risultato coerente con i dati riscontrati precedentemente nel setting neoadiuvante (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Trattamento adiuvante

Nel setting adiuvante, sulla base dei dati dello studio APHINITY, i pazienti con carcinoma mammario HER2 positivo allo stadio iniziale ad alto rischio di recidiva sono definiti come quelli con malattia caratterizzata da coinvolgimento dei linfonodi (linfonodo-positiva) oppure negativa per l'espressione dei recettori ormonali-(ormono-negativa).

APHINITY (BO25126)

Lo studio APHINITY è uno studio di fase III, controllato con placebo, in doppio cieco, randomizzato e multicentrico, condotto su 4.804 pazienti con carcinoma mammario HER2 positivo in fase iniziale, sottoposte a intervento chirurgico e rimozione del tumore primitivo prima della randomizzazione. Le

pazienti sono state successivamente randomizzate a ricevere Perjeta o placebo, in associazione con trastuzumab e chemioterapia adiuvante. Per le singole pazienti è stato selezionato dagli sperimentatori uno dei seguenti regimi chemioterapici a base di antracicline o non a base di antracicline:

- 3 o 4 cicli di FEC o 5-fluorouracile, doxorubicina e ciclofosfamide (FAC), seguiti da 3 o 4 cicli di docetaxel o 12 cicli di paclitaxel settimanale
- 4 cicli di AC o epirubicina e ciclofosfamide (EC), seguiti da 3 o 4 cicli di docetaxel o 12 cicli di paclitaxel settimanale
- 6 cicli di docetaxel in associazione con carboplatino.

Perjeta e trastuzumab sono stati somministrati per via endovenosa (vedere paragrafo 4.2) ogni 3 settimane a partire dal Giorno 1 del primo ciclo contenente un taxano, per 52 settimane complessive (massimo 18 cicli) o fino a recidiva della malattia, ritiro del consenso o sviluppo di tossicità non gestibile. Sono state somministrate dosi standard di 5-fluorouracile, epirubicina, doxorubicina, ciclofosfamide, docetaxel, paclitaxel e carboplatino.

Dopo il completamento della chemioterapia, le pazienti sono state trattate con radioterapia e/o terapia ormonale in base al protocollo clinico locale.

L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza libera da malattia invasiva (IDFS), definita come il tempo intercorso tra randomizzazione e prima insorgenza di recidiva ipsilaterale, locale o regionale di carcinoma mammario invasivo, recidiva a distanza, carcinoma mammario controlaterale invasivo o decesso per qualsiasi causa. Gli endpoint secondari di efficacia erano la IDFS includendo anche qualsiasi secondo tumore primitivo non mammario, la sopravvivenza globale (OS), la sopravvivenza libera da malattia (DFS), l'intervallo libero da recidiva (RFI) e l'intervallo libero da recidiva a distanza (DRFI).

I dati demografici erano ben equilibrati tra i due bracci di trattamento. L'età mediana era pari a 51 anni e oltre il 99% dei pazienti era di sesso femminile. La maggioranza delle pazienti era caucasica (71%) e presentava malattia linfonodo-positiva (63%) e/o positiva per i recettori ormonali (64%).

Dopo un follow-up mediano di 45,4 mesi lo studio APHINITY ha messo in evidenza una riduzione del 19% (hazard ratio [HR] = 0,81, 95% IC 0,66; 1,00 valore di p 0,0446) del rischio di recidiva o decesso nelle pazienti randomizzate al trattamento con Perjeta rispetto alle pazienti randomizzate al trattamento con placebo.

Dopo un follow-up mediano di 101,2 mesi (8,4 anni), alla terza analisi ad interim della OS, il numero di decessi nelle pazienti randomizzate al trattamento con Perjeta è stato di 168 decessi [7,0%] rispetto ai 202 decessi [8,4%] nelle pazienti randomizzate al trattamento con placebo; HR=0,83, 95% IC [0,68; 1,02].

I risultati di efficacia emersi dallo studio APHINITY sono riassunti nella Tabella 5 e nella Figura 3.

Tabella 5 Efficacia complessiva: popolazione ITT.

	Perjeta + trastuzumab + chemioterapia N=2.400	Placebo + trastuzumab + chemioterapia N=2.404
Endpoint primario		
Sopravvivenza libera da malattia invasiva(IDFS)*		
Numero (%) di pazienti con evento	171 (7,1%)	210 (8,7%)
HR [IC al 95%]	0,81 [0,66; 1,00]	
Valore di p (test log-rank, stratificato ¹)	0,0446	
Tasso di pazienti libere da eventi a 3 anni ² [IC al 95%]	94,1 [93,1 ; 95,0]	93,2 [92,2; 94,3]
Endpoint secondari¹		
IDFS compreso secondo tumore primitivo non mammario*		
Numero (%) di pazienti con evento	189 (7,9%)	230 (9,6%)
HR [IC al 95%]	0,82 [0,68; 0,99]	
Valore di p (test log-rank, stratificato ¹)	0,0430	
Tasso di pazienti libere da eventi a 3 anni ² [IC al 95%]	93,5 [92,5; 94,5]	92,5 [91,4; 93,6]
Sopravvivenza libera da malattia (DFS)*		
Numero (%) di pazienti con evento	192 (8,0%)	236 (9,8%)
HR [IC al 95%]	0,81 [0,67; 0,98]	
Valore di p (test log-rank, stratificato ¹)	0,0327	
Tasso di pazienti libere da eventi a 3 anni ² [IC al 95%]	93,4 [92,4; 94,4]	92,3 [91,2; 93,4]
Sopravvivenza globale (OS)**		
Numero (%) di pazienti con evento	168 (7,0%)	202 (8,4%)
HR [IC al 95%]	0,83 [0,68; 1,02]	

Legenda delle abbreviazioni (Tabella 5): HR: Hazard Ratio; IC: intervallo di confidenza.

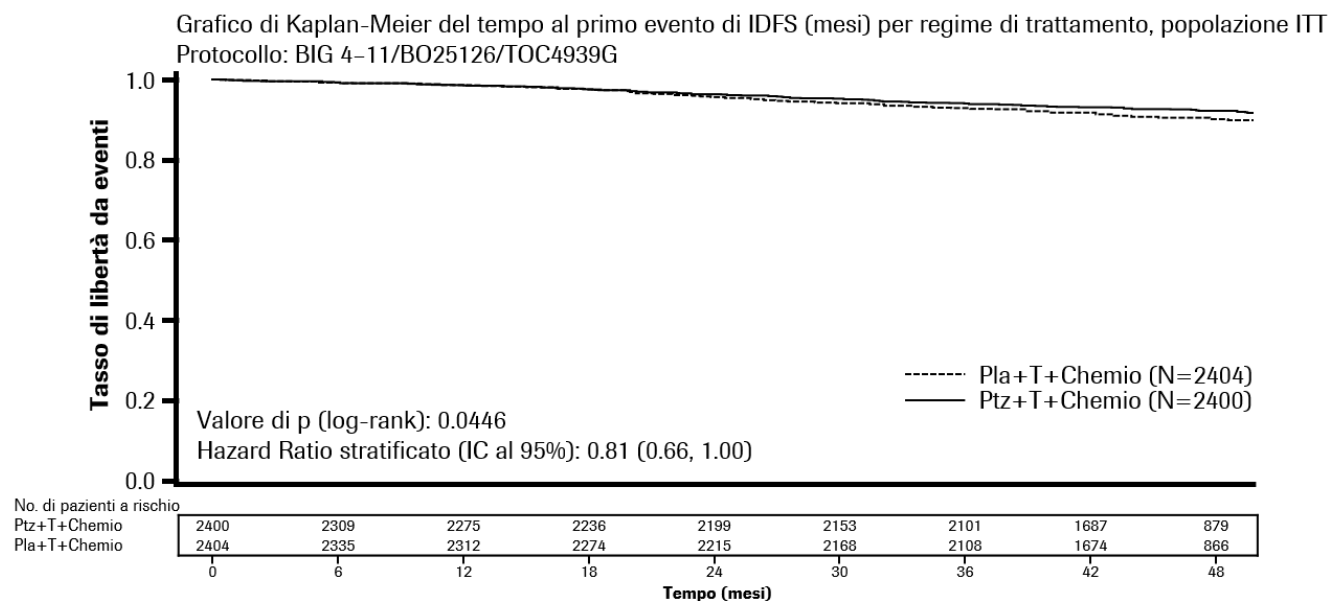
* Analisi primaria della sopravvivenza libera da malattia invasiva, data di cutoff 19 dicembre 2016.

** Dati della terza analisi ad interim della sopravvivenza globale, data di cutoff 10 gennaio 2022.

1. Tutte le analisi sono state stratificate per stato linfonodale, versione del protocollo, stato dei recettori ormonali da valutazione centralizzata e regime chemioterapico adiuvante.

2. Tasso di pazienti libere da eventi a 3 anni ricavato da stime di Kaplan-Meier.

Figura 3 Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da malattia invasiva



IC = intervallo di confidenza; IDFS = sopravvivenza libera da malattia invasiva; Pla = placebo; Ptz = pertuzumab (Perjeta); T = trastuzumab.

La stima della IDFS a 4 anni si è attestata al 92,3% nel gruppo trattato con Perjeta rispetto al 90,6% nel gruppo trattato con placebo. Al momento della stima il follow-up mediano era pari a 45,4 mesi.

Risultati relativi all'analisi per sottogruppo

Al momento dell'analisi primaria i benefici ottenuti con Perjeta sono apparsi più evidenti per le pazienti appartenenti a specifici gruppi ad alto rischio, in particolare in donne con malattia linfonodo-positiva oppure donne con malattia negativa per i recettori ormonali (vedere Tabella 6).

Table 6 Efficacia osservata nei sottogruppi per stato nodale e stato dei recettori ormonali¹

Popolazione	Numero di eventi IDFS /Totale N (%)		Unstratified HR (95% CI)
	Perjeta + trastuzumab + chemioterapia	Placebo + trastuzumab + chemioterapia	
Stato nodale			
Positivo	139/1503 (9,2%)	181/1502 (12,1%)	0,77 (0,62; 0,96)
Negativo	32/897 (3,6%)	29/902 (3,2%)	1.13 (0,68; 1,86)
Stato recettori ormonali			
Negativo	71/864 (8,2%)	91/858 (10,6%)	0,76 (0,56; 1,04)
Positivo	100/1536 (6,5%)	119/1546 (7,7%)	0,86 (0,66; 1,13)

¹ Analisi di sottogruppi prespecificati senza aggiustamenti per confronti multipli, i risultati sono considerati quindi descrittivi.

Nel sottogruppo con malattia linfonodo-positiva, per le pazienti trattate rispettivamente con Perjeta e con placebo, i tassi di IDFS stimati sono risultati pari al 92,0% rispetto al 90,2% a 3 anni e pari all'89,9% rispetto all'86,7% a 4 anni. Nel sottogruppo con malattia linfonodo-negativa, per le pazienti trattate rispettivamente con Perjeta e con placebo, i tassi di IDFS stimati sono risultati pari al 97,5% rispetto al 98,4% a 3 anni e pari al 96,2% rispetto al 96,7% a 4 anni. Nel sottogruppo con malattia negativa per i recettori ormonali, per le pazienti trattate rispettivamente con Perjeta e con placebo, i tassi di IDFS stimati sono risultati pari al 92,8% rispetto al 91,2% a 3 anni e pari al 91,0% rispetto all'88,7% a 4 anni. Nel sottogruppo con malattia positiva per i recettori ormonali, per le pazienti trattate rispettivamente con Perjeta e con placebo, i tassi di IDFS stimati sono risultati pari al 94,8% rispetto al 94,4% a 3 anni e pari al 93,0% rispetto al 91,6% a 4 anni.

Esiti riferiti dai pazienti (PRO)

Gli endpoint secondari comprendevano la valutazione dello stato di salute globale, della funzionalità fisica e dello svolgimento delle attività della vita quotidiana, e dei sintomi del trattamento riferiti dal paziente attraverso la compilazione dei questionari sulla qualità di vita QLQ-C30 e QLQ-BR23 elaborati dall'EORTC. Nelle analisi degli esiti riferiti dai pazienti una differenza di 10 punti è stata considerata clinicamente rilevante.

In entrambi i bracci di trattamento i punteggi ottenuti dai pazienti relativamente alla funzionalità fisica, allo stato di salute globale e ai sintomi di diarrea hanno mostrato una variazione clinicamente significativa durante la fase di chemioterapia. La riduzione media dal basale a quel momento per la funzionalità fisica è stata pari a -10,7 (IC al 95%: -11,4; -10,0) nel braccio trattato con Perjeta e pari a -10,6 (IC al 95%: -11,4; -9,9) nel gruppo trattato con placebo, mentre per lo stato di salute globale è risultata pari a -11,2 (IC al 95%: -12,2; -10,2) nel braccio trattato con Perjeta e a -10,2 (IC al 95%: -11,1; -9,2) nel braccio trattato con placebo. La variazione relativa ai sintomi di diarrea ha registrato un aumento a +22,3 (IC al 95%: 21,0; 23,6) nel braccio trattato con Perjeta rispetto a +9,2 (IC al 95%: 8,2; 10,2) nel braccio trattato con placebo.

Dopo il termine della chemioterapia e durante il solo trattamento a bersaglio molecolare, in entrambi i bracci, i punteggi relativi alla funzionalità fisica e allo stato di salute globale sono tornati ai livelli basali. I sintomi di diarrea sono tornati al quadro basale dopo la terapia anti-HER2 nel braccio trattato con Perjeta. Nel complesso l'aggiunta di Perjeta a trastuzumab + chemioterapia non ha influito sullo svolgimento delle attività della vita quotidiana delle pazienti nel corso dello studio.

Immunogenicità

I pazienti nello studio CLEOPATRA sono stati valutati in diversi momenti per individuare la presenza di anticorpi anti-farmaco (ADA) diretti contro Perjeta. Il 3,3% (13 pazienti su 389) dei pazienti trattati con Perjeta e il 6,7% (25 pazienti su 372) di quelli trattati con placebo sono risultati positivi agli ADA. Nello studio BERENICE, il 4,1% dei pazienti trattati con Perjeta, ovvero 16 pazienti su 392, è risultato positivo agli ADA. Nessuno di questi pazienti ha manifestato reazioni anafilattiche o di ipersensibilità chiaramente associate allo sviluppo di ADA.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha revocato l'obbligo di presentare i risultati di studi condotti con Perjeta in tutti i sottogruppi nella popolazione pediatrica con carcinoma mammario (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso in pazienti pediatrici).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

È stata condotta un'analisi farmacocinetica di popolazione con i dati di 481 pazienti di diversi studi clinici (fase I, II e III) affetti da varie neoplasie maligne avanzate che sono stati trattati con Perjeta in monoterapia o in associazione con dosi di pertuzumab comprese tra 2 e 25 mg/kg somministrate ogni 3 settimane tramite infusioni endovenose di 30-60 minuti.

Assorbimento

Perjeta è somministrato mediante infusione endovenosa.

Distribuzione

Tra tutti gli studi clinici il volume di distribuzione del compartimento centrale (Vc) e periferico (Vp) nel paziente tipico è stato rispettivamente di 3,11 e 2,46 litri.

Biotrasformazione

Il metabolismo di pertuzumab non è stato studiato direttamente. Gli anticorpi sono eliminati principalmente mediante il catabolismo.

Eliminazione

La clearance (CL) mediana di pertuzumab era di 0,235 litri/giorno e l'emivita mediana era di 18 giorni.

Linearità/non linearità

Pertuzumab ha mostrato una farmacocinetica lineare all'interno dell'intervallo di dosi raccomandato.

Pazienti anziani

I risultati di un'analisi farmacocinetica di popolazione non hanno mostrato differenze significative nella farmacocinetica di pertuzumab tra i pazienti di età <65 anni (n=306) e i pazienti di età ≥ 65 anni (n=175).

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi clinici specifici con Perjeta in pazienti con compromissione renale. Sulla base dei risultati dell'analisi farmacocinetica di popolazione, l'esposizione a pertuzumab dei pazienti con compromissione renale da lieve (clearance della creatinina [CLcr] da 60 a 90 ml/min, N=200) a moderata (CLcr da 30 a 60 ml/min, N=71) era simile a quella dei pazienti con funzionalità renale nella norma (CLcr maggiore di 90 ml/min, N=200). Non è stata osservata nessuna correlazione tra la CLcr e l'esposizione a pertuzumab oltre l'intervallo della CLcr (da 27 a 244 ml/min).

Altre popolazioni speciali

L'analisi farmacocinetica di popolazione ha suggerito l'assenza di differenze farmacocinetiche basate su età, sesso ed etnia (giapponesi o non giapponesi). L'albumina basale e la massa corporea magra erano le covariate più significative a influenzare la CL. La CL è diminuita nei pazienti con concentrazioni basali di albumina più elevate ed è aumentata nei pazienti con una maggiore massa corporea magra. Tuttavia, le analisi di sensibilità eseguite con la dose e lo schema di somministrazione raccomandati di Perjeta hanno mostrato che a valori estremi di queste due covariate, non vi era impatto significativo sulla capacità di conseguire le concentrazioni target allo stato stazionario individuate nei modelli preclinici di xenotrapianto di tumore. Pertanto, non è necessario aggiustare il dosaggio di pertuzumab in base a queste covariate.

I risultati farmacocinetici (PK) di pertuzumab negli studi NEOSPHERE e APHINITY si sono dimostrati in linea con le previsioni del precedente modello di PK di popolazione. Per quanto riguarda la farmacocinetica di pertuzumab, non sono state riscontrate differenze nei pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale rispetto ai pazienti con carcinoma mammario metastatico.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi specifici sugli animali per valutare l'effetto di pertuzumab sulla fertilità. Dagli studi di tossicità a dose ripetuta condotti nelle scimmie cynomolgus non è possibile trarre nessuna conclusione definitiva degli effetti avversi sugli organi riproduttivi maschili.

Sono stati condotti studi di tossicologia riproduttiva in scimmie cynomolgus gravide (dal 19 fino al 50 giorno di gestazione [GG]) a dosi iniziali di 30-150 mg/kg seguite da dosi bisettimanali di 10-100 mg/kg. Questi livelli di dose hanno determinato un'esposizione clinicamente rilevante da 2,5 a 20 volte maggiore rispetto alla dose umana raccomandata, sulla base della C_{max} . La somministrazione endovenosa di pertuzumab dal 19 fino al 50 giorno di gestazione (GG) (periodo di organogenesi) era embriotossica con un aumento dose-dipendente di decessi embrio-fetali dal 25 al 70 GG. Le incidenze di mortalità embrio-fetale sono state del 33, 50 e 85% per le scimmie gravide trattate con dosi bisettimanali di pertuzumab rispettivamente di 10, 30 e 100 mg/kg (da 2,5 a 20 volte superiore alla dose umana raccomandata, in base alla C_{max}). Al momento del taglio Cesareo avvenuto al 100 GG in tutti i gruppi trattati con pertuzumab sono stati rilevati oligoidramnios, riduzione del peso polmonare e renale relativo ed ipoplasia renale evidenziabile microscopicamente in linea con un ritardo dello sviluppo renale. Inoltre, in linea con la riduzione dello sviluppo fetale, secondaria all'oligoidramnios sono stati anche rilevati: ipoplasia polmonare (1 di 6 nel gruppo 30 mg/kg e 1 di 2 nel gruppo 100 mg/kg), difetti del setto ventricolare (1 di 6 nel gruppo 30 mg/kg), assottigliamento della parete ventricolare (1 di 2 nel gruppo 100 mg/kg) e difetti scheletrici minori (esterni - 3 di 6 nel gruppo 30 mg/kg). L'esposizione a pertuzumab è stata riscontrata nella prole di tutti i gruppi trattati a livelli compresi tra il 29 e il 40% dei livelli sierici materni al 100 GG.

Nelle scimmie cynomolgus, la somministrazione settimanale di pertuzumab per via e.v. a dosi fino a 150 mg/kg/dose è stata generalmente ben tollerata. Con dosi di 15 mg/kg e superiori, è stata osservata diarrea lieve intermittente, associata al trattamento. In un sottogruppo di scimmie, la somministrazione cronica (da 7 a 26 dosi settimanali) ha determinato gravi episodi di diarrea secretoria. La diarrea è stata gestita (ad eccezione dell'eutanasia di un animale, 50 mg/kg/dose) con trattamenti di supporto, tra cui idratazione per via endovenosa.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido acetico glaciale
L-istidina
Saccarosio
Polisorbato 20
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non usare soluzioni di glucosio (5%) per diluire Perjeta perché il farmaco è chimicamente e fisicamente instabile in queste soluzioni.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto:

2 anni

Soluzione diluita:

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore alla temperatura di 30°C e fino a 30 giorni a 2-8°C protetto dalla luce.

Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso prima della somministrazione sono di responsabilità dell'utilizzatore e non devono normalmente superare le 24 ore a 2-8°C, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Conservare il flaconcino nell'astuccio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino (di vetro di tipo I), con tappo (in gomma butilica) contenente 14 ml di soluzione.

Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Perjeta non contiene nessun conservante antimicrobico. Pertanto, occorre prestare attenzione al fine di assicurare la sterilità della soluzione infusionale preparata che deve essere predisposta da un operatore sanitario.

Perjeta è monouso.

Il flaconcino non deve essere agitato. 14 ml di Perjeta concentrato devono essere prelevati dal flaconcino utilizzando un ago e una siringa sterili e diluiti nella sacca di infusione da 250 ml in PVC o polietilene non PVC, contenente cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) soluzione per infusione. Dopo la diluizione, un ml di soluzione deve contenere circa 3,02 mg di pertuzumab (840 mg/278 ml) per la dose iniziale dove sono richiesti due flaconcini e circa 1,59 mg di pertuzumab (420 mg/264 ml) per la dose di mantenimento dove è richiesto un flaconcino.

La sacca deve essere capovolta con delicatezza per miscelare la soluzione evitando la formazione di schiuma.

I medicinali per infusione parenterale devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per escludere la presenza di particelle e di cambiamento del colore. Se si nota la presenza di particelle o il cambiamento del colore, la soluzione non deve essere utilizzata. Si deve somministrare l'infusione immediatamente dopo averla preparata (vedere paragrafo 6.3).

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Perjeta è compatibile con sacche in polivinilcloruro (PVC) o in poliolefine non PVC, polietilene compreso.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/813/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 4 marzo 2013
Data del rinnovo più recente: 8 dicembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
 PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE
 ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO
 SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Lonza Manufacturing LLC
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA 95688
USA

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Whylen
Germany

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2010/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): In modo da fornire dati di efficacia a lungo termine in termini di DFS e OS, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati dello studio BO25126 (APHINITY), uno studio randomizzato multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, tra chemioterapia più trastuzumab più placebo rispetto a chemioterapia più trastuzumab più pertuzumab come terapia adiuvante in pazienti con carcinoma mammario primario operabile HER2-positivo	Novembre 2025

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO DI CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Perjeta 420 mg concentrato per soluzione per infusione.
pertuzumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino da 14 ml contiene 420 mg di pertuzumab ad una concentrazione di 30 mg/ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido acetico glaciale, L-istidina, saccarosio e polisorbato 20.
Acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
420 mg/14 ml
1 x 14 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo diluizione
Non agitare
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Conservare il flaconcino nell'astuccio di cartone per proteggerlo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/813/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Perjeta 420 mg concentrato per soluzione per infusione.
pertuzumab
IV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo diluizione

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

420 mg/14 ml

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Perjeta 420 mg concentrato per soluzione per infusione pertuzumab

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale poiché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Perjeta e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Perjeta
3. Come viene somministrato Perjeta
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Perjeta
6. Contenuto della confezione e altre informazioni.

1. Che cos'è Perjeta e a cosa serve

Perjeta contiene il principio attivo pertuzumab ed è usato nel trattamento di pazienti adulti che hanno un tumore alla mammella quando:

- Il tumore alla mammella è stato identificato come “HER-2 positivo” il medico la sottoporrà ad un'analisi per determinare questo aspetto.
- Il tumore si è diffuso ad altre parti del corpo quali polmoni o fegato (metastatizzato) e non è stato trattato in precedenza con farmaci antitumorali (chemioterapia) o altri medicinali concepiti per legarsi a HER2, oppure il tumore è ricomparso nella mammella dopo il trattamento precedente.
- Il tumore non si è diffuso ad altre parti del corpo e il trattamento verrà somministrato prima dell'intervento chirurgico (il trattamento che precede l'intervento chirurgico prende il nome di terapia neoadiuvante).
- Il tumore non si è diffuso ad altre parti del corpo e il trattamento verrà somministrato dopo l'intervento chirurgico (il trattamento che segue l'intervento chirurgico prende il nome di terapia adiuvante).

Oltre a Perjeta, le saranno anche somministrati dei medicinali chemioterapici. Le informazioni su questi medicinali sono descritte in fogli illustrativi separati. Chieda al medico o all'infermiere di fornirle informazioni su questi altri medicinali.

Come agisce Perjeta

Perjeta è un tipo di medicinale chiamato “anticorpo monoclonale” che si lega a bersagli specifici nell'organismo e sulle cellule tumorali.

Perjeta riconosce e si lega a un bersaglio chiamato “recettore del fattore di crescita epiteliale umano 2” (HER2). L'HER2 è presente in grandi quantità sulla superficie di alcune cellule tumorali e ne stimola la crescita. Quando Perjeta si lega alle cellule tumorali con HER2, può rallentarne o arrestarne la crescita oppure può ucciderle.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Perjeta

Perjeta non deve esserle somministrato

- se è allergico al pertuzumab o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se ha dubbi, consulti il medico o l'infermiere prima che le venga somministrato Perjeta.

Avvertenze e precauzioni

Il trattamento con Perjeta può avere effetti sul cuore. Prima che le venga somministrato Perjeta si rivolga al medico o all'infermiere:

- Se ha avuto problemi al cuore in passato (ad esempio insufficienza cardiaca, trattamento di gravi anomalie del battito cardiaco, pressione alta non controllata, attacco cardiaco recente). La funzionalità cardiaca verrà valutata prima e durante il trattamento con Perjeta e il medico la sottoporrà ad alcuni esami per verificare se il cuore funziona correttamente;
- se ha avuto problemi al cuore in passato durante il trattamento precedente con trastuzumab;
- se in passato le è stato somministrato un medicinale chemioterapico della classe delle antracicline, ad esempio doxorubicina o epirubicina; questi medicinali possono danneggiare il muscolo cardiaco e aumentare il rischio di problemi al cuore con Perjeta.

Se una qualsiasi di queste condizioni la riguarda, (o se ha dei dubbi), ne parli con il medico o l'infermiere prima che le venga somministrato Perjeta. Per maggiori dettagli sui segni di problemi cardiaci a cui prestare attenzione, vedere paragrafo 4 “Effetti indesiderati gravi”.

Reazioni all'infusione

Possono verificarsi reazioni all'infusione, reazioni allergiche o anafilattiche (reazione allergica più severa). Il medico o l'infermiere verificherà l'insorgenza di effetti indesiderati durante l'infusione e nei 30-60 minuti successivi. Se manifesta qualsiasi reazione grave il medico può interrompere il suo trattamento con Perjeta. Molto raramente, i pazienti sono morti a causa di reazioni anafilattiche durante l'infusione con Perjeta. Vedere paragrafo 4 “Effetti indesiderati gravi” per ulteriori informazioni sulle reazioni all'infusione da controllare durante e dopo l'infusione.

Neutropenia febbrile (bassi livelli di globuli bianchi con febbre)

La somministrazione di Perjeta insieme ad altri trattamenti antitumorali (trastuzumab e chemioterapia) può causare una diminuzione del numero di globuli bianchi e sviluppare febbre (aumento della temperatura corporea). Se ha un'infezione del tratto digerente (es. infiammazione alla bocca o diarrea) può essere maggiormente soggetto allo sviluppo di questo effetto indesiderato.

Diarrea

Il trattamento con Perjeta può causare diarrea severa. I pazienti di età superiore ai 65 anni presentano un rischio maggiore di diarrea rispetto ai pazienti di età inferiore ai 65 anni. La diarrea è una condizione in cui il corpo produce feci più acquose del normale. In caso di diarrea severa mentre riceve il trattamento antitumorale, il medico può farle iniziare un trattamento antidiarroico e può interrompere il trattamento con Perjeta fino a quando la diarrea sarà sotto controllo.

Uso nei bambini e negli adolescenti

Perjeta non deve essere somministrato a pazienti di età inferiore ai 18 anni perché non sono disponibili informazioni sulla sua efficacia in questa fascia d'età.

Uso negli anziani

Rispetto ai pazienti di età inferiore ai 65 anni, i pazienti di età superiore ai 65 anni trattati con Perjeta hanno maggiori probabilità di manifestare effetti indesiderati quali riduzione dell'appetito, diminuzione del numero di globuli rossi, perdita di peso, sensazione di stanchezza, perdita o alterazione del gusto, sensazione di debolezza, intorpidimento, formicolio o pizzicore principalmente ai piedi e alle gambe e diarrea.

Altri medicinali e Perjeta

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Prima di iniziare il trattamento, deve riferire al medico o all'infermiere se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno. Il medico o l'infermiere la informerà dei benefici e dei rischi, per lei e il bambino, legati al trattamento con Perjeta durante la gravidanza.

- Informi immediatamente il medico se dovesse iniziare una gravidanza durante il trattamento con Perjeta o nei 6 mesi successivi all'interruzione del trattamento.
- Chieda al medico se può allattare al seno durante o dopo il trattamento con Perjeta.

Perjeta può causare danni al feto. Lei deve usare metodi anticoncezionali efficaci durante il trattamento con Perjeta e nei 6 mesi successivi all'interruzione del trattamento. Chieda consiglio al medico per il metodo anticoncezionale migliore per lei.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Perjeta può avere lievi effetti sulla sua capacità di guidare o di usare macchinari. Tuttavia, se manifesta capogiri, qualsiasi reazione all'infusione, reazioni allergiche o anafilattiche, aspetti finché non si sono completamente risolte prima di guidare o di usare macchinari.

Sodio

Perjeta contiene meno di 1 mmol di sodio per dose, cioè è essenzialmente senza sodio.

3. Come viene somministrato Perjeta

Somministrazione del medicinale

Perjeta le sarà somministrato da un medico o da un infermiere presso un ospedale o una clinica.

- Il medicinale viene somministrato con una flebo in una vena (infusione endovenosa) una volta ogni tre settimane.
- La quantità di medicinale somministrata e la durata dell'infusione saranno diverse per la prima dose e per le dosi successive.
- Il numero di infusioni che le saranno somministrate dipende dalla risposta al trattamento e dall'eventuale somministrazione di un trattamento prima dell'intervento chirurgico (terapia neoadiuvante) o dopo l'intervento chirurgico (terapia adiuvante) oppure a causa della diffusione della malattia.
- Perjeta è somministrato insieme ad altri trattamenti antitumorali (trastuzumab e chemioterapia).

Per la prima infusione:

- Le saranno somministrati 840 mg di Perjeta nell'arco di 60 minuti. Il medico o l'infermiere verificherà l'insorgenza di effetti indesiderati durante l'infusione e nei 60 minuti successivi;
- Le saranno somministrati anche trastuzumab e chemioterapia.

Per tutte le infusioni successive, se la prima infusione è stata ben tollerata:

- Le saranno somministrati 420 mg di Perjeta nell'arco di 30-60 minuti. Il medico o l'infermiere verificherà l'insorgenza di effetti indesiderati durante l'infusione e nei 30-60 minuti successivi.
- Le saranno somministrati anche trastuzumab e chemioterapia.

Per ulteriori informazioni sulla somministrazione di trastuzumab e chemioterapia (che possono altresì causare effetti indesiderati), legga il foglio illustrativo di questi medicinali. Se ha qualsiasi dubbio su questi medicinali, si rivolga al medico o all'infermiere.

Se dimentica di prendere Perjeta

Se dimentica o salta un appuntamento per la somministrazione di Perjeta, prenda un altro appuntamento non appena possibile. Se sono trascorse 6 settimane o più dall'ultima visita, le verrà somministrata una dose più elevata di Perjeta pari a 840 mg.

Se interrompe il trattamento con Perjeta

Non interrompa l'assunzione del medicinale senza averne prima parlato con il medico. È importante che le vengano somministrate tutte le infusioni che le sono state prescritte.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Se nota la comparsa di uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati, informi immediatamente il medico o l'infermiere.

- Diarrea molto grave o persistente (7 o più scariche al giorno).
- Una diminuzione del numero o una bassa quantità di globuli bianchi (mostrati in un esame del sangue), con o senza febbre, che può aumentare il rischio di un'infezione.
- Reazioni all'infusione con sintomi che possono essere sia lievi che più gravi, e che possono comprendere sensazione di malessere (nausea), febbre, brividi, sensazione di stanchezza, mal di testa, perdita di appetito, dolore articolare e muscolare, vampate di calore.
- Reazioni allergiche e anafilattiche (reazioni allergiche più gravi), con sintomi che possono comprendere gonfiore del viso e della gola con difficoltà a respirare. Molto raramente, i pazienti sono morti a causa di reazioni anafilattiche durante l'infusione con Perjeta.
- Problemi al cuore (insufficienza cardiaca) con sintomi che possono comprendere tosse, affanno e edema (ritenzione idrica) delle gambe o delle braccia.
- Sindrome da lisi tumorale (una condizione che può verificarsi quando vi è una veloce morte delle cellule tumorali, che causa un'alterazione dei livelli ematici di minerali e metaboliti riscontrata mediante esame del sangue). I sintomi possono includere problemi renali (debolezza, respiro affannoso, stanchezza e confusione), problemi cardiaci (fluttuazioni cardiache con aumento o diminuzione del battito cardiaco), crisi convulsive, vomito o diarrea e formicolio della bocca, delle mani o dei piedi.

Se nota la comparsa di uno dei suddetti effetti indesiderati, informi immediatamente il medico o l'infermiere.

Altri effetti indesiderati includono:

Molto comuni (interessano più di 1 paziente su 10):

- Diarrea
- Perdita di capelli
- Sensazione di star male o star male
- Sensazione di stanchezza
- Eruzione cutanea
- Infiammazione del tratto digerente (infiammazione alla bocca)
- Diminuzione del numero di globuli rossi, rilevabile con un esame del sangue

- Dolore articolare o muscolare, debolezza muscolare
- Stitichezza
- Riduzione dell'appetito
- Perdita o alterazione del gusto
- Febbre
- Gonfiore alle caviglie o ad altre parti del corpo, dovuto a un'eccessiva quantità d'acqua trattenuta nell'organismo
- Difficoltà a dormire
- Vampate di calore
- Sensazione di debolezza, intorpidimento, formicolio o pizzicore prevalentemente ai piedi e alle gambe
- Epistassi
- Tosse
- Bruciori di stomaco
- Pelle secca, prurito o eruzione simile all'acne
- Problemi alle unghie
- Mal di gola, arrossamento del naso, dolore o ipersecrezione nasale, sintomi simil-influenzali e febbre
- Aumento della lacrimazione
- Febbre associata a livelli pericolosamente bassi di neutrofili (un tipo di globuli bianchi)
- Dolore corporeo, alle braccia, alle gambe e allo stomaco
- Fiato corto
- Capogiro

Comuni (interessano fino a 1 persona su 10):

- Sensazione di intorpidimento, pizzicore o formicolio ai piedi o alle mani; dolore acuto, lancinante o pulsante oppure associato a sensazione di gelo/calore; sensazione di dolore arrecata da qualcosa che non dovrebbe essere doloroso, come un lieve tocco; ridotta capacità di percepire cambiamenti di temperatura (caldo o freddo); perdita di equilibrio o coordinazione
- Infiammazione del letto ungueale nel punto in cui l'unghia e la pelle si incontrano
- Infezione dell'orecchio, del naso o della gola
- Condizione associata a compromissione della funzione del ventricolo sinistro del cuore, con o senza sintomi.

Non comuni (si manifestano in meno di 1 persona su 100):

- Sintomi al torace, come tosse secca o affanno (possibili segni di malattia polmonare interstiziale, una condizione di danno ai tessuti intorno agli alveoli polmonari).
- Liquido attorno ai polmoni, che causa difficoltà a respirare.

Se dopo l'interruzione della terapia con Perjeta manifesta uno qualsiasi dei suddetti sintomi, consulti subito il medico e lo metta al corrente di essere stato precedentemente trattato con Perjeta.

Alcuni degli effetti indesiderati manifestati possono essere dovuti al tumore alla mammella. Se Perjeta le viene somministrato in concomitanza a trastuzumab e chemioterapia, alcuni effetti indesiderati possono essere riconducibili anche a questi altri medicinali.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Perjeta

Perjeta sarà conservato dagli operatori sanitari presso l'ospedale o la clinica. Le informazioni per la conservazione sono le seguenti:

- Tenere il medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usare il medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.
- Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
- Non congelare.
- Conservare il flaconcino nell'astuccio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
- Non usare il medicinale se si nota la presenza di particelle nel liquido o se il colore è cambiato (vedere paragrafo 6).
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Perjeta

- Il principio attivo è pertuzumab. Ogni flaconcino contiene complessivamente 420 mg di pertuzumab ad una concentrazione di 30 mg/ml.
- Gli altri componenti sono acido acetico glaciale, L-istidina, saccarosio, polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell’aspetto di Perjeta e contenuto della confezione

Perjeta è un concentrato per soluzione per infusione. È un liquido da limpido a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro. È fornito in un flaconcino di vetro contenente 14 ml di concentrato.

Ogni confezione contiene un flaconcino.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

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

Produttore

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche

Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato a.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu>.