

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Poherdy 420 mg concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni 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.

Eccipienti con effetti noti

Ogni mL di soluzione contiene 30 mg di sorbitolo. Ogni flaconcino contiene 420 mg di sorbitolo. Ogni mL di soluzione contiene 0,20 mg di polisorbato 20. Ogni flaconcino contiene 2,8 mg di polisorbato 20.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Liquido da limpido a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro con pH di 5,7 – 6,3 e osmolalità di 180 – 240 mOsmol/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Carcinoma mammario in fase iniziale

Poherdy 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

Poherdy 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 Poherdy deve essere iniziato solo sotto la supervisione di un medico esperto nella somministrazione di farmaci antitumorali. Poherdy 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 Poherdy devono presentare uno stato di tumore HER2 positivo, definito da un punteggio all'immunoistochimica (IHC) di 3+ e/o un rapporto ≥ 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 Poherdy 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).

Poherdy e trastuzumab devono essere somministrati in sequenza e non miscelati nella stessa sacca infusoriale. Poherdy e trastuzumab possono essere somministrati in qualsiasi ordine. Quando trastuzumab è somministrato con Poherdy, 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 Poherdy e trastuzumab.

Per quanto riguarda il docetaxel da somministrare in combinazione con Poherdy, 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 Poherdy 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, Poherdy e trastuzumab devono essere somministrati dopo il completamento dell'intero regime a base di antracicline (vedere paragrafo 4.4).

Carcinoma mammario metastatico

Poherdy deve essere somministrato in combinazione con trastuzumab e docetaxel. Il trattamento con Poherdy 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, Poherdy 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, Poherdy 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 Poherdy 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	Poherdy	trastuzumab	
		Endovenoso (EV)	Sottocutaneo (SC)
< 6 settimane	La dose di 420 mg di Poherdy 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 600 mg 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 Poherdy 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 Poherdy 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 Poherdy.

Disfunzione del ventricolo sinistro

Il trattamento con Poherdy e trastuzumab deve essere sospeso per almeno 3 settimane in caso di segni e sintomi suggestivi di insufficienza cardiaca congestizia. Il trattamento con Poherdy 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 Poherdy 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 Poherdy e trastuzumab può essere ripresa se la LVEF è ritornata a valori $> 45\%$ o a 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 Poherdy 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 Poherdy 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 pertuzumab 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 pertuzumab 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 pertuzumab non sono state studiate in pazienti con compromissione della funzionalità epatica. Non è possibile fornire specifiche raccomandazioni per la dose.

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Poherdy deve essere somministrato mediante infusione endovenosa. Non deve essere somministrato in push o bolo endovenoso. Per le istruzioni sulla diluizione di Poherdy 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 Poherdy o sospendere l'infusione (vedere paragrafo 4.8). L'infusione può essere ripresa una volta che i sintomi si sono placati. 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.

Poherdy è controindicato nei soggetti con intolleranza ereditaria al fruttosio (HFI). Prima di iniziare il trattamento, l'HFI deve essere esclusa tramite anamnesi o sulla base del quadro clinico (vedere paragrafo 4.4).

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 pertuzumab. L'incidenza di disfunzione sistolica ventricolare sinistra sintomatica (LVD) [insufficienza cardiaca congestizia] è risultata superiore nei pazienti trattati con pertuzumab in associazione con trastuzumab e chemioterapia rispetto a 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).

Pertuzumab 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 mg/m² di doxorubicina o equivalente.

È opportuno valutare la LVEF prima dell'inizio di pertuzumab e a intervalli regolari durante il trattamento con pertuzumab (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 pertuzumab 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 pertuzumab in associazione con un'antraciclina. Sulla base delle attività farmacologiche di farmaci diretti contro HER2 e antracicline, l'uso concomitante di pertuzumab e queste ultime può portare ad un aumento del rischio di tossicità cardiaca rispetto all'uso sequenziale.

Nell'ambito degli studi APHINTY e BERENICE l'uso sequenziale di pertuzumab (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 pertuzumab con un'antraciclina sono disponibili solo dati di sicurezza limitati. Nello studio TRYPHAENA, pertuzumab 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 mai sottoposti 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 pertuzumab (dopo chemioterapia FEC).

Reazioni all'infusione

Pertuzumab 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 pertuzumab e nei 60 minuti successivi, nonché durante le infusioni seguenti di pertuzumab e nei 30-60 minuti successivi. Se si verifica una reazione significativa all'infusione, 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 pertuzumab 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 pertuzumab 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 pertuzumab, 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 pertuzumab e nei pazienti del gruppo trattato con placebo. La più alta incidenza di

neutropenia febbrile nei pazienti trattati con pertuzumab 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

Pertuzumab può indurre diarrea severa. La diarrea è più frequente durante la somministrazione concomitante con una 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. In particolare, nei pazienti anziani e in caso di diarrea severa o prolungata, dev'essere preso in considerazione un intervento precoce con loperamide, fluidi e sostituzione di elettroliti. 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.

Eccipienti con effetti noti

Sorbitolo

Ogni mL di questo medicinale contiene 30 mg di sorbitolo (E420). I pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio (HFI) non devono assumere questo medicinale. Nei pazienti con HFI, si sviluppa un'avversione spontanea per gli alimenti contenenti fruttosio, che può essere associata all'insorgenza di sintomi (vomito, disturbi gastrointestinali, apatia, ritardo di crescita staturale e ponderale). Pertanto, prima di ricevere Potherdy, è necessario raccogliere un'anamnesi dettagliata relativa ai sintomi di HFI di ciascun paziente. In caso di somministrazione accidentale e sospetta intolleranza al fruttosio, l'infusione deve essere interrotta immediatamente, la glicemia deve essere ripristinata e la funzionalità degli organi deve essere stabilizzata mediante terapia intensiva (vedere paragrafo 4.3).

Polisorbato 20

Questo medicinale contiene 2,8 mg di polisorbato 20 in ogni fiala e 0,2 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

Contenuto di sodio

Potherdy contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente "privo di sodio".

Potherdy è tuttavia diluito in una soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%). Questo aspetto deve essere tenuto in considerazione per i pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio (vedere il paragrafo 6.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In un sottostudio dello studio registrativo 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 dei 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

Contraccezione

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

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). Poherdy 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 Poherdy 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, pertuzumab altera lievemente la capacità di guidare o di usare macchinari. Durante il trattamento con pertuzumab 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 pertuzumab è stata valutata in oltre 6.000 pazienti nell'ambito di sperimentazioni cliniche di fase I, II e III, tra cui gli studi registrativi 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 pertuzumab in associazione con altri farmaci antineoplastici. Il profilo di sicurezza di pertuzumab 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 pertuzumab 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 pertuzumab nell'ambito dei seguenti studi clinici registrativi:

- CLEOPATRA, in cui pertuzumab 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 pertuzumab 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 pertuzumab 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 pertuzumab 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, affaticamento, 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 Pertuzumab 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			

Classificazione per sistemi e organi	<u>Molto comune</u>	<u>Comune</u>	<u>Non comune</u>	<u>Raro</u>
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 e del tessuto connettivo	Mialgia Artralgia Dolore alle estremità			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Infiammazione delle mucose Edema periferico Piressia Spossatezza 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 pertuzumab pari a 24) e dal periodo di trattamento neoadiuvante degli studi NEOSPHERE (numero mediano di cicli di pertuzumab pari a 4 in tutti i bracci di trattamento) e TRYPHAENA (numero mediano di cicli di pertuzumab pari a 3-6 in tutti i bracci di trattamento) nonché dal periodo di trattamento dello studio APHINITY (numero mediano di cicli di pertuzumab 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 avverse selezionate".

† ADR riportate nel setting post-marketing.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Disfunzione del ventricolo sinistro (LVD)

Nello studio registrativo 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 pertuzumab (rispettivamente 8,6% e 6,6%). L'incidenza di LVD sintomatica è risultata a sua volta inferiore nel gruppo trattato con pertuzumab (1,8% nel gruppo trattato con placebo versus 1,5% nel gruppo trattato con pertuzumab) (vedere paragrafo 4.4).

Nello studio neoadiuvante NEOSPHERE, in cui alle pazienti sono stati somministrati 4 cicli di pertuzumab come trattamento neoadiuvante, l'incidenza di LVD (nel corso dell'intero periodo di

trattamento) è risultata superiore nel gruppo trattato con pertuzumab, trastuzumab e docetaxel (7,5%) rispetto al gruppo trattato con trastuzumab e docetaxel (1,9%). Nel gruppo trattato con pertuzumab 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 pertuzumab + trastuzumab e FEC (5-fluorouracile, epirubicina, ciclofosfamide) seguiti da pertuzumab + trastuzumab e docetaxel; del 9,3% nel gruppo trattato con pertuzumab + trastuzumab e docetaxel dopo FEC e del 6,6% nel gruppo trattato con pertuzumab 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 pertuzumab + trastuzumab e docetaxel dopo FEC (ad esclusione di un paziente che ha manifestato LVD sintomatica durante il trattamento con FEC prima di ricevere pertuzumab + trastuzumab e docetaxel) sia nel gruppo trattato con pertuzumab in associazione con TCH. Nessun paziente del gruppo trattato con pertuzumab + trastuzumab e FEC seguiti da pertuzumab + 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 pertuzumab + trastuzumab e paclitaxel, mentre nessun paziente (0%) ha manifestato LVD sintomatica nel gruppo trattato con il regime FEC seguito da pertuzumab 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 pertuzumab + trastuzumab e paclitaxel, e al 3,5% nel gruppo trattato con il regime FEC seguito da pertuzumab + 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 pertuzumab *versus* 0,4 % dei pazienti trattati con placebo). Al cut-off dei dati, il 62,5% dei pazienti trattati con pertuzumab 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 pertuzumab e nel 2,9 % dei pazienti trattati con placebo. Al momento del cutoff dei dati, il recupero della funzione cardiaca è stato osservato nell'84,4% dei pazienti trattati con pertuzumab e nell'87,0% dei pazienti trattati con placebo.

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 registrativo CLEOPATRA, la dose iniziale di pertuzumab veniva somministrata il giorno prima della somministrazione di trastuzumab e docetaxel per permettere la valutazione delle reazioni associate a pertuzumab. Nel primo giorno, in cui veniva somministrato solo pertuzumab, 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 pertuzumab; 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 pertuzumab sono state piressia, brividi, affaticamento, cefalea, astenia, ipersensibilità e vomito.

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

Negli studi condotti nel setting neoadiuvante e adjuvante, pertuzumab 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% - 25,0% dei pazienti il primo giorno della somministrazione di pertuzumab (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 pertuzumab 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 registrativo 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 pertuzumab, 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 pertuzumab 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 come secondaria alle infusioni di docetaxel.

Negli studi condotti nel setting neoadiuvante e adjuvante, gli eventi di ipersensibilità/anafilassi erano in linea con quelli osservati nello studio CLEOPATRA. Nello studio NEOSPHERE due pazienti del gruppo trattato con pertuzumab 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 pertuzumab 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 registrativo 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 pertuzumab 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 pertuzumab 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 pertuzumab (25,8%) rispetto al gruppo trattato con placebo (11,3%).

Nello studio NEOSPHERE, l'8,4% dei pazienti trattati con pertuzumab 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 pertuzumab + TCH, e nel 9,3% dei pazienti trattati in neoadiuvante con pertuzumab, 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 pertuzumab rispetto ai pazienti a cui sono stati somministrati tre cicli di pertuzumab, 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 pertuzumab, 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 pertuzumab 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 pertuzumab rispetto ai pazienti di altre razze (15,9% dei pazienti trattati con pertuzumab e 9,9% dei pazienti trattati con placebo).

Diarrea

Nello studio registrativo CLEOPATRA nel carcinoma mammario metastatico, si è manifestata diarrea nel 68,4% dei pazienti trattati con pertuzumab 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 pertuzumab 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 pertuzumab e di 8 giorni nei pazienti trattati con placebo. I casi di diarrea hanno risposto positivamente alla terapia con farmaci antidiarroeici.

Nello studio NEOSPHERE, si è manifestata diarrea nel 45,8% dei pazienti trattati in neoadiuvante con pertuzumab, 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 pertuzumab + TCH e nel 61,4% dei pazienti trattati in neoadiuvante con pertuzumab, 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 pertuzumab (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 pertuzumab 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 pertuzumab 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 mirata post chemioterapia, il 18,1% dei pazienti nel braccio di pertuzumab rispetto al 9,2% dei pazienti nel braccio placebo.

Rash

Nello studio registrativo CLEOPATRA nel carcinoma mammario metastatico, si è manifestato rash nel 51,7% dei pazienti trattati con pertuzumab 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 pertuzumab, 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 pertuzumab + TCH rispetto al 20,0% dei pazienti trattati in neoadiuvante con pertuzumab, trastuzumab e docetaxel dopo FEC. L'incidenza di rash è stata più alta nei pazienti a cui sono stati somministrati sei cicli di pertuzumab rispetto ai pazienti a cui sono stati somministrati tre cicli di pertuzumab, indipendentemente dalla chemioterapia.

Nello studio APHINITY l'evento avverso di rash si è manifestato nel 25,8% dei pazienti nel braccio trattato con pertuzumab 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 registrativo 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 pertuzumab 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 pertuzumab, 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 dell'85,3% in pazienti trattati in neoadiuvante con pertuzumab + TCH e del 77,0% in pazienti trattati in neoadiuvante con pertuzumab, 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 pertuzumab, 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.

Poherdyl è un medicinale biosimilare. Informazioni dettagliate sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea per i Medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

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 pertuzumab 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'immunohistochimica (IHC) o un rapporto di amplificazione $\geq 2,0$ all'ibridazione *in situ* (ISH).

Carcinoma mammario metastatico

Pertuzumab 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 pertuzumab 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 pertuzumab + trastuzumab + docetaxel.

Pertuzumab e trastuzumab sono stati somministrati a dosi standard ogni 3 settimane. I pazienti sono stati trattati con pertuzumab 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 pertuzumab 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	Pertuzumab + 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.

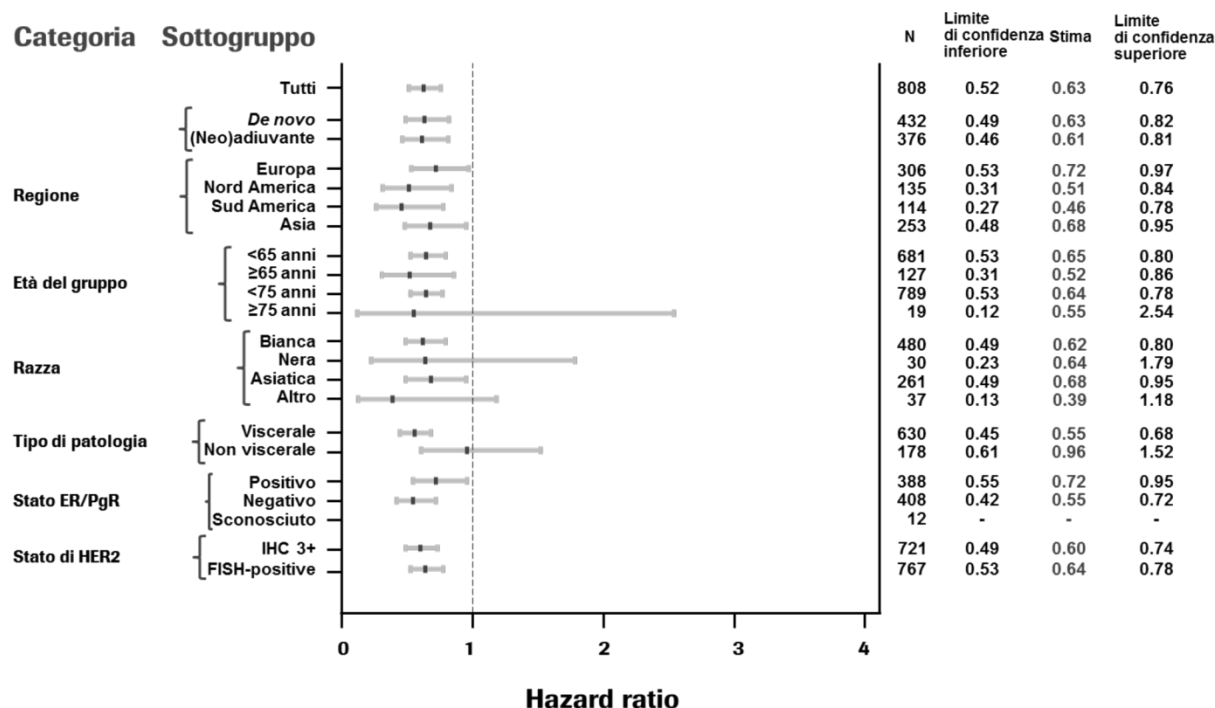
*** Pazienti con miglior risposta globale CR o PR confermata secondo i criteri RECIST.

† 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).

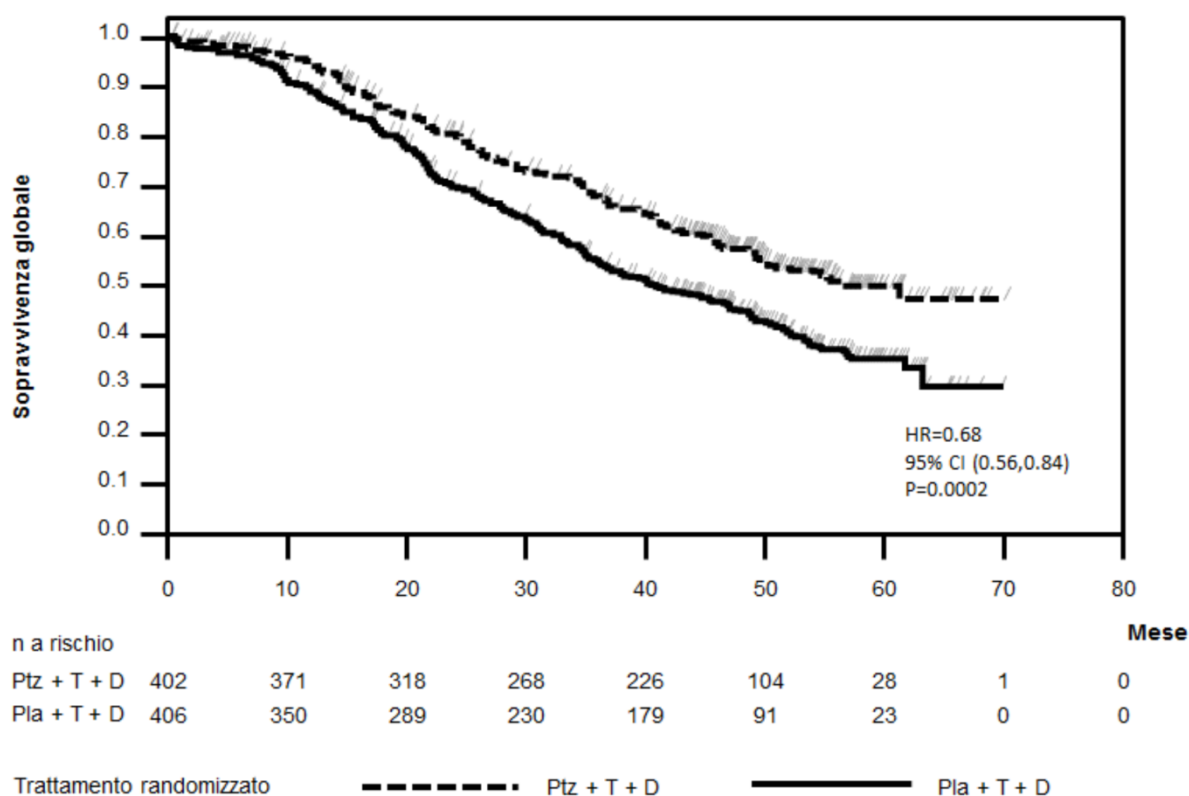
Figura 1 PFS per sottogruppo di pazienti valutata dalla commissione di revisione indipendente



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 pertuzumab). Il beneficio statisticamente significativo in termini di OS a favore del gruppo trattato con pertuzumab, 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 pertuzumab (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 pertuzumab) ha evidenziato che il beneficio statisticamente significativo in termini di OS a favore del gruppo trattato con pertuzumab 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 pertuzumab]). Le stime della sopravvivenza di riferimento a 8 anni si sono attestate al 37% nel gruppo trattato con pertuzumab 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; 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 pertuzumab 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 pertuzumab 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)

NEOSPHERE è uno studio di fase II, multicentrico, internazionale, randomizzato e controllato su pertuzumab 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 il 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
- Pertuzumab + trastuzumab e docetaxel
- Pertuzumab + trastuzumab
- Pertuzumab + 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 pertuzumab + 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 pertuzumab + 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 pertuzumab + trastuzumab e docetaxel rispetto a quelle trattate 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 pertuzumab (pertuzumab 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 pertuzumab, tuttavia il tasso di pCR è stato maggiore nei pazienti che hanno ricevuto pertuzumab 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 pertuzumab e trastuzumab
- 3 cicli di FEC in monoterapia seguiti da 3 cicli di docetaxel, con somministrazione concomitante di trastuzumab e pertuzumab
- 6 cicli di TCH in associazione con pertuzumab.

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 pertuzumab 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*)

Parametro	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
	Trastuzumab + docetaxel N=107	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel N=107	Pertuzumab + trastuzumab N=107	Pertuzumab + docetaxel N=96	Pertuzumab + trastuzumab + FEC → Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel N=73	FEC → Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel N=75	Pertuzumab + 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 pertuzumab + 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]
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 pertuzumab+ trastuzumab + docetaxel e pertuzumab+ trastuzumab sono confrontati a trastuzumab + docetaxel, mentre pertuzumab + docetaxel è confrontato a pertuzumab + 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 pertuzumab in associazione a trastuzumab e paclitaxel
- Coorte B - 4 cicli di FEC seguiti da 4 cicli di pertuzumab in associazione a trastuzumab e docetaxel.

Dopo la chirurgia, tutti i pazienti sono stati trattati con pertuzumab 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 pertuzumab 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.

Pertuzumab 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 pertuzumab 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 pertuzumab 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.

	Pertuzumab + 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%)	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.

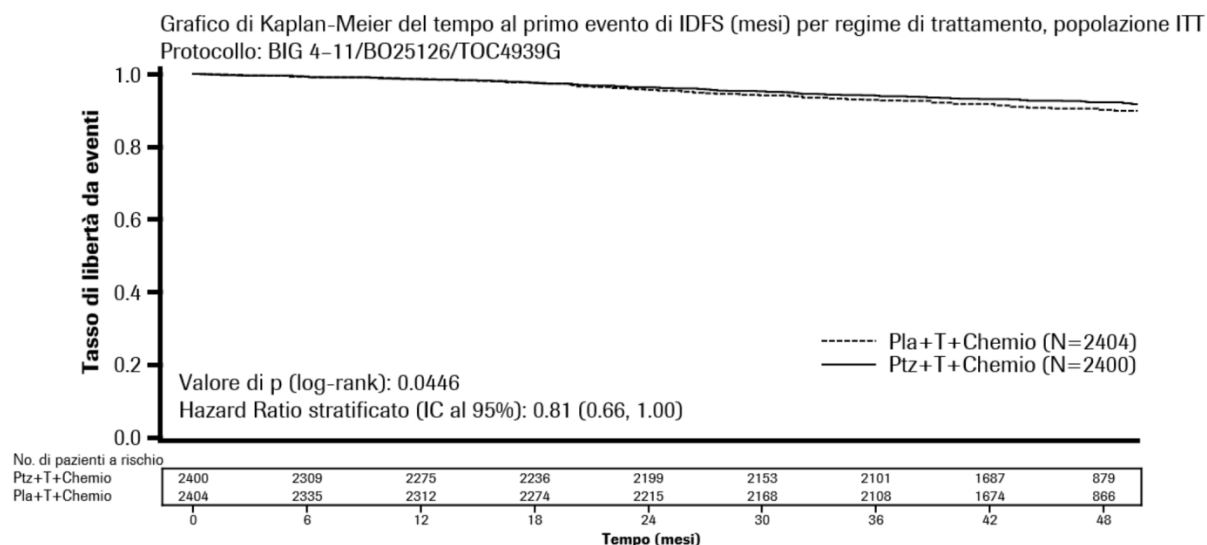
* Analisi primaria della sopravvivenza libera da malattia invasiva, data di cut-off 19 dicembre 2016.

** Dati della terza analisi ad interim della sopravvivenza globale, data di cut-off 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



IDFS = sopravvivenza senza malattia invasiva; CI = intervallo di confidenza; Pla = placebo; Ptz = pertuzumab; T = trastuzumab.

La stima della IDFS a 4 anni si è attestata al 92,3% nel gruppo trattato con pertuzumab 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 pertuzumab 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).

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

Popolazione	Numero di eventi IDFS /Totale N (%)		Unstratified HR (95% CI)
	Pertuzumab + 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 pertuzumab 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 pertuzumab 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 pertuzumab 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 pertuzumab 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 pertuzumab 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 pertuzumab 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 pertuzumab 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 pertuzumab. Nel complesso l'aggiunta di pertuzumab a trastuzumab + chemioterapia non ha influito sullo svolgimento delle attività della vita quotidiana delle pazienti nel corso dello studio.

Immunogenicità

Durante il trattamento con pertuzumab possono svilupparsi anticorpi anti-pertuzumab. Non è stata osservata alcuna correlazione apparente tra lo sviluppo di anticorpi e la risposta clinica o gli eventi avversi.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha revocato l'obbligo di presentare i risultati di studi condotti con pertuzumab 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 pertuzumab 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

Pertuzumab 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 pertuzumab 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 pertuzumab 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

L-istidina
L-istidina cloridrato monoidrato
Sorbitolo (E420)
Polisorbato 20 (E432)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non usare soluzioni di glucosio (5%) per diluire pertuzumab 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

3 anni

Soluzione diluita

Dopo la diluizione, la stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 48 ore nell'intervallo di temperatura compreso tra 2°C e 8°C seguite da 24 ore a 30°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 borosilicato di tipo I), con tappo (in gomma clorobutilica) contenente 14 mL di soluzione.

Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Pertuzumab 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.

Pertuzumab è monouso.

Il flaconcino non deve essere agitato. 14 mL di pertuzumab 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 di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) 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.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Paesi Bassi

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

EU/1/25/2008/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 aprile 2026

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://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

Shanghai Henlius Biologics Co., Ltd.
Building 1, No. 182 Wenjun Road, Distretto di Songjiang, Shanghai, Cina

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Paesi Bassi

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 le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato 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).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
ASTUCCIO DI CARTONE**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Poherdy 420 mg concentrato per soluzione per infusione
pertuzumab

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

Ogni flaconcino da 14 mL contiene 420 mg di pertuzumab ad una concentrazione di 30 mg/mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

L-istidina
L-istidina cloridrato monoidrato
Sorbitolo
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

I pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio (HFI) non devono assumere questo medicinale a causa del contenuto di sorbitolo. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

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

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Paesi Bassi

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

EU/1/25/2008/001

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

LOT

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 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

Poherdy 420 mg concentrato per soluzione per infusione
pertuzumab
EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo diluizione

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>
--

LOT

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

420 mg/14 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Poherdy 420 mg concentrato per soluzione per infusione

pertuzumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

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

1. Cos'è Poherdy e a cosa serve

Poherdy 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 medicinali 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 Poherdy, le saranno anche somministrati trastuzumab e 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 Poherdy

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

Poherdy 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 Poherdy 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 Poherdy

Poherdy non deve esserle somministrato

- Se è allergico al pertuzumab o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se soffre di intolleranza ereditaria al fruttosio (HFI), una condizione genetica piuttosto rara in cui l’enzima per scomporre il fruttosio non viene prodotto.

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

Avvertenze e precauzioni

Il trattamento con Poherdy può avere effetti sul cuore. Prima che le venga somministrato Poherdy 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 pertuzumab e il medico la sottoporà 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 pertuzumab.

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 pertuzumab. 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 grave). 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 pertuzumab. Molto raramente, i pazienti sono morti a causa di reazioni anafilattiche durante l’infusione con pertuzumab. 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 pertuzumab 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 pertuzumab può causare diarrea grave. 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 grave mentre

riceve il trattamento antitumorale, il medico può farle iniziare un trattamento antidiarroico e può interrompere il trattamento con pertuzumab fino a quando la diarrea sarà sotto controllo.

Uso nei bambini e negli adolescenti

Pertuzumab 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 pertuzumab 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 Poherdy

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 pertuzumab durante la gravidanza.

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

Pertuzumab può causare danni al feto. Lei deve usare metodi anticoncezionali efficaci durante il trattamento con pertuzumab 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

Pertuzumab 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.

Poherdy contiene Sodio

Poherdy contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio". Tuttavia, prima della somministrazione, Poherdy viene diluito con una soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%). Consultare il medico se si segue una dieta iposodica.

Poherdy contiene sorbitolo.

Il sorbitolo è una fonte di fruttosio. Se il medico le ha diagnosticato l'intolleranza ereditaria al fruttosio (HFI), una rara malattia genetica, non deve assumere questo medicinale. I pazienti con HFI non riescono a trasformare il fruttosio, il cui accumulo può causare gravi effetti collaterali.

Informi il medico prima di assumere questo medicinale se soffre di HFI.

Poherdy contiene polisorbato

Questo medicinale contiene 0,2 mg di polisorbato 20 in ogni mL, equivalenti a 2,8 mg in ogni flaconcino. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come viene somministrato Poherdy

Somministrazione del medicinale

Poherdy 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 del trattamento prima dell'intervento chirurgico (terapia neoadiuvante) o dopo l'intervento chirurgico (terapia adiuvante) oppure a causa della diffusione della malattia.
- Pertuzumab è somministrato insieme ad altri trattamenti antitumorali (trastuzumab e chemioterapia).

Per la prima infusione:

- Le saranno somministrati 840 mg di pertuzumab 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 pertuzumab 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 Poherdy

Se dimentica o salta un appuntamento per la somministrazione di pertuzumab, 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 pertuzumab pari a 840 mg.

Se interrompe il trattamento con Poherdy

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 pertuzumab.
- 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 persona 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 pertuzumab manifesta uno qualsiasi dei suddetti sintomi, consulti subito il medico e lo metta al corrente di essere stato precedentemente trattato con pertuzumab.

Alcuni degli effetti indesiderati manifestati possono essere dovuti al tumore alla mammella. Se pertuzumab 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 Poherdy

Poherdy 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 Poherdy

- Il principio attivo è pertuzumab. Ogni flaconcino contiene complessivamente 420 mg di pertuzumab ad una concentrazione di 30 mg/mL.
- Gli altri componenti sono L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, sorbitolo (E420, vedere paragrafo 2 “Poherdy contiene sorbitolo”), polisorbato 20 (E432, vedere paragrafo 2 “Poherdy contiene polisorbato”) e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell’aspetto di Poherdy e contenuto della confezione

Poherdy 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 e produttore

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Paesi Bassi

Produttore

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Paesi Bassi

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

N.V. Organon
Τηλ: +30-216 6008607

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Ārvalsts komersanta “Organon Pharma B.V.”

pārstāvniecība

Tel: +371 66968876

dpoc.latvia@organon.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il.

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