

**ANNESS I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

- ▼ Dan il-prodott mediciñali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonal. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni gdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-sahha huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDICIÑALI

Phesgo 600 mg/600 mg soluzzjoni għall-injezzjoni  
Phesgo 1200 mg/600 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

### Phesgo 600 mg/600 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

Kunjett wieħed b'10 mL ta' soluzzjoni fih 600 mg ta' pertuzumab u 600 mg ta' trastuzumab.  
Kull mL ta' soluzzjoni fih 60 mg ta' pertuzumab u 60 mg ta' trastuzumab

### Phesgo 1200 mg/600 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

Kunjett wieħed b'15 mL ta' soluzzjoni fih 1200 mg ta' pertuzumab u 600 mg ta' trastuzumab.  
Kull mL ta' soluzzjoni fih 80 mg ta' pertuzumab u 40 mg ta' trastuzumab

Pertuzumab u trastuzumab huma antikorpi monoklonali umanizzati tal-immunoglobulina (Ig) G1 magħmula f'celluli mammiferi (ovarju tal-ħamster Ċiniż) permezz ta' teknoloġija tat-tfassil tad-deoxyribonucleic acid (DNA).

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAČEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni.

Soluzzjoni minn čara għal tkangi, minn bla kulur għal kemxejn fil-kannella, pH 5.2-5.8, ożmolalitā ta' 270-370 u 275-375 mOsmol/kg għas-soluzzjonijiet ta' 1200 mg/600 mg u 600 mg/600 mg, rispettivament.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

#### Kanċer bikri tas-sider (EBC - Early breast cancer)

Phesgo huwa indikat biex jintuża flimkien ma' kimoterapija fi:

- it-trattament neoawżiljaru ta' pazjenti adulti b'kanċer tas-sider požittiv għal HER2, avvanzat lokalment, infjammatorju, jew fi stadju bikri, b'riskju għoli li jerġa' jitfaċċa (ara sezzjoni 5.1)
- it-trattament awżiljaru ta' pazjenti adulti b'kanċer bikri tas-sider požittiv għal HER2 b'riskju għoli li jerġa' jitfaċċa (ara sezzjoni 5.1)

#### Kanċer metastatiku tas-sider (MBC - Metastatic breast cancer)

Phesgo huwa indikat biex jintuża flimkien ma' docetaxel f'pazjenti adulti b'kanċer tas-sider požittiv għal HER2 metastatiku jew rikorrenti lokalment, li ma jistax jitneħħha b'kirurġja, li ma rċevewwx terapija kontra HER2 jew kimoterapija għall-marda metastatika tagħhom fil-passat.

## 4.2 Požologija u metodu ta' kif għandu jingħata

Phesgo għandu jinbeda biss taħt is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fl-għoti ta' sustanzi kontra l-kanċer. Phesgo għandu jingħata minn professorist tal-kura tas-sahha ppreparat biex jidher imma anafillassi u f'ambjent fejn faċilitajiet shah ta' risuxxitazzjoni jkunu disponibbli immedjatament (ara sezzjoni 4.4).

Sabiex jiġu evitati żabalji fil-medikazzjoni, huwa importanti li tigi cċekkjata t-tikketta tal-kunjett biex jiġi żgurat li l-prodott mediciinali li qed jiġi ppreparat u mogħti huwa Phesgo.

Il-pazjenti li bħalissa qeqħidin jirċievu pertuzumab u trastuzumab ġol-vini jistgħu jaqilbu għal Phesgo. Il-bidla fit-trattament minn pertuzumab u trastuzumab ġol-vini għal Phesgo (jew viċe versa) ġiet investigata fl-istudju MO40628 (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

### Požologija

Pazjenti ttrattati b'Phesgo għandu jkollhom l-istat tat-tumur požittiv għal HER2, iddefinit bħala puntegg ta' 3+ minn immunoistokimika (IHC - *immunohistochemistry*) u/jew proporzjon ta'  $\geq 2.0$  minn ibridazzjoni *in situ* (ISH - *in situ hybridization*), evalwat permezz ta' test validat.

Sabiex jiġu żgurati riżultati preciżi u li jistgħu riprodotti, l-ittestjar għandu jsir f'laboratorju speċjalizzat, li jista' jiżgura validazzjoni tal-proċeduri tal-ittestjar. Għal istruzzjonijiet shah dwar l-eżekuzzjoni u l-interpretazzjoni tal-assay jekk jogħġibok irreferi għall-fuljett ta' tagħrif ta' assays validati għall-ittestjar ta' HER2.

Għal rakkmandazzjonijiet dwar id-doża ta' Phesgo f'kanċer tas-sider bikri u metastatiku jekk jogħġibok irreferi għat-Tabella 1.

**Tabella 1: Dožagg rakkmandat u għoti ta' Phesgo**

	Doża (irrispettivamente mill-piż tal-ġisem)	Tul approssimattiv tal-injezzjoni taħt il-ġilda	Hin ta' osservazzjoni <sup>ab</sup>
Doża għolja tal-bidu	1200 mg pertuzumab/ 600 mg trastuzumab	8 minuti	30 minuta
Doża ta' manteniment (kull 3 ġimħat)	600 mg pertuzumab/ 600 mg trastuzumab	5 minuti	15-il minuta

<sup>a</sup>Il-pazjenti għandhom jiġu osservati għal reazzjonijiet relatati mal-injezzjoni u reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva.

<sup>b</sup>Il-perjodu ta' osservazzjoni għandu jibda wara l-ġħoti ta' Phesgo u għandu jitlesta qabel kwalunkwe għoti sussegwenti ta' kimoterapija.

Fil-pazjenti li jirċievu taxane, Phesgo għandu jingħata qabel taxane.

Meta jingħata ma' Phesgo, id-doża rakkmandata tal-bidu ta' docetaxel hija ta'  $75 \text{ mg/m}^2$  li sussegwentement tiżidied għal  $100 \text{ mg/m}^2$  skont il-kors magħżul u t-tollerabilità tad-doża tal-bidu. Inkella, docetaxel jista' jingħata b'doża ta'  $100 \text{ mg/m}^2$  fuq skeda ta' kull 3 ġimħat mill-bidu, ukoll skont il-kors magħżul. Jekk jintuża kors ibbażat fuq carboplatin, id-doża rakkmandata għal docetaxel hija ta'  $75 \text{ mg/m}^2$  matul il-kors kollu (mingħajr żieda fid-doża). Meta jingħata ma' Phesgo fl-ambjent awżiżjarju, id-doża rakkmandata ta' paclitaxel hija ta'  $80 \text{ mg/m}^2$  darba fil-ġimħa għal 12-il čiklu ta' darba fil-ġimħa.

Fil-pazjenti li jircievu kors ibbażat fuq anthracycline, Phesgo għandu jingħata wara t-tlestija tal-kors kollu ta' anthracycline (ara sezzjoni 4.4).

#### Kanċer metastatiku tas-sider

Phesgo għandu jingħata flimkien ma' docetaxel. It-trattament b'Phesgo jista' jkompli sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità li ma tistax tiġi mmaniġġata anke jekk it-trattament b'docetaxel jitwaqqaf (ara sezzjoni 4.4).

#### Kanċer bikri tas-sider

Fl-ambjent neoawżiljarju, Phesgo għandu jingħata għal 3 sa 6 čikli flimkien ma' kimoterapija, bħala parti minn kors komplut ta' trattament għall-kanċer bikri tas-sider (ara sezzjoni 5.1).

Fl-ambjent awżiljarju, Phesgo għandu jingħata għal total ta' sena (sa 18-il čiklu jew sa rikorrenza tal-marda, jew sa tossiċità li ma tistax tiġi mmaniġġata, skont liema sseħħ l-ewwel), bħala parti minn kors komplut għall-kanċer bikri tas-sider u irrispettivament miż-żmien tal-kirurgja. It-trattament għandu jinkludi kimoterapija standard ibbażata fuq anthracycline u/jew taxane. Phesgo għandu jinbeda fil-Jum 1 tal-ewwel čiklu li fih taxane u għandu jitkompla anke jekk titwaqqaf il-kimoterapija.

#### Doži ttardjati jew maqbuża

Jekk iż-żmien bejn żewġ injezzjonijiet sekwenzjali huwa ta':

- inqas minn 6 ġimħat, id-doża ta' manteniment ta' Phesgo 600 mg/600 mg għandha tingħata malajr kemm jista' jkun. Wara dan, kompli bl-iskeda ta' kull 3 ġimħat.
- 6 ġimħat jew aktar, għandha terga' tingħata doża għolja tal-bidu ta' Phesgo 1200 mg/600 mg segwita minn doża ta' manteniment ta' Phesgo 600 mg/600 mg kull 3 ġimħat wara dan.

#### Modifikasi fid-doża

Tnaqqis fid-doża muwiex rakkomandat għal Phesgo. It-twaqqif tat-trattament b'Phesgo jista' jkun meħtieg skont id-diskrezzjoni tat-tabib.

Il-pazjenti jistgħu jkompelu t-terapija matul perjodi ta' majelosopprezzjoni riversibbli indotta mill-kimoterapija iż-żda matul dan iż-żmien għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni għal komplikazzjonijiet ta' newtropenja.

Għall-modifikasi fid-doża ta' docetaxel u ta' kimoterapija oħra, ara s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC - *summary of product characteristics*) rilevanti.

#### Bidla minn għoti ta' pertuzumab u trastuzumab ġol-vini għal Phesgo

- Fil-pazjenti li qiegħdin jircievu pertuzumab u trastuzumab ġol-vini b'inqas minn 6 ġimħat mill-aħħar doża tagħhom, Phesgo għandu jingħata bħala doża ta' manteniment ta' 600 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab u kull 3 ġimħat għal għoti sussegwenti.
- Fil-pazjenti li qiegħdin jircievu pertuzumab u trastuzumab ġol-vini b'6 ġimħat jew aktar mill-aħħar doża tagħhom, Phesgo għandu jingħata bħala doża għolja tal-bidu ta' 1200 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab, segwita minn doża ta' manteniment ta' 600 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab kull 3 ġimħat għal għoti sussegwenti.

#### Disfunkzjoni tal-ventriklu tax-xellug

Phesgo għandu jitwaqqaf għal mill-inqas 3 ġimħat għal kwalunkwe sinjal u sintomu li jissuġġerixxu insuffiċċenza konġestiva tal-qalb. Phesgo għandu jitwaqqaf jekk tiġi kkonfermata insuffiċċenza sintomatika tal-qalb (ara sezzjoni 4.4 għal aktar dettalji).

### *Pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider*

Il-pazjenti għandu jkollhom porzjon imbuttagħ 'il barra mill-ventriklu tax-xellug (LVEF - *left ventricular ejection fraction*) qabel it-trattament ta'  $\geq 50\%$ . Phesgo għandu jitwaqqaf għal mill-inqas 3 ġimħat għal:

- tnaqqis fl-LVEF għal inqas minn 40 %.
- LVEF ta' 40 %-45 % assoċjat ma' tnaqqis ta'  $\geq 10$  punti % taħt il-valur ta' qabel it-trattament.

Phesgo jista' jerġa' jinbeda jekk l-LVEF ikun irkupra għal  $> 45\%$ , jew għal 40-45 % assoċjat ma' differenza ta'  $< 10$  punti % taħt il-valuri ta' qabel it-trattament.

### *Pazjenti b'kanċer bikri tas-sider*

Il-pazjenti għandu jkollhom LVEF qabel it-trattament ta'  $\geq 55\%$  ( $\geq 50\%$  wara li jitlesta l-komponent ta' anthracycline tal-kimoterapija, jekk jingħata).

Phesgo għandu jitwaqqaf għal mill-inqas 3 ġimħat għal tnaqqis fl-LVEF għal inqas minn 50 % assoċjat ma' tnaqqis ta'  $\geq 10$  punti % taħt il-valuri ta' qabel it-trattament.

Phesgo jista' jerġa' jinbeda jekk l-LVEF ikun irkupra għal  $\geq 50\%$  jew għal differenza ta'  $< 10$  punti % taħt il-valuri ta' qabel it-trattament.

### *Popolazzjonijiet specjal*

#### *Anzjani*

Ma ġiet osservata l-ebda differenza globali fl-effikaċja ta' Phesgo f'pazjenti b'età ta'  $\geq 65$  u dawk ta'  $< 65$  sena. Mhu meħtieg l-ebda aġġustament fid-doża ta' Phesgo f'pazjenti b'età ta'  $\geq 65$  sena. Hemm data limitata disponibbli f'pazjenti b'età ta'  $> 75$  sena.

Jekk jogħġibok ara sezzjoni 4.8 għal valutazzjoni tas-sigurtà f'pazjenti anzjani.

#### *Indeboliment tal-kliewi*

M'hemmx bżonn ta' aġġustamenti fid-doża ta' Phesgo f'pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-kliewi. Ma tista' ssir l-ebda rakkmandazzjoni dwar id-doża għal pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi minħabba d-data farmakokinetika (PK - *pharmacokinetic*) limitata disponibbli (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment tal-fwied*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Phesgo ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Huwa improbabbli li l-pazjenti b'indeboliment tal-fwied ikunu jeħtieġu aġġustament fid-doża ta' Phesgo. Mhuwa rakkmandat l-ebda aġġustament speċifiku fid-doża (ara sezzjoni 5.2).

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Phesgo fit-tfal u l-adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Phesgo fil-popolazzjoni pedjatrika fl-indikazzjoni ta' kanċer tas-sider.

#### *Metodu ta' kif għandu jingħata*

Phesgo għandu jingħata bħala injezzjoni taħt il-ġilda biss. Phesgo mħuwiex maħsub għal għoti ġol-vini.

Is-sit tal-injezzjoni għandu jiġi alternat bejn il-koxxa tax-xellug u tal-lemin biss. Injezzjonijiet ġodda għandhom jingħataw mill-inqas 2.5 cm mis-sit precedenti fuq ġilda f'saħħitha u qatt m'għandhom jingħataw f'postijiet fejn il-ġilda tkun ħamra, imbenġla, sensittiva, jew iebsa. Id-doża m'għandhiex tinqasam bejn żewġ siringi jew bejn żewġ siti tal-ghot. Matul il-kors tat-trattament b'Phesgo, preferibbilm prodotti medicinali oħra għall-ghoti taħt il-ġilda għandhom jiġu injettati f'siti differenti.

Id-doża għolja tal-bidu u d-doża ta' manteniment għandhom jingħataw fuq medda ta' 8 u 5 minuti, rispettivament.

Huwa rakkommandat perjodu ta' osservazzjoni ta' 30 minuta wara t-tlestija tad-doża għolja tal-bidu ta' Phesgo u ta' 15-il minuta wara t-tlestija tad-doża ta' manteniment għal reazzjonijiet relatati mal-injezzjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

#### Reazzjonijiet relatati mal-injezzjoni

L-injezzjoni tista' tingħata aktar bil-mod jew titwaqqaf għal ftit jekk il-pazjent ikollu sintomi relatati mal-injezzjoni (ara sezzjoni 4.4 u sezzjoni 4.8). Trattament li jinkludi ossigħenu, agonisti beta, antistamini, fluwidi ġol-vini mogħtija malajr u sustanzi li jbaxxu d-deni jista' jgħin ukoll biex jittaffew is-sintomi sistemiċi.

#### Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva /anafilassi

L-injezzjoni għandha titwaqqaf immedjatamente u b'mod permanenti jekk il-pazjent ikollu reazzjoni ta' Grad 4 ta' NCI-CTCAE (anafilassi), bronkospażmu jew sindrome ta' diffikultà respiratorja akuta (ara sezzjoni 4.4 u sezzjoni 4.8).

Għal istruzzjonijiet fuq l-użu u l-immaniġġar tal-prodott medicinali qabel l-ghoti, ara sezzjoni 6.6.

### **4.3 Kontraindikazzjoni**

Sensibilità eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet ghall-użu**

#### Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti medicinali bijologici, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b'mod ċar.

#### Disfunkzjoni tal-ventriklu tax-xellug (inkluża insuffiċjenza kongestiva tal-qalb)

Ġie rrappurtat tnaqqis fl-LVEF bi prodotti medicinali li jimblokkaw l-attività ta' HER2, inkluži pertuzumab u trastuzumab. L-inċidenza ta' disfunkzjoni sistolika tal-ventriklu tax-xellug (LVD - *left ventricular dysfunction* [insuffiċjenza kongestiva tal-qalb]) sintomatika kienet oħla f'pazjenti ttrattati b'pertuzumab flimkien ma' trastuzumab u kimoterapija meta mqabbel ma' trastuzumab u kimoterapija. Fl-ambjent awżejjarju, il-maġġoranza tal-każijiet ta' insuffiċjenza sintomatika tal-qalb irrapportati kienu f'pazjenti li rċevew kimoterapija bbażata fuq anthracycline (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti li rċevew anthracyclines minn qabel jew radjuterapija minn qabel fiż-żona tas-sider jistgħu jkunu f'riskju oħla ta' tnaqqis fl-LVEF abbażi ta' studji b'pertuzumab ġol-vini flimkien ma' trastuzumab u kimoterapija.

Pazjenti b'passat mediku ta' mard kardijaku jew kondizzjonijiet medici serji, passat mediku ta' arritmiji vetrikulari jew fatturi ta' riskju għal arritmiji vetrikulari gew eskużi mill-prova pivitali (neo)awżejjarja f'EBC FEDERICA b'Phesgo.

Phesgo ma giex studjat f' pazjenti bi: valur ta' LVEF ta' qabel it-trattament ta' < 55 % (EBC) jew < 50 % (MBC); passat mediku ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (CHF - *congestive heart failure*); kondizzjonijiet li jistgħu jtellfu l-funzjoni tal-ventriklu tax-xellug bħal pressjoni għolja mhux ikkontrollata, infart mijokardijaku reċenti, arritmija kardijaka serja li teħtieg trattament jew esponent kumulattiv minn qabel għal anthracycline għal > 360 mg/m<sup>2</sup> ta' doxorubicin jew l-ekwivalenti tiegħu. Barra minn hekk, pertuzumab flimkien ma' trastuzumab u kimoterapija ma giex studjat f' pazjenti bi tnaqqis fl-LVEF ta' < 50 % matul terapija awżiżlarja bi trastuzumab minn qabel.

Evalwa l-LVEF qabel il-bidu ta' Phesgo u f'intervalli regolari matul it-trattament (eż-żgħiex minn tħalli) sabiex jiġi żgurat li l-LVEF huwa fil-limitu tan-normal. Jekk l-LVEF ikun naqas kif indikat fis-sezzjoni 4.2 u ma tħiebx, jew kompla jonqos fl-evalwazzjoni sussegwenti, għandu jiġi kkunsidrat bis-serjetà l-waqfien ta' Phesgo, sakemm il-benefiċċji għall-pazjent individwali ma jkunux meqjusa akbar mir-riskji.

Riskju kardijaku għandu jiġi kkunsidrat b'attenzjoni u bbilanċjat kontra l-bżonn mediku tal-pazjent individwali qabel l-użu ta' Phesgo flimkien ma' anthracycline. Abbażi tal-azzjonijiet farmakoloġici ta' sustanzi mmirati lejn HER2 u anthracyclines, ir-riskju ta' tossiċità kardijaka jista' jkun mistenni li jkun oħla b'użu ta' Phesgo flimkien ma' anthracyclines milli b'użu sekwenzjali.

L-użu sekwenzjali ta' Phesgo (flimkien ma' taxane) ġie evalwat wara l-komponent ta' doxorubicin ta' żewġ korsijiet ibbażati fuq anthracycline fl-istudju FEDERICA filwaqt li l-użu sekwenzjali ta' pertuzumab ġol-vini (flimkien ma' trastuzumab u taxane) ġie evalwat wara l-komponent ta' epirubicin jew doxorubicin ta' hafna korsijiet ibbażati fuq anthracycline fl-istudji APHINITY u BERENICE. Hemm disponibbli biss *data* limitata dwar is-sigurtà dwar l-użu fl-istess waqt ta' pertuzumab ġol-vini flimkien ma' trastuzumab u anthracycline. Fl-istudju TRYPHAENA, pertuzumab ġol-vini flimkien ma' trastuzumab ngħata fl-istess waqt ma' epirubicin, bħala parti mill-kors ta' FEC (5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide) (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Kienu ttrattati biss pazjenti li qatt ma kienu hadu kimoterapija qabel u dawn ir-ċevew doži kumulattivi baxxi ta' epirubicin (sa 300 mg/m<sup>2</sup>). F'dan l-istudju, is-sigurtà kardijaka kienet simili għal dik osservata f'pazjenti li ngħataw l-istess kors iżda b'pertuzumab mogħti b'mod sekwenzjali (wara kimoterapija b'FEC).

#### Reazzjonijiet relatati mal-injezzjoni/reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRRs - infusion-related reactions)

Phesgo kien assoċjat ma' reazzjonijiet relatati mal-injezzjoni (ara sezzjoni 4.8). Ir-reazzjonijiet relatati mal-injezzjoni kienu ddefiniti bħala kwalunkwe reazzjoni sistemika b'sintomi bħal deni, tkexkix ta' bard, uġiġi ta' ras, x'aktarx minħabba reha ta' citokini li sseħħ fi żmien 24 siegħa mill-ghoti ta' Phesgo. Hija rakkomandata osservazzjoni mill-qrib tal-pazjent matul u għal 30 minuta wara l-ghoti tad-doża għolja tal-bidu u matul u għal 15-il minuta wara l-ghoti tad-doża ta' manteniment ta' Phesgo. Jekk isseħħ reazzjoni relatata mal-injezzjoni sinifikanti, l-injezzjoni għandha tingħata aktar bil-mod jew titwaqqaf għal fit u għandhom jingħataw terapiji mediċi xierqa. Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati u mmonitorjati b'attenzjoni sakemm is-sinjal u s-sintomi jgħadha għall-kompli. Għandu jiġi kkunsidrat il-waqfien permanenti f'pazjenti b'reazzjonijiet relatati mal-injezzjoni severi. Din il-valutazzjoni klinika għandha tkun ibbażata fuq is-severità tar-reazzjoni ta' qabel u r-rispons għat-trattament mogħti għar-reazzjoni avversa (ara sezzjoni 4.2). Għalkemm ma ġewx osservati eżi fatali kkawżati minn reazzjonijiet relatati mal-injezzjoni b'Phesgo, għandha tiġi eżercitata kawtela, peress li reazzjonijiet relatati mal-infużjoni fatali ġew assoċjati ma' pertuzumab ġol-vini flimkien ma' trastuzumab ġol-vini u kimoterapija.

#### Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva/anafilassi

Il-pazjenti għandhom jiġu osservati mill-qrib għal reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva. Ĝew osservati reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva severi, inklusi anafilassi u avvenimenti b'eżi fatali, b'pertuzumab flimkien ma' trastuzumab u kimoterapija (ara sezzjoni 4.8). Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet anafilattiċi seħħew fl-ewwel 6-8 ċikli ta' trattament meta pertuzumab u trastuzumab ingħataw flimkien ma' kimoterapija. Prodotti medicinali għat-trattament ta' tali reazzjonijiet, kif ukoll apparat ta' emerġenza, għandhom ikunu disponibbli għall-użu immedjat. Phesgo għandu jitwaqqaf

b'mod permanenti f'każ ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva ta' Grad 4 ta' NCI-CTCAE (anafilassi), bronkospažmu jew sindrome ta' diffikultà respiratorja akuta (ara sezzjoni 4.2). Phesgo huwa kontraindikat f'pazjenti b'sensittività eċċessiva magħrufa għal pertuzumab, trastuzumab jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva tagħhom (ara sezzjoni 4.3).

### Newtropenija bid-deni

Pazjenti ttrattati b'Phesgo flimkien ma' taxane għandhom riskju akbar ta' newtropenija bid-deni.

Pazjenti ttrattati b'pertuzumab gol-vini flimkien ma' trastuzumab u docetaxel għandhom riskju akbar ta' newtropenija bid-deni meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati bi plaċebo, trastuzumab u docetaxel, b'mod speċjali matul l-ewwel 3 ċikli ta' trattament (ara sezzjoni 4.8). Fil-prova CLEOPATRA f'kanċer metastatiku tas-sider, l-inqas għadd ta' newtropili kien simili f'pazjenti ttrattati b'pertuzumab u f'dawk ittrattati bil-plaċebo. L-inċidenza oħla ta' newtropenija bid-deni f'pazjenti ttrattati b'pertuzumab kienet assoċjata mal-inċidenza oħla ta' mukożite u dijarea f'dawn il-pazjenti. Għandu jiġi kkunsidrat trattament sintomatiku għal mukożite u dijarea. Ma ġie rrappurtat l-ebda avveniment ta' newtropenija bid-deni wara l-waqfien ta' docetaxel.

### Dijarea

Phesgo jista' jikkawża dijarea severa. Id-dijarea hija l-aktar frekwenti matul għoti flimkien ma' terapija b'taxane. Pazjenti anżjani ( $\geq 65$  sena) għandhom riskju oħla ta' dijarea meta mqabbla ma' pazjenti izgħar (< 65 sena). Ittratta d-dijarea skont il-prattika standard u l-linji gwida. Għandu jiġi kkunsidrat intervent bikri b'loperamide, fluwidi u sostituzzjoni ta' elettroliti, b'mod partikolari f'pazjenti anżjani, u f'każ ta' dijarea severa jew fit-tul. Jekk ma jintla haqx titjib fil-kondizzjoni tal-pazjent, għandha tiġi kkunsidrata interruzzjoni tat-trattament b'Phesgo. Meta d-dijarea tkun ikkontrollata, it-trattament b'Phesgo jista' jinbeda mill-ġdid.

### Avvenimenti pulmonari

Gew irrapportati avvenimenti pulmonari severi bl-użu ta' trastuzumab fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq. Dawn l-avvenimenti xi kultant kienu fatali. Barra minn hekk, ġew irrapportati wkoll każijiet ta' mard tal-interstizju tal-pulmun inkluži infiltrati fil-pulmun, sindrome ta' distress respiratorju akut, pnewmonja, pulmonite, effużjoni fil-plewra, distress respiratorju, edima pulmonari akuta u insuffiċjenza respiratorja. Fatturi ta' riskju assoċjati ma' mard tal-interstizju tal-pulmun jinkludu terapija qabel jew flimkien ma' terapiji antineoplastici oħra magħrufa li huma assoċjati ma' dan bħal taxanes, gemcitabine, vinorelbine u terapija ta' radjazzjoni. Dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu aktar tard. Il-pazjenti li jkollhom qtugħi ta' nifs waqt li jkunu mistrieha minħabba komplikazzjonijiet ta' tumur malinn avvanzat u ta' komorbiditajiet jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' avvenimenti pulmonari. Għalhekk, dawn il-pazjenti m'għandhomx jiġi ttrattati b'Phesgo. Għandu jkun hemm kawtela għall-pulmonite, speċjalment f'pazjenti li jkunu qed jiġi ttrattati b'taxanes fl-istess waqt.

### Eċċipjenti

Dan il-prodott medicinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti medicinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju formali ta' interazzjoni bejn il-mediċini.

## Pertuzumab

Ma ġiet osservata l-ebda interazzjoni PK bejn pertuzumab u trastuzumab, jew bejn pertuzumab u docetaxel f'sottostudju ta' 37 pazjent fil-prova randomised u pivitali CLEOPATRA f'kanċer metastatiku tas-sider. Barra minn hekk, fl-analizi PK tal-popolazzjoni, ma ġiet murija l-ebda evidenza ta' interazzjoni bejn medicina u oħra bejn pertuzumab u trastuzumab jew bejn pertuzumab u docetaxel. Dan in-nuqqas ta' interazzjoni bejn medicina u oħra kien ikkonfermat minn *data PK* mill-istudji NEOSPHERE u APHINITY.

Humes studji evalwaw l-effetti ta' pertuzumab fuq il-PK ta' sustanzi citotossiči, docetaxel, paclitaxel, gemcitabine, capecitabine, carboplatin u erlotinib mogħtija miegħu. Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' xi interazzjoni PK bejn pertuzumab u kwalunkwe wieħed minn dawn is-sustanzi. Il-PK ta' pertuzumab f'dawn l-istudji kienet komparabbi ma' dawk osservati fi studji b'sustanza waħda.

## Trastuzumab

Ma twettaq l-ebda studju formali ta' interazzjoni bejn il-medicini. Ma ġewx osservati interazzjonijiet klinikament sinifikanti bejn trastuzumab u l-prodotti medicinali mogħtija fl-istess waqt užati fi provi klinici.

### L-effett ta' trastuzumab fuq il-farmakokinetika ta' sustanzi antineoplastici oħra

*Data PK* mill-istudji BO15935 u M77004 f'nisa b'kanċer metastatiku tas-sider pożittiv għal HER2 issuġġeriet li l-esponenti għal paclitaxel u doxorubicin (u l-metaboliti maġġuri tagħhom 6-α hydroxylpaclitaxel, POH, u doxorubicinol, DOL) ma nbidilx fil-preżenza ta' trastuzumab (doža għolja tal-bidu ta' 8 mg/kg jew 4 mg/kg ġol-vini segwita minn 6 mg/kg q3w jew 2 mg/kg q1w ġol-vini, rispettivament). Madankollu, trastuzumab jista' jżid l-esponenti globali ta' metabolit wieħed ta' doxorubicin, (7-deoxy-13 dihydro-doxorubicinone, D7D). Il-bijoattività ta' D7D u l-impatt kliniku taż-żieda ta' dan il-metabolit ma kinux čari.

*Data* mill-istudju JP16003, studju bi grupp wieħed ta' trastuzumab (doža għolja tal-bidu ta' 4 mg/kg ġol-vini u 2 mg/kg ġol-vini kull ġimgha) u docetaxel (60 mg/m<sup>2</sup> ġol-vini) f'nisa Ĝappuniżi b'kanċer metastatiku tas-sider pożittiv għal HER2, issuġġeriet li l-ghoti fl-istess waqt ta' trastuzumab ma kelle l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' doža waħda ta' docetaxel. L-istudju JP19959 kien sottostudju ta' BO18255 (ToGA) li twettaq f'pazjenti rġiel u nisa Ĝappuniżi b'kanċer gastriku avvanzat biex tiġi studjata l-farmakokinetika ta' capecitabine u cisplatin meta jintużaw ma' trastuzumab jew mingħajru. Ir-riżultati ta' dan is-sottostudju ssuġġerew li l-esponenti għall-metaboliti bijoattività (eż. 5-FU) ta' capecitabine ma kienx affettwat mill-użu fl-istess waqt ta' cisplatin jew mill-użu fl-istess waqt ta' cisplatin flimkien ma' trastuzumab. Madankollu, capecitabine stess wera konċentrazzjonijiet ogħla u half-life itwal meta nghata flimkien ma' trastuzumab. Id-data ssuġġeriet wkoll li l-farmakokinetika ta' cisplatin ma kinitx affettwata mill-użu fl-istess waqt ta' capecitabine jew mill-użu fl-istess waqt ta' capecitabine flimkien ma' trastuzumab.

*Data PK* mill-istudju H4613g/GO01305 f'pazjenti b'kanċer metastatiku jew avvanzat lokalment pożittiv għal HER2 li ma jistax jiġi ttrattat b'kirurgija ssuġġeriet li trastuzumab ma kelle l-ebda impatt fuq il-PK ta' carboplatin.

### L-effett ta' sustanzi antineoplastici fuq il-farmakokinetika ta' trastuzumab

Permezz ta' paragun ta' konċentrazzjonijiet simulati ta' trastuzumab fis-serum wara monoterapija bi trastuzumab (doža għolja tal-bidu ta' 4 mg/kg/2 mg/kg q1w ġol-vini) u konċentrazzjonijiet osservati fis-serum f'nisa Ĝappuniżi b'kanċer metastatiku tas-sider pożittiv għal HER2 (l-istudju JP16003) ma nstabet l-ebda evidenza ta' effett PK tal-ghoti fl-istess waqt ta' docetaxel fuq il-farmakokinetika ta' trastuzumab. Paragun tar-riżultati PK minn żewġ studji ta' Fażi II (BO15935 u M77004) u studju wieħed ta' Fażi III (H0648g) fejn il-pazjenti kienu ttrattati bi trastuzumab flimkien ma' paclitaxel u żewġ studji ta' Fażi II fejn trastuzumab ingħata bħala monoterapija (W016229 u MO16982), f'nisa b'MBC pożittiv għal HER2 jindika li l-inqas konċentrazzonijiet individwali u medji ta' trastuzumab

fis-serum varjaw fi ħdan u bejn l-istudji iżda ma kien hemm l-ebda effett ċar tal-għoti fl-istess waqt ta' paclitaxel fuq il-farmakokinetika ta' trastuzumab.

Paragun ta' *data PK* dwar trastuzumab mill-Istudju M77004 fejn nisa b'kanċer metastatiku tas-sider pozittiv għal HER2 kienu ttrattati bi trastuzumab, paclitaxel u doxorubicin fl-istess waqt ma' *data PK* dwar trastuzumab fi studji fejn trastuzumab ingħata bhala monoterapija (H0649g) jew flimkien ma' anthracycline u cyclophosphamide jew paclitaxel (l-Istudju H0648g), ma jissuġġerixxi l-ebda effett ta' doxorubicin u paclitaxel fuq il-farmakokinetika ta' trastuzumab.

*Data farmakokinetika* mill-Istudju H4613g/GO01305 issuġġeriet li carboplatin ma kellu l-ebda impatt fuq il-PK ta' trastuzumab.

L-ġhoti ta' anastrozole fl-istess waqt ma deherx li jinfluwenza l-farmakokinetika ta' trastuzumab.

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddiġħ**

##### Nisa li jistgħu joħorġu tqal/kontraċezzjoni

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt li jkun qed jirċievu Phesgo u għal 7 xhur wara l-ahħar doža.

##### Tqala

Fi studji f'annimali, pertuzumab wera effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva. Hemm biss *data limitata* dwar l-użu ta' pertuzumab f'nisa tqal.

Minn studji f'annimali, mhuwiex magħruf jekk trastuzumab jistax jaffettwa l-kapaċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Madankollu, fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq, każijiet ta' indeboliment tat-tkabbir u/jew tal-funzjoni tal-kliewi tal-fetu marbuta ma' oligoidramnijos, li xi wħud minnhom wasslu għal ipoplasja pulmonari fatali tal-fetu, ġew irrapportati f'nisa tqal li kienu qed jirċiecu trastuzumab.

Abbaži tal-istudji f'annimali u d-*data* ta' wara t-tqegħid fis-suq imsemmija hawn fuq, Phesgo għandu għalhekk jiġi evitat waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali għall-omm ma jegħlibx ir-risku potenzjali għall-fetu. Nisa li joħorġu tqal għandhom jiġu avżati bil-possibbiltà ta' hsara lill-fetu. Jekk mara tqila tiġi ttrattata b'Phesgo, jew jekk pazjenta toħroġ tqila waqt li tkun qed tirċievi Phesgo jew fi żmien 7 xhur wara l-ahħar doža ta' Phesgo, ikun tajjeb li jitwettaq monitoraġġ mill-qrib minn tim multidixxiplinari.

##### Treddiġħ

Peress li l-IgG umana tiġi eliminata mill-ħalib tas-sider tal-bniedem u l-potenzjal ta' assorbiment u hsara lit-tarbija mhuwiex magħruf, in-nisa m'għandhomx ireddgħu matul it-terapija b'Phesgo u għal mill-inqas 7 xhur wara l-ahħar doža.

##### Fertilità

##### Pertuzumab

Ma twettaq l-ebda studju spċificu dwar il-fertilità f'annimali biex jiġi evalwat l-effett ta' pertuzumab. Ma gie osservat l-ebda effett avvers fuq l-organi riproduttivi tal-irġiel u tan-nisa fi studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti ta' pertuzumab għal perjodu sa sitt xhur f'xadini cynomolgus (ara sezzjoni 5.3).

##### Trastuzumab

Studji dwar is-sistema riproduttiva li twettqu f'xadini cynomolgus bi trastuzumab ma žvelaw l-ebda evidenza ta' indeboliment fil-fertilità f'xadini cynomolgus nisa (ara sezzjoni 5.3).

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Phesgo għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti li għandhom reazzjonijiet relatati mal-injejjżjoni jew sturdament (ara sezzjoni 4.4) għandhom jingħataw parir biex ma jsuqux u ma jħaddmux magni qabel ma jittaffew is-sintomi.

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar ADRs komuni ( $\geq 30\%$ ) irappurtati f'pazjenti ttrattati b'Phesgo jew b'pertuzumab flimkien ma' trastuzumab u kimoterapija ġol-vini kien alopecja, dijarea, dardir, anemija, astenja, u artralgħa.

L-aktar avvenimenti avversi serji (SAE - *serious adverse events*) komuni ( $\geq 1\%$ ) irappurtati f'pazjenti ttrattati b'Phesgo jew b'pertuzumab flimkien ma' trastuzumab ġol-vini kien newtropenija bid-deni, insuffiċjenza tal-qalb, deni, newtropenija, sepsis newtropeniku, tnaqqis fl-ghadd ta' newtropili u pulmonite.

B'mod globali, il-profil tas-sigurtà ta' Phesgo kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' pertuzumab flimkien ma' trastuzumab ġol-vini, b'ADR addizzjonali ta' reazzjoni fis-sit tal-injejjżjoni (15.3 % vs 0.4 %).

Fil-prova pivitali FEDERICA, l-SAEs kien mqassma ndaqs bejn il-grupp ta' trattament b'Phesgo u l-grupp ta' trattament b'pertuzumab flimkien ma' trastuzumab ġol-vini. Ir-reazzjonijiet avversi tal-mediciċina li ġejjin kien rrappurtati bi frekwenza oħla ( $\geq 5\%$ ) b'Phesgo meta mqabbel ma' pertuzumab flimkien ma' trastuzumab ġol-vini: alopecja 79 % vs 73 %, mijalġja 27.0 % vs 20.6 %, u qtugħ ta' nifs 12.1 % vs 6 %.

### Listu ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Is-sigurtà ta' pertuzumab flimkien ma' trastuzumab ġiet evalwata fi 3834 pazjent b'kanċers tas-sider pozittivi għal HER2 fil-provi pivitali CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYphaena, APHINITY u FEDERICA. Generalment din kienet konsistenti fl-istudji kollha, għalkemm l-inċidenza u l-aktar reazzjonijiet avversi tal-mediciċina (ADRs - *adverse drug reactions*) komuni varjaw skont jekk pertuzumab flimkien ma' trastuzumab ingħatawx ma' jew mingħajr sustanzi antineoplastiči fl-istess waqt.

It-Tabella 2 tippreżenta, fl-ewwel kolonna, ADRs li ġew irappurtati b'rabta mal-użu ta' pertuzumab flimkien ma' trastuzumab u kimoterapija fil-provi kliniči pivitali msemmija hawn taħt (n= 3834) u fl-ambjent ta' wara t-tqeħġid fis-suq. Peress li pertuzumab jintuża flimkien ma' trastuzumab u kimoterapija, huwa diffiċċli li tīgħiż-żgurata r-relazzjoni kawżali ta' reazzjoni avversa għal prodott mediciċinali partikolari. L-aħħar żewġ kolonni jipprovdu fid-dettall l-ADRs irappurtati fil-grupp ta' Phesgo tal-istudju FEDERICA (n=243) meta Phesgo jingħata flimkien ma' sustanza tal-kimoterapija u bhala monoterapija.

- CLEOPATRA, fejn pertuzumab ingħata flimkien ma' trastuzumab u docetaxel lil pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider (n= 453)
- NEOSPHERE (n= 309) u TRYphaena (n= 218), fejn pertuzumab neoawżiljarju ngħata flimkien ma' trastuzumab u kimoterapija lil pazjenti b'kanċer tas-sider avvanzat lokalment, infjammatorju jew bikri
- APHINITY, fejn pertuzumab awżiljarju ngħata flimkien ma' trastuzumab u kimoterapija li fiha taxane, ibbażata fuq anthracycline jew mhux ibbażata fuq anthracycline lil pazjenti b'kanċer bikri tas-sider (n=2364)
- FEDERICA, fejn Phesgo (n= 243) jew pertuzumab u trastuzumab ġol-vini (n= 247), l-ewwel ingħataw flimkien ma' kimoterapija (fażi neoawżiljarja) u sussegwentement bħala monoterapija (fażi awżiljarja) lil pazjenti b'kanċer bikri tas-sider

Dawn l-ADRs huma mniżżla hawn taħt skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi (SOC - *system organ class*) MedDRA u l-kategoriji ta' frekwenza:

- Komuni ħafna ( $\geq 1/10$ )
- Komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ )
- Mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ )
- Rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ )
- Rari ħafna ( $< 1/10,000$ )
- Mhux magħrufa (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli)

F'kull grupp ta' frekwenza u SOC, l-ADRs huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

**Tabella 2 Sommarju tal-ADRs f'pazjenti ttrattati b'pertuzumab, trastuzumab, fi provi kliniči pivitali<sup>^</sup>, <sup>^^</sup>, u fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq†**

	N = 3834 <sup>^</sup>	N = 243 <sup>^^</sup>	
	Pertuzumab+trastuzumab	Phesgo flimkien ma' kimoterapija	Phesgo bħala monoterapija
<b>ADR (Terminu Ppreferut tal-MedDRA) Klassi tas-Sistemi u tal-Organji</b>	Kategorija ta' frekwenza	Kategorija ta' frekwenza	Kategorija ta' frekwenza
<b>Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika</b>			
Newtropenia	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni
Anemija	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni
Newtropenia bid-deni*	Komuni ħafna	Komuni	Mhux magħrufa
Lewkopenija	Komuni ħafna	Komuni	Komuni
<b>Disturbi fil-qalb</b>			
Disfunkzjoni tal-ventriklu tax-xellug**	Komuni	Mhux komuni	Mhux komuni
Insuffiċjenza kardijaka**	Komuni	Mhux komuni	Komuni
<b>Disturbi fl-ghajnejn</b>			
Żieda fid-dmugħ	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni
<b>Disturbi gastrointestinali</b>			
Dijarea	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni ħafna

	N = 3834^	N = 243^^	
	Pertuzumab+trastuzumab	Phesgo flimkien ma' kimoterapija	Phesgo bħala monoterapija
Dardir	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni
Rimettar	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni
Stomatite	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni
Stitikezza	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni
Dispepsja	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni
Uġiġħ addominali	Komuni ħafna	Komuni	Komuni
<b>Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</b>			
Għeja	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni
Infjammazzjoni tal-mukuża	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Mhux komuni
Astenja	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Deni	Komuni ħafna	Komuni	Komuni
Edima periferali	Komuni ħafna	Komuni	Komuni
Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni <sup>ooo</sup>	Komuni ħafna	Komuni	Komuni ħafna
<b>Disturbi fis-sistema immunitarja</b>			
Sensittività eċċessiva <sup>*o</sup>	Komuni	Mhux komuni	Mhux magħrufa
Sensittività eċċessiva għall-mediciċina <sup>*o</sup>	Komuni	Mhux komuni	Mhux komuni
Reazzjoni anafilattika <sup>*o</sup>	Mhux komuni	Mhux magħrufa	Mhux magħrufa
Sindrome ta' reħa ta' citokina <sup>o</sup>	Rari	Mhux magħrufa	Mhux magħrufa
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>			
Nażofaringite	Komuni ħafna	Komuni	Komuni
Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq	Komuni	Komuni	Komuni

	N = 3834^	N = 243^^	
	Pertuzumab+trastuzumab	Phesgo flimkien ma' kimoterapija	Phesgo bħala monoterapija
Infezzjoni fid-dwiefer	Komuni	Komuni	Komuni
<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>			
Tnaqqis fl-aptit	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni
Sindrome ta' liži tat-tumur†	Rari	Mhux magħrufa	Mhux magħrufa
<b>Disturbi muskuloskeletriċi u tat-tessuti konnettivi</b>			
Artralgja	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Mijalġja	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni
Ugħiġ fl-estremitajiet	Komuni ħafna	Komuni	Komuni
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>			
Disgewżja	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni
Ugħiġ ta' ras	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni
Newropatija sensorja periferali	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni
Newropatija periferali	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni
Sturdament	Komuni ħafna	Komuni	Komuni
Parasteżja	Komuni ħafna	Komuni	Komuni
<b>Disturbi psikjatriċi</b>			
Insomnja	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni
<b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b>			
Epistassi	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni
Sogħla	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni
Qtugħ ta' nifs	Komuni ħafna	Komuni	Komuni
Marda tal-interstizju tal-pulmun <sup>○○</sup>	Mhux komuni	Mhux magħrufa	Mhux magħrufa

	N = 3834^	N = 243^^	
	Pertuzumab+trastuzumab	Phesgo flimkien ma' kimoterapija	Phesgo bħala monoterapija
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</b>			
Alopeċja	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Mhux komuni
Raxx	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni
Ġilda xotta	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni
Disturb fid-dwiefer	Komuni ħafna	Komuni	Komuni
Hakk	Komuni ħafna	Komuni	Komuni
<b>Disturbi vaskulari</b>			
Fwawar	Komuni ħafna	Komuni	Komuni ħafna

<sup>^</sup>Turi *data* miġbura mill-perjodu ta' trattament globali fi CLEOPATRA (data meta waqfet tingabar id-*data* tal-11 ta' Frar 2014; in-numru medjan ta' ċikli ta' pertuzumab kien ta' 24); u mill-perjodu ta' trattament neoawżiljarju f'NEOSPHERE (in-numru medjan ta' ċikli ta' pertuzumab kien ta' 4, fil-gruppi kollha ta' trattament) u TRYPHAENA (in-numru medjan ta' ċikli ta' pertuzumab kien ta' 3-6 fil-gruppi kollha ta' trattament); mill-perjodu ta' trattament ta' APHINITY (in-numru medjan ta' ċikli ta' pertuzumab kien ta' 18) u mill-perjodu ta' trattament globali ta' FEDERICA (in-numru medjan ta' ċikli ta' Phesgo kien ta' 18).

<sup>^^</sup>Turi *data* ta' Phesgo mill-perjodu ta' trattament globali ta' FEDERICA (in-numru medjan ta' ċikli ta' Phesgo kien ta' 18).

\* Inkluži ADRs b'eżitu fatali gew irappurtati.

\*\* Ghall-perjodu ta' trattament globali matul il-5 studji (CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY, FEDERICA). L-inċidenza ta' disfunzjoni tal-ventriklu tax-xellug u insuffiċjenza kardijaka konġestiva tirrifletti t-Termini Ppreferuti MedDRA rrappurtati fl-istudji individwali.

°It-termini li huma rrappurtati bl-aktar mod frekwenti fil-kunċetti mediċi ta' Reazzjoni anafilattika u Reazzjoni relatata mal-Injezzjoni/Infużjoni li huma deskritti aktar fis-sezzjoni Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula.

°°Ma gie rrappurtat l-ebda avveniment ta' Marda tal-interstizju tal-pulmun fl-istudju FeDerIca iżda dawn l-avvenimenti gew osservati bi trastuzumab.

°°°Osservata b'Phesgo biss (relatata ma' għot taħt il-ġilda). Il-frekwenza ogħla osservata fil-faži awżiljarja hija relatata ma' perjodu itwal ta' trattament meta Phesgo jingħata bhala monoterapija.

† ADRs irappurtati fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' pertuzumab u trastuzumab IV.

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

#### Disfunzjoni tal-ventriklu tax-xellug

##### *Phesgo*

Fil-prova pivitali FEDERICA, l-inċidenza ta' insuffiċjenza sintomatika tal-qalb (klassi III jew IV ta' NYHA) bi tnaqqis fl-LVEF ta' mill-inqas 10 punti % mil-linja baži u għal < 50 % kienet ta' 0.4 % tal-pazjenti ttrattati b'Phesgo vs 0 % tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab u trastuzumab ġol-vini matul il-faži neoawżiljarja (meta ngħataw flimkien ma' kimoterapija). Mill-pazjenti li kellhom insuffiċjenza sintomatika tal-qalb, hadd mill-pazjenti ttrattati b'Phesgo ma kien irkupra saż-żmien meta waqfet tingabar id-*data* u pazjent wieħed irtira minn Phesgo minħabba avveniment ta' insuffiċjenza sintomatika tal-qalb. L-inċidenzi ta' insuffiċjenza sintomatika tal-qalb bi tnaqqis fl-LVEF ta' mill-inqas 10 punti % mil-linja baži u għal < 50 % kienu simili fil-faži awżiljarja (meta Phesgo ngħata

waħdu) u fil-faži ta' segwitu. Tnaqqis bla sintomi jew bi ftit sintomi (klassi II ta' NYHA) fl-LVEF ta' mill-inqas 10 punti % mil-linja baži u għal < 50 % (ikkonfermat minn LVEF sekondarju) ma kienx irappurtat fil-pazjenti ttrattati b'Phesgo u kien irappurtat f'0.4 % tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab u trastuzumab ġol-vini matul il-faži neoawżiljarja (ara sezzjoni 4.2 u 4.4). Ma kien hemm l-ebda rapport ta' tnaqqis bla sintomi jew bi ftit sintomi (klassi II ta' NYHA) fl-LVEF ta' mill-inqas 10 punti % mil-linja baži u għal < 50 % (ikkonfermat minn LVEF sekondarju) fiż-żewġ gruppi fil-faži awżiljarja. Fil-faži ta' segwitu, 1.6 % tal-pazjenti ttrattati b'Phesgo u 3.6 % tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab u trastuzumab ġol-vini kellhom dan it-tip ta' avvenimenti tal-qalb.

#### *Pertuzumab ġol-vini flimkien ma' trastuzumab u kimoterapija*

Fil-prova pivitali CLEOPATRA, l-inċidenza ta' LVD matul it-trattament tal-istudju kienet ogħla fil-grupp ittrattat bil-plačebo milli fil-grupp ittrattat b'pertuzumab (8.6 % u 6.6 %, rispettivament). L-inċidenza ta' LVD sintomatika kienet aktar baxxa wkoll fil-grupp ittrattat b'pertuzumab (1.8 % fil-grupp ittrattat bil-plačebo vs 1.5 % fil-grupp ittrattat b'pertuzumab) (ara sezzjoni 4.4).

Fil-prova neoawżiljarja NEOSPHERE, fejn il-pazjenti rċevew erba' cikli ta' pertuzumab bħala trattament neoawżiljarju, l-inċidenza ta' LVD (matul il-perjodu ta' trattament globali) kienet ogħla fil-grupp ittrattat b'pertuzumab, trastuzumab u docetaxel (7.5 %) meta mqabel mal-grupp ittrattat bi trastuzumab u docetaxel (1.9 %). Kien hemm kaž wieħed ta' LVD sintomatika fil-grupp ittrattat b'pertuzumab u trastuzumab.

Fil-prova neoawżiljarja TRYPHAENA, l-inċidenza ta' LVD (matul il-perjodu ta' trattament globali) kienet ta' 8.3 % fil-grupp ittrattat b'pertuzumab flimkien ma' trastuzumab u FEC (5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide) segwit minn pertuzumab flimkien ma' trastuzumab u docetaxel; 9.3 % fil-grupp ittrattat b'pertuzumab flimkien ma' TCH (docetaxel, carboplatin u trastuzumab). L-inċidenza ta' LVD sintomatika (insuffiċjenza kongestiva tal-qalb) kienet ta' 1.3 % fil-grupp ittrattat b'pertuzumab flimkien ma' trastuzumab u docetaxel wara FEC (dan jeskludi pazjenta li kellha LVD sintomatika matul trattament b'FEC qabel ma rċeviet pertuzumab flimkien ma' trastuzumab u docetaxel) u ta' 1.3 % ukoll fil-grupp ittrattat b'pertuzumab flimkien ma' TCH. L-ebda pazjenta fil-grupp ittrattat b'pertuzumab flimkien ma' trastuzumab u FEC segwit minn pertuzumab flimkien ma' trastuzumab u docetaxel ma kellha LVD sintomatika.

Fil-perjodu neoawżiljarju tal-prova BERENICE, l-inċidenza ta' LVD sintomatika tal-Klassi III/IV ta' NYHA (insuffiċjenza kongestiva tal-qalb skont NCI-CTCAE v.4) kienet ta' 1.5 % fil-grupp ittrattat b'doża aktar intensa ta' doxorubicin u cyclophosphamide (AC) segwita minn pertuzumab flimkien ma' trastuzumab u paclitaxel u l-ebda pazjent (0 %) ma kelli LVD sintomatika fil-grupp ittrattat b'FEC segwiti minn pertuzumab flimkien ma' trastuzumab u docetaxel. L-inċidenza ta' LVD mhux sintomatika (tnaqqis fil-porzjon imbuttagħ 'il barra skont NCI-CTCAE v.4) kienet ta' 7 % fil-grupp ittrattat b'doża aktar intensa ta' AC segwita minn pertuzumab flimkien ma' trastuzumab u paclitaxel u ta' 3.5 % fil-grupp ittrattat b'FEC segwiti minn pertuzumab flimkien ma' trastuzumab u docetaxel.

F'APHINITY, l-inċidenza ta' insuffiċjenza sintomatika tal-qalb (klassi III jew IV ta' NYHA) bi tnaqqis fl-LVEF ta' mill-inqas 10 punti % mil-linja baži u għal < 50 % kienet ta' < 1 % (0.6 % tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab vs 0.3 % tal-pazjenti ttrattati bil-plačebo). Mill-pazjenti li kellhom insuffiċjenza sintomatika tal-qalb, 46.7 % tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab u 57.1 % tal-pazjenti ttrattati bil-plačebo kienu rkupraw (id-definita bħala 2 kejl konsekkutivi ta' LVEF 'il fuq minn 50 %) fiż-żmien meta waqfet tingabar id-data. Il-maġgoranza tal-avvenimenti kienu rrappurtati f'pazjenti ttrattati b'anthracycline. Tnaqqis bla sintomi jew bi ftit sintomi (klassi II ta' NYHA) fl-LVEF ta' mill-inqas 10 punti % mil-linja baži u għal < 50 % kien irappurtat fi 2.7 % tal-pazjenti ttrattati

b'pertuzumab u fi 2.8 % tal-pazjenti ttrattati bil-plačebo, li minnhom 79.7 % tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab u 80.6 % tal-pazjenti ttrattati bil-plačebo kienu rkupraw saž-żmien meta waqfet tingabar id-data.

### *Reazzjonijiet relatati mal-injezzjoni/infużjoni*

#### *Phesgo*

Fil-prova pivitali FEDERICA, reazzjoni relatata mal-injezzjoni/infużjoni kienet iddefinita bħala kwalunkwe reazzjoni sistemika rrappurtata fi żmien 24 siegħa wara l-ghoti ta' Phesgo jew ta' pertuzumab flimkien ma' trastuzumab ġol-vini (ara sezzjoni 4.2 u 4.4).

Reazzjonijiet relatati mal-injezzjoni ġew irrappurtati f'0.4 % tal-pazjenti ttrattati b'Phesgo u reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ġew irrappurtati f'10.7 % tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab flimkien ma' trastuzumab ġol-vini fil-faži neoawżiljarja. Fil-faži awżiljarja, ma ġiet irrappurtata l-ebda reazzjoni relatata mal-injezzjoni fil-pazjenti ttrattati b'Phesgo, u reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ġew irrappurtati f'1.6 % tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab u trastuzumab ġol-vini. Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet sistemici relatati mal-injezzjoni/infużjoni osservati b'Phesgo jew pertuzumab u trastuzumab ġol-vini kienu tkexkix ta' bard, dardir jew rimettar.

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni ddefiniti bħala kwalunkwe reazzjoni lokali rrappurtata fi żmien 24 siegħa mill-ghoti ta' Phesgo, ġew irrappurtati f'6.9 %, u fi 12.9 % tal-pazjenti ttrattati b'Phesgo fil-faži neoawżiljarja u fil-faži awżiljarja, rispettivament, u kienu kollha avvenimenti ta' grad 1 jew 2. Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet lokali fis-sit tal-injezzjoni osservati b'Phesgo kienu wǵiġi fis-sit tal-injezzjoni jew eritema fis-sit tal-injezzjoni.

#### *Pertuzumab ġol-vini flimkien ma' trastuzumab u kimoterapija*

Reazzjoni relatata mal-ghoti ġiet iddefinita fil-provi pivitali bħala kwalunkwe avveniment irrappurtat bħala sensittività eċċessiva, reazzjoni anafilattika, reazzjoni akuta għall-infużjoni jew sindrome ta' reħa ta'ċitokina li jseħħu matul infużjoni jew fl-istess ġurnata tal-infużjoni. Fil-prova pivitali CLEOPATRA, id-doża inizjali ta' pertuzumab ingħatat ġurnata qabel trastuzumab u docetaxel biex tippermetti l-eżami ta' reazzjonijiet assoċjati ma' pertuzumab. Fl-ewwel ġurnata meta ngħata pertuzumab biss, il-frekwenza globali ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni kienet ta' 9.8 % fil-grupp ittrattat bil-plačebo u ta' 13.2 % fil-grupp ittrattat b'pertuzumab, bil-maġgoranza tar-reazzjonijiet jkunu ħtief jew moderati. L-aktar reazzjonijiet relatati mal-infużjoni komuni ( $\geq 1.0 \%$ ) fil-grupp ittrattat b'pertuzumab kienu deni, tkexkix ta' bard, għeja, ugħiġi ta' ras, astenja, sensittività eċċessiva, u rimettar.

Matul it-tieni čiklu meta l-prodotti mediċinali kollha ngħataw fl-istess ġurnata, l-aktar reazzjonijiet relatati mal-infużjoni komuni ( $\geq 1.0 \%$ ) fil-grupp ittrattat b'pertuzumab kienu għejja, sensittività eċċessiva għall-mediċina, disgewżja, sensittività eċċessiva, mijalġa u rimettar (ara sezzjoni 4.4).

Fil-provi neoawżiljarji u awżiljarji, pertuzumab ingħata fl-istess ġurnata bħat-trattament tal-istudju l-ieħor. Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni seħħew fi 18.6 %-25.0 % tal-pazjenti fl-ewwel ġurnata tal-ghoti ta' pertuzumab (flimkien ma' trastuzumab u kimoterapija). It-tip u s-severità tal-avvenimenti kienu konsistenti ma' dawk osservati fi CLEOPATRA, bil-maġgoranza tar-reazzjonijiet ikunu ta' severità ħafifa jew moderata.

## Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva/anafilassi

### *Phesgo*

Fil-prova pivitali FEDERICA, il-frekwenza globali ta' avvenimenti rrappurtati ta' sensittività eċċessiva/anafilassi relatati ma' terapija mmirata lejn HER2 kienet ta' 1.2 % fil-pazjenti ttrattati b'Phesgo vs 0.8 % fil-pazjenti ttrattati b'pertuzumab u trastuzumab ġol-vini, fejn l-ebda waħda minnhom ma' kienet ta' grad 3-4 ta' NCI-CTCAE (verżjoni 4.0) (ara sezzjoni 4.4). Pazjent wieħed kelli avveniment ta' sensittività eċċessiva/anafilassi matul jew immedjatament wara l-ghoti ta' Phesgo; fl-ewwel ciklu li wassal għal irtirar mit-terapija (ara sezzjoni 4.2 u 4.4).

Matul il-faži neoawżiljarja, 0.4 % tal-pazjenti ttrattati b'Phesgo u 0.4 % tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab u trastuzumab ġol-vini kellhom sensittività eċċessiva ghall-mediċina. Matul il-faži awżiljarja, 0.4 % tal-pazjenti ttrattati b'Phesgo kellhom sensittività eċċessiva ghall-mediċina, u l-ebda wieħed mill-pazjenti ttrattati b'pertuzumab u trastuzumab ġol-vini ma kelli sensittività eċċessiva jew sensittività eċċessiva ghall-mediċina.

### *Pertuzumab ġol-vini flimkien ma' trastuzumab u kimoterapija*

Fil-prova pivitali CLEOPATRA f'kanċer metastatiku tas-sider, il-frekwenza globali ta' avvenimenti ta' sensittività eċċessiva/anafilassi rrappurtati mill-investigatur waqt il-perjodu kollu tat-trattament kienet ta' 9.3 % fil-grupp ittrattat bil-plaċebo u ta' 11.3 % fil-grupp ittrattat b'pertuzumab, fejn 2.5 % u 2.0 % minnhom kienu ta' Grad 3-4 ta' NCI-CTCAE, rispettivament. B'mod globali, 2 pazjenti fil-grupp ittrattat bil-plaċebo u 4 pazjenti fil-grupp ittrattat b'pertuzumab kellhom avvenimenti deskritti bhala anafilassi mill-investigatur (ara sezzjoni 4.4).

B'mod globali, il-maġgoranza tar-reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva kienu ta' severità ħafifa jew moderata u għaddew mat-trattament. Abbaži tal-modifiki magħmula lit-trattament tal-istudju, il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet kienu evalwati bhala sekondarji għall-infużjonijiet ta' docetaxel.

Fil-provi neoawżiljarji u awżiljarji, l-avvenimenti ta' sensittività eċċessiva/anafilassi kienu konsistenti ma' dawk osservati fi CLEOPATRA. F'NEOSPHERE, żewġ pazjenti fil-grupp ittrattat b'pertuzumab u docetaxel kellhom anafilassi. Kemm fil-prova TRYPHAENA kif ukoll fil-prova APHINITY, il-frekwenza globali ta' sensittività eċċessiva/anafilassi kienet l-ogħla fil-grupp ittrattat b'pertuzumab u TCH (13.2 % u 7.6 %, rispettivament), fejn 2.6 % u 1.3 % ta' dawn l-avvenimenti, rispettivament, kienu ta' Grad 3-4 ta' NCI-CTCAE.

### Newtropenija bid-deni

### *Phesgo*

Fil-prova pivotal FEDERICA, newtropenija bid-deni (Grad 3 jew 4) seħhet f'6.6 % tal-pazjenti ttrattati b'Phesgo u f'5.6 % tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab u trastuzumab ġol-vini matul il-faži neoawżiljarja. Ma seħħi l-ebda avveniment ta' newtropenija bid-deni (Grad 3 jew 4) matul il-faži awżiljarja.

Bħal fil-provi pivitali dwar pertuzumab u trastuzumab ġol-vini, għiet osservata incidenza ogħla ta' newtropenija bid-deni (Grad 3 jew 4) fost pazjenti Asjatici ttrattati b'pertuzumab u trastuzumab ġol-vini (13.0 %), bl-istess mod, l-incidenza ta' newtropenija bid-deni f'pazjenti Asjatici ttrattati b'Phesgo kienet ogħla wkoll (13.7 %) matul il-faži neoawżiljarja. Matul il-faži awżiljarja, ma ġie osservat l-ebda avveniment ta' newtropenija bid-deni (Grad 3 jew 4) f'xi wieħed mill-gruppi.

## *Pertuzumab ġol-vini flimkien ma' trastuzumab u kimoterapija*

Fil-prova pivitali CLEOPATRA, il-maġgoranza tal-pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' trattament kellhom mill-inqas avveniment lewkopeniku wieħed (63.0 % tal-pazjenti fil-grupp ittrattat b'pertuzumab u 58.3 % tal-pazjenti fil-grupp ittrattat bil-plaċebo), li l-maġgoranza tagħhom kienu avvenimenti newtropeniċi (ara sezzjoni 4.4). Newtropenija bid-deni seħħet fi 13.7 % tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab u f'7.6 % tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo. Fiż-żewġ gruppi ta' trattament, il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom newtropenija bid-deni kien l-ogħla fl-ewwel ciklu ta' terapija u wara dan naqas b'mod stabbli. Ĝiet osservata žieda fl-inċidenza ta' newtropenija bid-deni fost pazjenti Asjatiċi fiż-żewġ gruppi ta' trattament meta mqabbla ma' pazjenti ta' razez oħra u minn regjuni geografiċi oħra. Fost il-pazjenti Asjatiċi, l-inċidenza ta' newtropenija bid-deni kienet ogħla fil-grupp ittrattat b'Pertuzumab (25.8 %) meta mqabbel mal-grupp ittrattat bil-plaċebo (11.3 %).

Fil-prova NEOSPHERE, 8.4 % tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab, trastuzumab u docetaxel neoawżiljarji kellhom newtropenija bid-deni meta mqabbla ma' 7.5 % tal-pazjenti ttrattati b'trastuzumab u docetaxel. Fil-prova TRYPHAENA, newtropenija bid-deni seħħet fi 17.1 % tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab + TCH neoawżiljarji, u f'9.3 % tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab, trastuzumab u docetaxel neoawżiljarji wara FEC. Fi TRYPHAENA, l-inċidenza ta' newtropenija bid-deni kienet ogħla f'pazjenti li rċevew sitt cikli ta' pertuzumab meta mqabbla ma' pazjenti li rċevew tliet cikli ta' pertuzumab, indipendentement mill-kimoterapija mogħtija. Bhal fil-prova CLEOPATRA, ġiet osservata inċidenza ogħla ta' newtropenija u newtropenija bid-deni fost pazjenti Asjatiċi meta mqabbla ma' pazjenti oħra fiż-żewġ provi neoawżiljarji. F'NEOSPHERE, 8.3 % tal-pazjenti Asjatiċi ttrattati b'pertuzumab, trastuzumab u docetaxel neoawżiljarji kellhom newtropenija bid-deni meta mqabbla ma' 4.0 % tal-pazjenti Asjatiċi ttrattati bi trastuzumab u docetaxel neoawżiljarji.

Fil-prova APHINITY, newtropenija bid-deni seħħet fi 12.1 % tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab u fi 11.1 % tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo. Bhal fil-provi CLEOPATRA, TRYPHAENA, u NEOSPHERE, fil-prova APHINITY ġiet osservata inċidenza ogħla ta' newtropenija bid-deni fost pazjenti Asjatiċi ttrattati b'pertuzumab meta mqabbla ma' razez oħra (15.9 % tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab u 9.9 % tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo).

### Dijarea

#### *Phesgo*

Fil-prova pivital FEDERICA matul il-faži neoawżiljarja, dijarea seħħet f'60.5 % tal-pazjenti ttrattati b'Phesgo u f'54.8 % tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab u trastuzumab ġol-vini. Ĝiet irrapportata dijarea ta' Grad  $\geq 3$  f'6.6 % tal-pazjenti fil-grupp ta' Phesgo vs 4.0 % fil-grupp ta' pertuzumab u trastuzumab ġol-vini (ara sezzjoni 4.4).

Matul il-faži awżiljarja, dijarea seħħet fi 17.7 % tal-pazjenti ttrattati b'Phesgo u f'20.6 % tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab u trastuzumab ġol-vini. Ĝiet irrapportata dijarea ta' Grad  $\geq 3$  f'0 % tal-pazjenti fil-grupp ta' Phesgo vs 1.2 % fil-grupp ta' pertuzumab u trastuzumab ġol-vini.

## *Pertuzumab ġol-vini flimkien ma' trastuzumab u kimoterapija*

Fil-prova pivitali CLEOPATRA f'kanċer metastatiku tas-sider, dijarea seħħet fi 68.4 % tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab u fi 48.7 % tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo (ara sezzjoni 4.4). Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti kieni ta' severità hafifa sa moderata u seħħew fl-ewwel fit cikli ta' trattament. L-inċidenza ta' dijarea ta' Grad 3-4 ta' NCI-CTCAE kienet ta' 9.3 % fil-pazjenti ttrattati b'pertuzumab vs 5.1 % fil-pazjenti ttrattati bil-plaċebo. It-tul medjan tal-itwal episodju kien ta' 18-il ġurnata fil-pazjenti ttrattati b'pertuzumab u ta' 8 ġranet fil-pazjenti ttrattati bil-plaċebo. Avvenimenti ta' dijarea irrispondew tajjeb għall-immaniġġar proaktiv b'sustanzi kontra d-dijarea.

Fil-prova NEOSPHERE, dijarea seħħet f'45.8 % tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab, trastuzumab u docetaxel neoawżiljarji meta mqabbla ma' 33.6 % tal-pazjenti ttrattati b'trastuzumab u docetaxel. Fil-prova TRYphaena, dijarea seħħet fi 72.3 % tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab + TCH neoawżiljarji u f'61.4 % tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab, trastuzumab u docetaxel neoawżiljarji wara FEC. Fiż-żewġ studji l-biċċa l-kbira tal-avvenimenti kienu ta' severità ħafifa sa moderata.

Fil-prova APHINITY, ġiet irrappurtata incidenza oħħla ta' dijarea fil-grupp ittrattat b'pertuzumab (71.2 %) meta mqabbel mal-grupp tal-plačebo (45.2 %). Ġiet irrappurtata dijarea ta' Grad  $\geq 3$  f'9.8 % tal-pazjenti fil-grupp ta' pertuzumab vs 3.7 % fil-grupp tal-plačebo. Il-maġgoranza tal-avvenimenti rrappurtati kienu ta' severità ta' Grad 1 jew 2. L-ogħla incidenza ta' dijarea (kull Grad) ġiet irrappurtata matul il-perjodu ta' terapija mmirata + kimoterapija b'taxane (61.4 % tal-pazjenti fil-grupp ta' pertuzumab vs 33.8 % tal-pazjenti fil-grupp tal-plačebo). L-incidenza ta' dijarea kienet ħafna aktar baxxa wara l-waqfien tal-kimoterapija, u affettwat 18.1 % tal-pazjenti fil-grupp ta' pertuzumab vs 9.2 % tal-pazjenti fil-grupp tal-plačebo fil-perjodu ta' terapija mmirata wara l-kimoterapija.

### Raxx

#### *Phesgo*

Fil-prova pivital FEDERICA, raxx seħħ f'10.7 % tal-pazjenti ttrattati b'Phesgo u fi 15.5 % tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab u trastuzumab ġol-vini matul il-faži neoawżiljarja. Matul il-faži awżiljarja, raxx seħħ fi 8.2 % tal-pazjenti ttrattati b'Phesgo u fi 8.7 % tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab u trastuzumab ġol-vini. Il-maġgoranza tal-avvenimenti ta' raxx kienu ta' Grad 1 jew 2.

#### *Pertuzumab ġol-vini flimkien ma' trastuzumab u kimoterapija*

Fil-prova pivitali CLEOPATRA f'kanċer metastatiku tas-sider, raxx seħħ f'51.7 % tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab, meta mqabbla ma' 38.9 % tal-pazjenti ttrattati bil-plačebo. Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti kienu ta' severità ta' Grad 1 jew 2, seħħew fl-ewwel żewġ čikli, u rrispondew għal terapiji standard, bħal trattament topiku jew orali għall-akne.

Fil-prova NEOSPHERE, raxx seħħ f'40.2 % tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab, trastuzumab u docetaxel neoawżiljarji meta mqabbla ma' 29.0 % tal-pazjenti ttrattati b'trastuzumab u docetaxel. Fil-prova TRYphaena, raxx seħħ f'36.8 % tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab + TCH neoawżiljarji u f'20.0 % tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab, trastuzumab u docetaxel neoawżiljarji wara FEC. L-incidenza ta' raxx kienet oħħla f'pazjenti li rċevew sitt čikli ta' pertuzumab meta mqabbla ma' pazjenti li rċevew tliet čikli ta' pertuzumab, indipendentement mill-kimoterapija mogħtija.

Fil-prova APHINITY, ir-reazzjoni avversa ta' raxx seħħet f'25.8 % tal-pazjenti fil-grupp ta' pertuzumab vs 20.3 % tal-pazjenti fil-grupp tal-plačebo. Il-maġgoranza tal-avvenimenti ta' raxx kienu ta' Grad 1 jew 2.

### Anormalitajiet tal-laboratorju

#### *Phesgo*

Fil-prova pivitali FEDERICA, l-incidenza ta' newtropenija ta' Grad 3-4 ta' NCI-CTCAE v.4 kienet ibbilancjata fiż-żewġ gruppi ta' trattament (13.6 % tal-pazjenti ttrattati b'Phesgo u 13.9 % tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab u trastuzumab ġol-vini) matul il-faži neoawżiljarja u kienet aktar baxxa b'mod sinifikanti matul il-faži awżiljarja (0.8 % tal-pazjenti ttrattati b'Phesgo u 0 % tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab u trastuzumab ġol-vini).

## *Pertuzumab ġol-vini flimkien ma' trastuzumab u kimoterapija*

Fil-prova pivitali CLEOPATRA f'kanċer metastatiku tas-sider, l-inċidenza ta' newtropenia ta' Grad 3-4 ta' NCI-CTCAE v.3 kienet ibbilanċjata fiż-żewġ gruppi ta' trattament (86.3 % tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab u 86.6 % tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo, inkluzi 60.7 % u 64.8 % ta' newtropenia ta' Grad 4, rispettivament).

Fil-prova NEOSPHERE, l-inċidenza ta' newtropenia ta' Grad 3-4 ta' NCI-CTCAE v.3 kienet ta' 74.5 % fil-pazjenti ttrattati b'pertuzumab, trastuzumab u docetaxel neoawżiljarji meta mqabbla ma' 84.5 % fil-pazjenti ttrattati b'trastuzumab u docetaxel, inkluzi 50.9 % u 60.2 % ta' newtropenia ta' Grad 4, rispettivament. Fil-prova TRYPHAENA, l-inċidenza ta' newtropenia ta' Grad 3-4 ta' NCI-CTCAE v.3 kienet ta' 85.3 % fil-pazjenti ttrattati b'pertuzumab + TCH neoawżiljarji u ta' 77.0 % fil-pazjenti ttrattati b'pertuzumab, trastuzumab u docetaxel neoawżiljarji wara FEC, inkluzi 66.7 % u 59.5 % ta' newtropenia ta' Grad 4, rispettivament.

Fil-prova APHINITY, l-inċidenza ta' newtropenia ta' Grad 3-4 ta' NCI-CTCAE v.4 kienet ta' 40.6 % fil-pazjenti ttrattati b'pertuzumab, trastuzumab u kimoterapija meta mqabbla ma' 39.1 % fil-pazjenti ttrattati bil-plaċebo, trastuzumab u kimoterapija, inkluzi 28.3 % u 26.5 % ta' newtropenia ta' Grad 4, rispettivament.

### Immunogeničità

Bħal fil-kaž tal-proteini terapewtiċi kollha, fil-pazjenti ttrattati b'Phesgo hemm il-potenzjal ta' rispons immuni għal pertuzumab u trastuzumab.

Fl-istudju FEDERICA, fil-pazjenti ttrattati b'pertuzumab u trastuzumab ġol-vini, l-inċidenza ta' antikorpi kontra pertuzumab u kontra trastuzumab li žviluppaw mat-trattament kienet ta' 10.6 % (26/245) u 0.4 % (1/245), rispettivament. Fost il-pazjenti li kellhom test požittiv għal antikorpi kontra pertuzumab, ġew osservati antikorpi newtralizzanti kontra pertuzumab fi tliet pazjenti.

Fil-pazjenti ttrattati b'Phesgo, l-inċidenza ta' antikorpi kontra pertuzumab, kontra trastuzumab, u kontra vorhyaluronidase alfa li žviluppaw mat-trattament kienet ta' 12.9 % (31/241), 2.1 % (5/241), u 6.3 % (15/238), rispettivament. Fost dawn il-pazjenti, ġew osservati antikorpi newtralizzanti kontra pertuzumab f'żewġ pazjenti u ġew osservati antikorpi newtralizzanti kontra trastuzumab f'pazjent wieħed.

Ir-rilevanza klinika tal-iżvilupp ta' antikorpi kontra pertuzumab, kontra trastuzumab jew kontra vorhyaluronidase alfa wara t-trattament b'Phesgo mhix magħrufa.

### *Bidla fit-trattament minn pertuzumab u trastuzumab ġol-vini għal Phesgo (jew viċe versa)*

L-Istudju MO40628 investiga s-sigurtà tal-bidla minn pertuzumab u trastuzumab ġol-vini għal Phesgo taħt il-ġilda (Grupp A) u viċe versa (Grupp B) bl-ghan primarju li jevalwa l-preferenza tal-pazjenti għal Phesgo (ara sezzjoni 5.1 għad-dettalji dwar id-disinn tal-istudju).

Fost il-pazjenti fil-Grupp A, l-inċidenza ta' AEs matul iċ-Ċikli 1-3 (trattament ġol-vini) kienet ta' 77.5 % (62/80 pazjent) meta mqabbla maċ-Ċikli 4-6 (trattament taħt il-ġilda) li kienet ta' 72.5 % (58/80 pazjent). Fost il-pazjenti fil-Grupp B, l-inċidenza ta' AEs matul iċ-Ċikli 1-3 (trattament taħt il-ġilda) kienet ta' 77.5 % (62/80 pazjent) meta mqabbla maċ-Ċikli 4-6 (trattament ġol-vini) li kienet ta' 63.8 % (51/80 pazjent), l-aktar minħabba inċidenza oħla ta' reazzjonijiet lokali fis-sit tal-injezzjoni (kollha ta' grad 1 jew 2) matul l-ġhoti ta' Phesgo. Ir-rati ta' qabel il-bidla (Ċikli 1-3) għal avvenimenti avversi serji, avvenimenti avversi ta' grad 3 u twaqqif tat-trattament minħabba avvenimenti avversi kienu baxxi (< 6 %) u simili għar-rati ta' wara l-bidla (Ċikli 4-6).

Ma ġie rrappurtat l-ebda avveniment avvers ta' grad 4 jew grad 5.

## Pazjenti anzjani

F'FEDERICA, ma ġiet osservata l-ebda differenza globali fis-sigurtà ta' Phesgo f'pazjenti b'età ta'  $\geq 65$  u  $< 65$  sena.

Madankollu, fil-provi kliniči pivitali ta' pertuzumab b'pertuzumab flimkien ma' trastuzumab ġol-vini, seħħew nuqqas ta' aptit, anemija, tnaqqis fil-piż, astenja, disgewżja, newropatijsa periferali, ipomanjeżemija u dijarea b'incidenza ta'  $\geq 5\%$  ogħla f'pazjenti b'età ta'  $\geq 65$  sena (n= 418) meta mqabbla ma' pazjenti b'età ta'  $< 65$  sena (n= 2926).

Hemm disponibbli *data* limitata minn provi kliniči dwar pazjenti b'età ta'  $> 75$  sena ttrattati b'Phesgo jew b'pertuzumab u trastuzumab ġol-vini. Id-*data* ta' wara t-tqegħid fis-suq ma turi l-ebda differenza fis-sigurtà ta' pertuzumab flimkien ma' trastuzumab f'pazjenti b'età ta'  $\geq 65$  u  $< 65$  sena.

## Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediciinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediciinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħha huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendici V](#).

## **4.9 Doža eċċessiva**

L-ogħla doža t-testjata ta' Phesgo hija ta' 1200 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab. F'każ ta' doža eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi u għandu jinbeda trattament sintomatiku xieraq.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĞIČI**

### **5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastici, antikorpi monoklonali, Kodiċi ATC: L01FY01

## Mekkaniżmu ta' azzjoni

Phesgo fih pertuzumab u trastuzumab li jipprovd l-effett terapewtiku ta' dan il-prodott mediciinali u vorhyaluronidase alfa, enzima użata biex jiż-diedu d-dispersjoni u l-assorbiment tas-sustanzi koformulati meta jingħataw taħt il-ġilda.

Pertuzumab u trastuzumab huma antikorpi monoklonali rikombinanti umanizzati IgG1 li jimmiraw ir-riċettur tal-fattur tat-tkabbir epidermali uman 2 (HER2 - *human epidermal growth factor receptor 2*). Iż-żeġ sustanzi jeħlu ma' subdominji distinti ta' HER2 mingħajr ma jikkompetu u għandhom mekkaniżmi komplementari biex ifixklu s-sinjal ta' HER2:

- Pertuzumab jimmira spċificament id-dominju ta' dimerizzazzjoni extraċellulari (subdominju II) ta' HER2 u b'hekk jimbløkka l-eterodimerizzazzjoni dipendenti mil-*ligand* ta' HER2 ma' membri oħra tal-familja HER, inklużi r-riċettur tal-fattur tat-tkabbir epidermali (EGFR - *epidermal growth factor receptor*), HER3 u HER4. B'rīżultat ta' dan, pertuzumab jinibixxi s-sinjal intraċellulari attivat mil-*ligand* permezz ta' żewġ rotot ta' sinjal ma għażżeen, kinase tal-proteina attivata minn mitogen (MAP - *mitogen-activated protein*) u phosphoinositide 3-kinase (PI3K). L-inibizzjoni ta' dawn ir-rotot ta' sinjal tista' twassal għal twaqqif tat-tkabbir taċ-ċelluli u apoptoži, rispettivament.

- Trastuzumab jeħel mas-subdominju IV, tad-dominju extracellulari tal-proteina HER2 biex jinibixxi l-proliferazzjoni medjata minn HER2, indipendenti mil-ligand u sinjal ta' sopravivenza f'ċelluli tat-tumur tal-bniedem b'espessjoni żejda ta' HER2.

Barra minn hekk, iż-żewġ sustanzi jimmedjaw čitotossiċità medjata miċ-ċellula dipendenti mill-antikorp (ADCC - *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*). *In vitro*, kemm ADCC ta' pertuzumab kif ukoll dik ta' trastuzumab jiġu eżerċitati b'mod preferenzjali fuq ċelluli tal-kanċer b'espessjoni żejda ta' HER2 meta mqabbla ma' ċelluli tal-kanċer mingħajr espessjoni żejda ta' HER2.

### Effikaċċja klinika u sigurtà

Din is-sezzjoni qiegħda tippreżenta l-esperjenza klinika minn kombinazzjoni ta' doża fissa ta' Phesgo ta' pertuzumab u trastuzumab u minn pertuzumab flimkien ma' trastuzumab ġol-vini f'pazjenti b'kanċer bikri u metastatiku tas-sider b'espessjoni żejda ta' HER2.

### Esperjenza klinika ta' Phesgo f'pazjenti b'kanċer bikri tas-sider pozittiv għal HER2

L-esperjenza klinika ta' Phesgo hija bbażata fuq *data* minn prova klinika ta' Faži III (FEDERICA WO40324) u prova klinika ta' Faži II (PHRANCESCA MO40628) f'pazjenti b'kanċer bikri tas-sider b'espessjoni żejda ta' HER2. Espressjoni żejda ta' HER2 kienet iddeterminata f'laboratorju centrali u ddefinita bħala punteggia ta' 3+ permezz ta' IHC jew proporzjon ta' amplifikazzjoni ta' ISH ta'  $\geq 2.0$  fil-prova deskritta hawn taħt.

### **FEDERICA (WO40324)**

FEDERICA kien studju open-label, b'aktar minn ċentru wieħed u randomised li twettaq f'500 pazjent b'kanċer bikri tas-sider pozittiv għal HER2 li seta' jiġi ttrattat b'kirurgija jew avvanzat lokalment (inkluż infjammatorju) b'daqs tat-tumur ta'  $> 2$  cm jew bi glandoli pozittivi fl-ambjent neoawżiljarju u f'dak awżiljarju. Il-pazjenti kienu randomised biex jirċievu 8 cikli ta' kimoterapija neoawżiljarja bl-għoti fl-istess waqt ta' 4 cikli ta' Phesgo jew ta' pertuzumab u trastuzumab ġol-vini matul iċ-ċikli 5-8. L-investigaturi għażlu waħda miż-żewġ kimoterapiji neoawżiljarji li ġejjin għal pazjenti individwali:

- 4 cikli ta' doxorubicin ( $60 \text{ mg/m}^2$ ) u cyclophosphamide ( $600 \text{ mg/m}^2$ ) kull ġimħtejn segwiti minn paclitaxel ( $80 \text{ mg/m}^2$ ) kull ġimħha għal 12-il ġimħha
- 4 cikli ta' doxorubicin ( $60 \text{ mg/m}^2$ ) u cyclophosphamide ( $600 \text{ mg/m}^2$ ) kull 3 ġimħat segwiti minn 4 cikli ta' docetaxel ( $75 \text{ mg/m}^2$  ghall-ewwel ciklu u wara  $100 \text{ mg/m}^2$  fiċ-ċikli sussegamenti fid-diskrezzjoni tal-investigatur) kull 3 ġimħat

Wara kirurgija, il-pazjenti komplew it-terapija b'Phesgo jew b'pertuzumab u trastuzumab ġol-vini kif ittrattati qabel il-kirurgija għal 14-il ciklu addizzjonal biex ilestu 18-il ciklu ta' terapija mmirata lejn HER2. Il-pazjenti rċeewuk ukoll radjuterapija u terapija endokrinali awżiljarji skont il-prattika lokali. Fil-perjodu awżiljarju, kienet permessa sostituzzjoni ta' trastuzumab ġol-vini għal trastuzumab taħt il-ġilda fid-diskrezzjoni tal-investigatur. Ingħatat terapija mmirata lejn HER2 kull 3 ġimħat skont it-Tabella 3 kif ġej:

**Tabella 3: Dożagg u għoti ta' Phesgo, pertuzumab ġol-vini, trastuzumab ġol-vini, u trastuzumab taħt il-ġilda**

Prodotti Medicinali	Għoti	Doża	
		Għolja tal-Bidu	Ta' Manteniment
Phesgo	Injezzjoni taħt il-ġilda	1200 mg/600 mg	600 mg/600 mg
Pertuzumab	Infużjoni ġol-vini	840 mg	420 mg
Trastuzumab	Infużjoni ġol-vini	8 mg/kg	6 mg/kg
Trastuzumab	Injezzjoni taħt il-ġilda		600 mg

FEDERICA kien imfassal biex juri nuqqas ta' inferjorità tas-C<sub>trough</sub> ta' pertuzumab fis-serum tač-Čiklu 7 (jiġifieri, qabel id-doża tač-Čiklu 8) ta' pertuzumab f'Phesgo meta mqabbel ma' pertuzumab gólvini (punt finali primarju). Punti finali sekondarji ewlenin fiż-żmien tal-analiżi primarja inkludew nuqqas ta' inferjorità tas-C<sub>trough</sub> ta' trastuzumab fis-serum fiċ-Čiklu 7 ta' trastuzumab f'Phesgo meta mqabbel ma' trastuzumab gólvini, effikaċja (rispons patoloġiku shiħ totali, tpCR - *total pathological complete response*, evalwat lokalment), u eżiżi dwar is-sigurtà. Punti finali sekondarji oħra inkludew eżiżi kliniči u dwar is-sigurtà fit-tul (iDFS u OS). Id-demografika kienet ibbilancjata tajjeb bejn iż-żeġw grupp ta' trattament u l-letta medjana tal-pazjenti trattati fl-istudju kienet ta' 51 sena. Il-maġgoranza tal-pazjenti kellhom marda pozittiva għar-riċettur tal-ormoni (61.2 %), marda bi glandoli pozittivi (57.6 %), u kienu Kawkasi (65.8 %).

Għan-nuqqas ta' inferjorità tal-esponenti għal pertuzumab u trastuzumab minn Phesgo rreferi għas-sejjjoni 5.2. Għall-profil tas-sigurtà rreferi għas-sejjjoni 4.8.

L-analiżi tal-punt finali sekondarju tal-effikaċja, tpCR (evalwat lokalment), id-definit bħala nuqqas ta' marda invażiva fis-sider u fl-abt (ypT0/is, ypN0), tidher fit-Tabella 4. Ir-riżultati mill-analiżi finali ta' iDFS u OS b'data ta' meta waqfet tingabar id-data klinika tat-2 ta' Ĝunju 2023 u segwit u medjan ta' 51 xahar jidhru wkoll fit-Tabella 4.

**Tabella 4: Sommarju tal-effikaċja**

	Phesgo (n= 248)	Pertuzumab + trastuzumab gólvini (n= 252)
<b>Rispons patoloġiku Shiħ totali (tpCR - <i>total pathological Complete Response</i>)</b>		
n	248	252
tpCR (ypT0/is, ypN0)	148 (59.7 %)	150 (59.5 %)
CI ta' 95 % <sup>1</sup>	(53.28; 65.84)	(53.18; 65.64)
<b>Sopravivenza Mingħajr il-Marda invażiva (iDFS - <i>Invasive Disease Free survival</i>)</b>		
n	234	239
Pazjenti bl-avveniment (%)	26 (11.1 %)	23 (9.6 %)
Proporzjon ta' Periklu Mhux Stratifikat (CI ta' 95%)		1.13 (0.64, 1.97)
<b>Sopravivenza Globali (OS - <i>Overall Survival</i>)</b>		
n	248	252
Pazjenti bl-avveniment (%)	14 (5.6 %)	12 (4.8 %)
Proporzjon ta' Periklu <sup>2</sup> (CI ta' 95%)		1.26 (0.58, 2.72)

<sup>1</sup> Intervall ta' kunfidenza għal binomjali ta' kumpjun wieħed bl-użu tal-metodu ta' Pearson-Clopper

<sup>2</sup> Analizi stratifikata skont l-istat tar-riċettur tal-ormon centrali, l-istadju kliniku u t-tip ta' kimoterapija.

## PHRANCESCA (MO40628)

L-Istudju MO40628 investiga s-sigurtà tal-bidla minn pertuzumab u trastuzumab gólvini għal Phesgo taħt il-ġilda u viċe versa (ara sejjjoni 4.8) bl-ġhan primarju li jevalwa l-preferenza tal-pazjenti għarr-rotta tal-ghotxi gólvini jew dik taħt il-ġilda: 85 % tal-pazjenti ppreferew ir-rotta ta' taħt il-ġilda, filwaqt li 13.8 % ppreferew l-ghotxi IV, u 1.2 % ma kellhom l-ebda preferenza. Total ta' 160 pazjent kienu inklużi f'dan l-istudju cross over b'2 grupp: 80 pazjent kienu randomised għall-Grupp A (3 čikli ta' pertuzumab u trastuzumab gólvini segwiti minn 3 čikli ta' Phesgo) u 80 pazjent kienu randomised għall-Grupp B (3 čikli ta' Phesgo segwiti minn 3 čikli ta' pertuzumab u trastuzumab gólvini). Fl-analiżi primarja, l-esponenti medjan għal pertuzumab u trastuzumab awziljarji (kemm għoti IV kif ukoll dak SC) kien ta' 11-il čiklu (medda: 6 sa 15).

## Esperjenza klinika ta' pertuzumab flimkien ma' trastuzumab ġol-vini f'kanċer tas-sider požittiv għal HER2

L-esperjenza klinika ta' pertuzumab flimkien ma' trastuzumab ġol-vini hija bbażata fuq *data* minn żewġ provi ta' faži II neoawżiljarji randomised f'kanċer bikri tas-sider (waħda kkontrollata), prova ta' faži II neoawżiljarja mhux randomised, prova ta' faži III randomised fl-ambjent awżiljarju u prova ta' faži III randomised u prova ta' faži II bi grupp wieħed f'kanċer metastatiku tas-sider. Espressjoni jezda ta' HER2 kienet iddeterminata f'laboratorju ċentrali u ddefinita bhala puntegg ta' 3+ permezz ta' IHC jew proporzjon ta' amplifikazzjoni ta' ISH ta'  $\geq 2.0$  fil-provi deskritti hawn taħt.

### *Kanċer bikri tas-sider*

#### Trattament neoawżiljarju

Fl-ambjent neoawżiljarju, kanċers tas-sider avvanzati lokalment u infjammatorji huma kkunsidrati bħala ta' riskju għoli irrispettivament mill-istat tar-riċettur tal-ormon. F'kanċer tas-sider fi stadju bikri, id-daqs tat-tumur, il-grad, l-istat tar-riċettur tal-ormon u l-metastasi fil-glandoli limfatici għandhom jitqiesu fil-valutazzjoni tar-riskju.

L-indikazzjoni fit-trattament neoawżiljarju ta' kanċer tas-sider hija bbażata fuq wiri ta' titjib fir-rata tar-rispons patoloġiku sħiħ, u għandha t-tendenza li turi titjib f'sopravivenza mingħajr il-marda (DFS - *disease-free survival*) li madankollu ma tistabbilixx jew ma tkejjil b'mod preċiż il-benefiċċju fir-rigward ta' eżi ti fit-tul, bħal sopravivenza globali (OS - *overall survival*) jew DFS.

### **NEOSPHERE (WO20697)**

NEOSPHERE hija prova ta' faži II, b'aktar minn ċentru wieħed, multinazzjonali, randomised u kkontrollata b'pertuzumab u li twettqet f'417-il pazjenta adulta b'kanċer tas-sider požittiv għal HER2, li kien għadu kif ġie ddijanostikat, bikri, infjammatorju jew avvanzat lokalment (T2-4d; tumur primarju b'dijametru ta'  $> 2$  cm) li ma kinux irċeiev trastuzumab, kimoterapija jew radjuterapija minn qabel. Pazjenti b'metastasi, kanċer tas-sider bilaterali, fatturi ta' riskju kardijaċi klinikament importanti (ara sezzjoni 4.4) jew LVEF ta'  $< 55\%$  ma kinux inkluži. Il-maġgoranza tal-pazjenti kellhom inqas minn 65 sena.

Il-pazjenti kienu randomised biex jirċievu wieħed mill-korsijiet neoawżiljarji li ġejjin għal 4 ċikli qabel il-kirurgija:

- Trastuzumab flimkien ma' docetaxel
- Pertuzumab flimkien ma' trastuzumab u docetaxel
- Pertuzumab flimkien ma' trastuzumab
- Pertuzumab flimkien ma' docetaxel.

Ir-randomisation kienet stratifikata skont it-tip ta' kanċer tas-sider (jista' jigi ttrattat b'kirurgija, avvanzat lokalment, jew infjammatorju) u l-požittività għar-riċettur tal-estrogenu (ER - *oestrogen receptor*) jew tal-progesteron (PgR - *progesterone receptor*).

Pertuzumab ingħata ġol-vini b'doża tal-bidu ta' 840 mg, segwita minn 420 mg kull tliet ġimħat. Trastuzumab ingħata ġol-vini b'doża tal-bidu ta' 8 mg/kg, segwita minn 6 mg/kg kull tliet ġimħat. Docetaxel ingħata ġol-vini b'doża tal-bidu ta' 75 mg/m<sup>2</sup> segwita minn 75 mg/m<sup>2</sup> jew 100 mg/m<sup>2</sup> (jekk ittollerata) kull 3 ġimħat. Wara l-kirurgija l-pazjenti kollha rċeiev 3 ċikli ta' 5-fluorouracil (600 mg/m<sup>2</sup>), epirubicin (90 mg/m<sup>2</sup>), cyclophosphamide (600 mg/m<sup>2</sup>) (FEC) mogħti ġol-vini kull tliet ġimħat, u trastuzumab mogħti ġol-vini kull tliet ġimħat biex titlesta sena waħda ta' terapija. Il-pazjenti li rċeiev pertuzumab flimkien ma' trastuzumab biss qabel il-kirurgija, sussegwentement irċeiev kemm FEC kif ukoll docetaxel wara l-kirurgija.

Il-punt finali primarju tal-istudju kien ir-rata ta' rispons patoloġiku sħiħ (pCR - *pathological complete response*) fis-sider (ypT0/is). Il-punti finali sekondarji tal-effiċċa kienu r-rata ta' rispons kliniku,

ir-rata ta' kirurgija ta' konservazzjoni tas-sider (tumuri T2-3 biss), DFS, u sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *progression-free survival*). Rati esploratorji addizzjonali ta' pCR inkludew l-istat tal-glandoli (ypT0/isN0 u ypT0N0).

Id-demografika kienet ibbilanċjata tajjeb (l-età medjana kienet ta' 49-50 sena, il-maġgoranza kienu kawkasi (71 %)) u l-pazjenti kollha kienu nisa. B'mod globali 7 % tal-pazjenti kellhom kanċer tas-sider infjammatorju, 32 % kellhom kanċer tas-sider avvanzat lokalment u 61 % kellhom kanċer tas-sider li seta' jiġi ttrattat b'kirurgija. Madwar nofs il-pazjenti f'kull grupp ta' trattament kellhom marda pozittiva għar-riċettur tal-ormon (iddefinita bħala pozittiva għal ER u/jew pozittiva għal PgR).

Ir-riżultati tal-effikacċja huma ppreżentati fit-Tabella 5. Ćie osservat titjib statistikament sinifikanti fir-rata ta' pCR (ypT0/is) f'pazjenti li rċevew pertuzumab flimkien ma' trastuzumab u docetaxel meta mqabbla ma' pazjenti li rċevew trastuzumab u docetaxel (45.8 % vs 29.0 %, valur  $p= 0.0141$ ). Ġiet osservata xejra konsistenti ta' riżultati irrispettivament mid-definizzjoni ta' pCR. Id-differenza fir-rata ta' pCR hija kkunsidrata li x'aktarx twassal għal differenza klinikament sinifikanti fl-eżi fit-tul u hija appoġġjata minn tendenzi pozittivi f'PFS (proporzjon ta' periklu [HR - *hazard ratio*] = 0.69; CI ta' 95 % 0.34; 1.40) u DFS (HR = 0.60; CI ta' 95 % 0.28; 1.27).

Ir-rati ta' pCR kif ukoll id-daqs tal-benefiċċju b'pertuzumab (pertuzumab flimkien ma' trastuzumab u docetaxel meta mqabbla ma' pazjenti li kienu qed jirċievu trastuzumab u docetaxel) kien aktar baxxi fis-sottogrupp ta' pazjenti b'tumuri pozittivi għar-riċettur tal-ormon (differenza ta' 6 % f'pCR fis-sider) milli f'pazjenti b'tumuri negattivi għar-riċettur tal-ormon (differenza ta' 26.4 % f'pCR fis-sider).

Ir-rati ta' pCR kieno simili f'pazjenti b'marda li setgħet tiġi ttrattata b'kirurgija kontra marda avvanzata lokalment. Kien hemm fit-it wiqqas pazjenti b'kanċer tas-sider infjammatorju biex jinsiltu konklużjonijiet konkreti iżda r-rata ta' pCR kienet oħla f'pazjenti li rċevew pertuzumab flimkien ma' trastuzumab u docetaxel.

## TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA hija prova klinika ta' faži II, b'aktar minn ċentru wieħed u randomised li twettqet f'225 pazjenta adulta b'kanċer tas-sider pozittiv għal HER2 avvanzat lokalment, li seta' jiġi ttrattat b'kirurgija, jew infjammatorju (T2-4d; tumur primarju b'dijametru ta' > 2 cm) li ma kinux irċevew trastuzumab, kimoterapija jew radjuterapija minn qabel. Pazjenti b'metastasi, kanċer tas-sider bilaterali, fatturi ta' riskju kardijaċi klinikament importanti (ara sezzjoni 4.4) jew LVEF ta' < 55 % ma kinux inkluži. Il-maġgoranza tal-pazjenti kellhom inqas minn 65 sena. Il-pazjenti kieno randomised biex jirċievu wieħed minn tliet korsijiet neoawżiljarji qabel il-kirurgija kif ġej:

- 3 ċikli ta' FEC segwiti minn 3 ċikli ta' docetaxel, kollha mogħtija flimkien ma' pertuzumab u trastuzumab
- 3 ċikli ta' FEC waħedhom segwiti minn 3 ċikli ta' docetaxel, ma' trastuzumab u pertuzumab mogħtija fl-istess waqt
- 6 ċikli ta' TCH flimkien ma' pertuzumab.

Ir-randomisation kienet stratifikata skont it-tip ta' kanċer tas-sider (jista' jiġi ttrattat b'kirurgija, avvanzat lokalment, jew infjammatorju) u l-pożittività għal ER u/jew PgR.

Pertuzumab ingħata ġol-vini b'doża tal-bidu ta' 840 mg, segwita minn 420 mg kull tliet ġimġhat. Trastuzumab ingħata ġol-vini b'doża tal-bidu ta' 8 mg/kg, segwita minn 6 mg/kg kull tliet ġimġhat. FEC (5-fluorouracil [500 mg/m<sup>2</sup>], epirubicin [100 mg/m<sup>2</sup>], cyclophosphamide [600 mg/m<sup>2</sup>]) ingħataw ġol-vini kull tliet ġimġhat għal 3 ċikli. Docetaxel ingħata bħala infuzjoni ġol-vini b'doża tal-bidu ta' 75 mg/m<sup>2</sup> kull tliet ġimġhat bl-għażu li tiżid għal 100 mg/m<sup>2</sup> fid-diskrezzjoni tal-investigatur jekk id-doża tal-bidu kienet ittollerata tajjeb. Madankollu, fil-grupp ittrattat b'pertuzumab flimkien ma' TCH, docetaxel ingħata ġol-vini b'doża ta' 75 mg/m<sup>2</sup> (ma kienet permessa l-ebda żieda) u carboplatin (AUC 6) ingħata ġol-vini kull tliet ġimġhat. Wara l-kirurgija l-pazjenti kollha rċevew trastuzumab biex titlesta sena waħda ta' terapija.

Il-punt finali primarju ta' dan l-istudju kien is-sigurtà kardijaka matul il-perjodu ta' trattament neoawżiljarju tal-istudju. Il-punti finali sekondarji tal-effikaċja kienu r-rata ta' pCR fis-sider (ypT0/is), DFS, PFS u OS.

Id-demografika kienet ibbilanċjata tajjeb bejn il-gruppi (l-età medjana kienet ta' 49-50 sena, il-maġgoranza kienu Kawkasi [77 %]) u l-pazjenti kollha kienu nisa. B'mod globali 6 % tal-pazjenti kellhom kanċer tas-sider infjammatorju, 25 % kellhom kanċer tas-sider avvanzat lokalment u 69 % kellhom kanċer tas-sider li seta' jiġi ttrattat b'kirurgija. Madwar nofs il-pazjenti f'kull grupp ta' trattament kellhom marda požittiva għal ER u/jew požittiva għal PgR.

Meta mqabbel ma' *data* ppubblikata għal korsijiet simili mingħajr pertuzumab, ġew osservati rati għolja ta' pCR fit-3 gruppi kollha ta' trattament (ara Tabella 5). Giet osservata xejra konsistenti ta' riżultati irrispettivament mid-definizzjoni ta' pCR użata. Ir-rati ta' pCR kienu aktar baxxi fis-sottogrupp ta' pazjenti b'tumuri požittivi għar-riċettur tal-ormon (medda 46.2 % sa 50.0 %) milli-f'pazjenti b'tumuri negattivi għar-riċettur tal-ormon (medda 65.0 % sa 83.8 %).

Ir-rati ta' pCR kienu simili f'pazjenti b'marda li setgħet tiġi ttrattata b'kirurgija u marda avvanzata lokalment. Kien hemm ftit wisq pazjenti b'kanċer tas-sider infjammatorju biex jinsiltu konklużjonijiet konkreti.

**Tabella 5 NEOSPHERE (WO20697) u TRYPHAENA (BO22280): Deskrizzjoni fil-qosor tal-effikaċja (Popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)**

Parametru	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
Rata ta' pCR fis-sider (ypT0/is) n (%) [CI ta' 95 %] <sup>1</sup>	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 fir-rati ta' pCR <sup>2</sup> [CI ta' 95 %] <sup>3</sup>		+ 16.8 % [3.5; 30.1]	- 12.2 % [- 23.8; - 0.5]	- 21.8 % [- 35.1; - 8.5]	NA	NA	NA
valur p (b'corr. ta' Simes għat-test ta' CMH) <sup>4</sup>		0.0141 (vs trastuzumab+docetaxel)	0.0198 (vs trastuzumab+docetaxel)	0.0030 (vs pertuzumab+trastuzumab+docetaxel)	NA	NA	NA
Rata ta' pCR fis-	23 (21.5 %)	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]

	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
Parametru	Trastuzumab+docetaxel N= 107	Pertuzumab+trastuzumab+docetaxel N= 107	Pertuzumab+trastuzumab N= 107	Pertuzumab+docetaxel N= 96	Pertuzumab+trastuzumab+docetaxel N= 73	FEC → Pertuzumab+trastuzumab+docetaxel N= 75	Pertuzumab+TCH N= 77
sider u fil-glandoli limfatiċi (ypT0/is N0) n (%) [CI ta' 95 %]	[14.1; 30.5]						
ypT0 N0 n (%) [CI ta' 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]
Rispons Kliniku <sup>5</sup>	79 (79.8 %)	89 (88.1 %)	69 (67.6 %)	65 (71.4 %)	67 (91.8 %)	71 (94.7 %)	69 (89.6 %)

FEC: 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide; TCH: docetaxel, carboplatin u trastuzumab, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel

1. CI ta' 95 % għal binomjali ta' kumpjun wieħed bl-užu tal-metodu ta' Pearson-Clopper.
2. Pertuzumab+trastuzumab+docetaxel u pertuzumab+trastuzumab tat-trattament huma mqabbla ma' Trastuzumab+Docetaxel filwaqt li pertuzumab+docetaxel huwa mqabbel ma' pertuzumab+trastuzumab+docetaxel.
3. CI ta' 95 % approssimattiv għad-differenza taż-żewġ rati ta' rispons bl-užu tal-metodu ta' Hauck-Anderson.
4. valur p mit-test ta' Cochran-Mantel-Haenszel, b'aġġustament tal-multipliċità ta' Simes.
5. Rispons kliniku jirrapreżenta pazjenti bl-ahjar rispons globali ta' CR jew PR matul il-perjodu neoawżiljarju (fil-leżjoni primarja tas-sider).

## BERENICE (WO29217)

BERENICE hija prova ta' Fażi II mhux randomised, open-label, b'aktar minn centrū wieħed u multinazzjonali li twettqet f'401 pazjent b'kanċer tas-sider pozittiv għal HER2, avvanzat lokalment, infjammatorju jew fi stadju bikri (b'tumuri primarji b'dijametru ta' > 2 cm jew marda bi glandoli pozittivi).

L-istudju BERENICE inkluda żewġ gruppi paralleli ta' pazjenti. Pazjenti kkunsidrati xierqa għal trattament neoawżiljaru bi trastuzumab flimkien ma' kimoterapija bbażata fuq anthracycline/taxane kienu allokati biex jirċievu wieħed miż-żewġ korsijiet li ġejjin qabel il-kirurgija kif ġej:

- Koorti A - 4 čikli ta' doża aktar intensa ta' doxorubicin u cyclophosphamide kull ġimħażtejn segwiti minn 4 čikli ta' pertuzumab flimkien ma' trastuzumab u paclitaxel.
- Koorti B - 4 čikli ta' FEC segwiti minn 4 čikli ta' pertuzumab flimkien ma' trastuzumab u docetaxel.

Wara l-kirurgija l-pazjenti kollha rċevew pertuzumab u trastuzumab ġol-vini kull 3 ġimġħat biex titlesta sena waħda ta' terapija.

Il-punt finali primarju tal-prova BERENICE huwa s-sigurtà kardijaka fil-perjodu neoawżiljarju tal-prova. Il-punt finali primarju tas-sigurtà kardijaka, jiġifieri l-inċidenza ta' LVD tal-Klassi III/IV ta' NYHA u tnaqqis fl-LVEF, kien konsistenti mad-data preċedenti fl-ambjent neoawżiljarju (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

### Trattament awżiljarju

Fl-ambjent awżiljarju, abbaži tad-data mill-istudju APHINITY, pazjenti b'kanċer bikri tas-sider pozittiv għal HER2 f'riskju għoli ta' rikorrenza huma ddefiniti bħala dawk b'marda bi glandoli limfatiċi pozittivi jew marda negattiva għar-riċettur tal-ormon.

### **APHINITY (BO25126)**

APHINITY hija prova ta' Fażi III, b'aktar minn ċentru wieħed, randomised, double-blind u kkontrollata bil-plaċebo li twettqet f'4804 pazjenti b'kanċer bikri tas-sider pozittiv għal HER2 li kellhom it-tumur primarju tagħihom imneħħi permezz ta' kirurgija qabel ir-randomisation. Il-pazjenti mbagħad gew randomised biex jirċievu pertuzumab jew plaċebo, flimkien ma' trastuzumab u kimoterapija awżiljarji. L-investigaturi għażlu wieħed mill-korsijiet ta' kimoterapija bbażata fuq anthracycline jew mhux ibbażata fuq anthracycline li ġejjin għal pazjenti individwali:

- 3 jew 4 čikli ta' FEC jew 5-fluorouracil, doxorubicin u cyclophosphamide (FAC), segwiti minn 3 jew 4 čikli ta' docetaxel jew 12-il čiklu ta' paclitaxel kull ġimgħa
- 4 čikli ta' AC jew epirubicin u cyclophosphamide (EC), segwiti minn 3 jew 4 čikli ta' docetaxel jew 12-il čiklu ta' paclitaxel kull ġimgħa
- 6 čikli ta' docetaxel flimkien ma' carboplatin

Pertuzumab u trastuzumab ingħataw ġol-vini (ara sezzjoni 4.2) kull 3 ġimħat b'bidu fil-Jum 1 tal-ewwel čiklu li fih taxane, għal total ta' 52 ġimħa (sa 18-il čiklu) jew sa rikorrenza, irtirar tal-kunsens jew tossiċità li ma tistax tīgi mmaniġġata. Ingħataw doži standard ta' 5-fluorouracil, epirubicin, doxorubicin, cyclophosphamide, docetaxel, paclitaxel u carboplatin. Wara t-testi ja kien idher il-pazjenti rċevew radjuterapija u/jew terapija b'ormoni skont l-i-standard kliniku lokali.

Il-punt finali primarju tal-istudju kien sopravivenza mingħajr il-marda invaživa (IDFS - *invasive disease-free survival*), iddefinita bħala ż-żmien mir-randomisation sal-ewwel okkorrenza ta' rikorrenza ta' kanċer tas-sider ipsilaterali lokali jew reġjonali invaživ, rikorrenza f'post ieħor, kanċer tas-sider kontralaterali invaživ, jew mewt minn kwalunkwe kawża. Il-punti finali sekondarji tal-effiċċiġa kienu IDFS inkluż it-tieni kanċer primarju mhux tas-sider, OS, DFS, intervall mingħajr rikorrenza (RFI - *recurrence-free interval*) u intervall mingħajr rikorrenza f'postijiet oħra (DRFI - *distant recurrence-free interval*).

Id-demografika kienet ibbilanċjata tajjeb bejn iż-żewġ grupp tat-trattament. L-età medjana kienet ta' 51 sena, u aktar minn 99 % tal-pazjenti kienu nisa. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom marda bi glandoli pozittivi (63 %) u/jew marda pozittiva għar-riċettur tal-ormon (64 %), u kienu Kawkasi (71 %).

Wara segwitu medjan ta' 45.4 xhur, l-istudju APHINITY wera tnaqqis ta' 19 % (HR = 0.81; CI ta' 95 % 0.66; 1.00 valur p 0.0446) fir-riskju ta' rikorrenza jew mewt f'pazjenti randomised biex jirċievu pertuzumab meta mqabbla ma' pazjenti randomised biex jirċievu plaċebo.

Ir-riżultati tal-effiċċiġa mill-prova APHINITY huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 6 u fil-Figura 1.

**Tabella 6 Effikaċja globali: Popolazzjoni bl-intenzjoni li tīgi ttrattata**

	Pertuzumab + trastuzumab + kimoterapija N= 2400	Plaċebo + trastuzumab + kimoterapija N= 2404
<b>Punt Finali Primarju</b>		
<b>Sopravivenza mingħajr il-marda invażiva (IDFS - <i>Invasive disease free survival</i>)</b>		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	171 (7.1 %)	210 (8.7 %)
HR [CI ta' 95 %]	0.81 [0.66; 1.00]	
valur p (test Log-Rank, stratifikat <sup>1</sup> )	0.0446	
Rata ta' 3 snin mingħajr avveniment <sup>2</sup> [CI ta' 95 %]	94.1 [93.1; 95.0]	93.2 [92.2; 94.3]
<b>Punti Finali Sekondarji<sup>1</sup></b>		
<b>IDFS li tinkludi t-tieni kanċer primarju mhux tas-sider</b>		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	189 (7.9 %)	230 (9.6 %)
HR [CI ta' 95 %]	0.82 [0.68; 0.99]	
valur p (test Log-Rank, stratifikat <sup>1</sup> )	0.0430	
Rata ta' 3 snin mingħajr avveniment <sup>2</sup> [CI ta' 95 %]	93.5 [92.5; 94.5]	92.5 [91.4; 93.6]
<b>Sopravivenza mingħajr il-marda (DFS - <i>Disease free survival</i>)</b>		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	192 (8.0 %)	236 (9.8 %)
HR [CI ta' 95 %]	0.81 [0.67; 0.98]	
valur p (test Log-Rank, stratifikat <sup>1</sup> )	0.0327	
Rata ta' 3 snin mingħajr avveniment <sup>2</sup> [CI ta' 95 %]	93.4 [92.4; 94.4]	92.3 [91.2; 93.4]
<b>Sopravivenza globali (OS - <i>Overall survival</i>)<sup>3</sup></b>		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	80 (3.3 %)	89 (3.7 %)
HR [CI ta' 95 %]	0.89 [0.66; 1.21]	
valur p (test Log-Rank, stratifikat <sup>1</sup> )	0.4673	
Rata ta' 3 snin mingħajr avveniment <sup>2</sup> [CI ta' 95 %]	97.7 [97.0; 98.3]	97.7 [97.1; 98.3]

**Tifsira għat-taqṣiriet (Tabella 6):** HR: Hazard Ratio (Proporjon ta' Periklu); CI: Confidence Interval (Intervall ta' Kunfidenza)

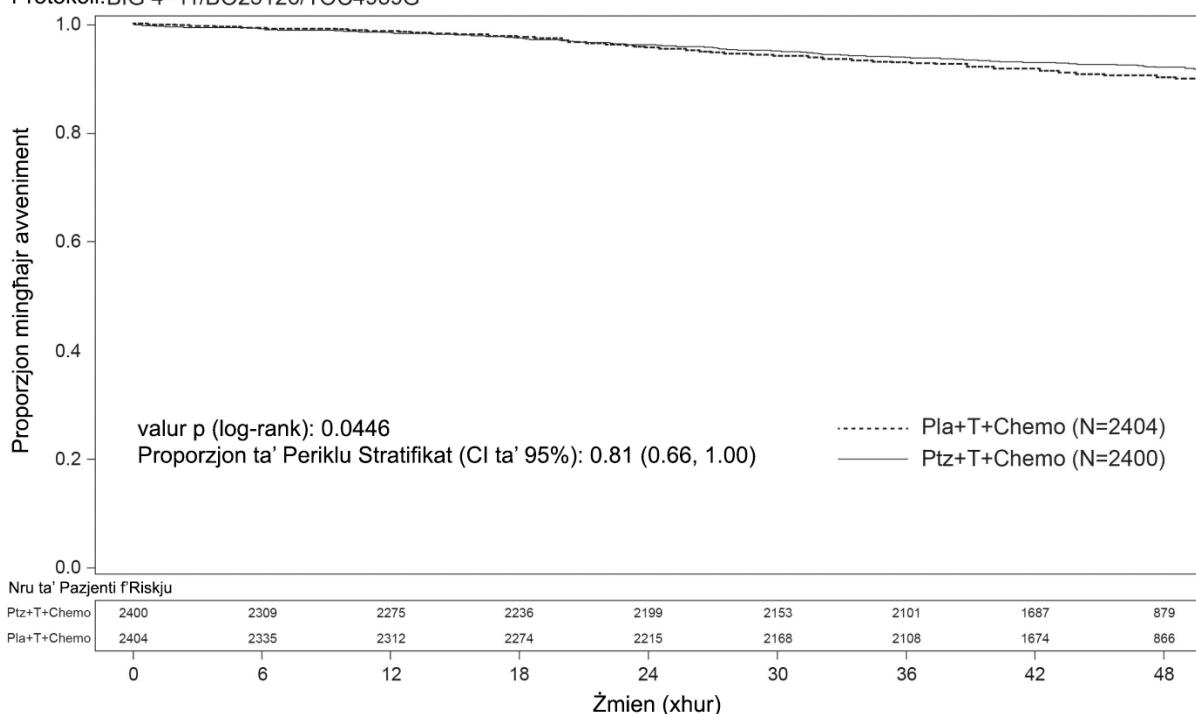
1. L-analizi kollha huma stratifikati skont l-istat tal-glandoli, il-verżjoni tal-protokoll, l-istat tar-riċettur tal-ormon ċentrali, u l-kors ta' kimoterapija awžiljarja.

2. Rata ta' 3 snin mingħajr avveniment idderivata mill-istimi ta' Kaplan-Meier.

3. Data mill-ewwel analizi interim.

## Figura 1 Kurva Kaplan-Meier tas-sopravivenza mingħajr il-marda invażiva

Plot Kaplan-Meier taż-Żmien sal-Ewwel Avveniment ta' IDFS (Xhur) skont il-Kors tat-Trattament, Popolazzjoni ITT  
Protokoll:BIG 4-11/BO25126/TOC4939G



IDFS= *invasive disease free survival* (sopravivenza mingħajr il-marda invażiva); CI= *confidence interval* (intervall ta' kunfidenza); Pla= plačebo; Ptz= pertuzumab; T= trastuzumab.

L-istima ta' IDFS wara 4 snin kienet ta' 92.3 % fil-grupp ittrattat b'pertuzumab kontra 90.6 % fil-grupp ittrattat bil-plačebo. Fiż-żmien tal-istima s-segwitu medjan kien ta' 45.4 xhur.

### Riżultati tal-analiżi tas-sottogrupp

Fiż-żmien tal-analiżi primarja, il-benefiċċċi ta' pertuzumab kien aktar evidenti f'sottogruppi ta' pazjenti f'riskju għoli ta' rikorrenza: pazjenti b'marda bi glandoli pozittivi jew marda negattiva għar-riċettur tal-ormon (ara tabella 7).

**Tabella 7 Riżultati tal-effikaċċja fis-sottogruppi skont l-istat tal-glandoli u l-istat tar-riċettur tal-ormon<sup>1</sup>**

Popolazzjoni	Numru ta' avvenimenti ta' IDFS/N Totali (%)		HR mhux stratifikat (CI ta' 95 %)
	Pertuzumab + trastuzumab + kimoterapija	Plačebo + trastuzumab + kimoterapija	
<b>Stat tal-glandoli</b>			
Požittiv	139/1,503 (9.2 %)	181/1,502 (12.1 %)	0.77 (0.62; 0.96)
Negattiv	32/897 (3.6 %)	29/902 (3.2 %)	1.13 (0.68; 1.86)
<b>Stat tar-riċettur tal-ormon</b>			
Negattiv	71/864 (8.2 %)	91/858 (10.6 %)	0.76 (0.56; 1.04)
Požittiv	100/1,536 (6.5 %)	119/1,546 (7.7 %)	0.86 (0.66; 1.13)

<sup>1</sup> Analizi ta' sottograppi spċċifikat minn qabel mingħajr aġġustament għal paraguni multipli, għalhekk, ir-riżultati huma kkunsidrati bħala deskrittivi.

L-istimi tar-rati ta' IDFS fis-sottogrupp bi glandoli limfatici pozittivi kienu ta' 92.0 % kontra 90.2 % wara 3 snin u ta' 89.9 % vs 86.7 % wara 4 snin fil-pazjenti trattati b'pertuzumab kontra l-pazjenti trattati bil-plačebo, rispettivamente. Fis-sottogrupp bi glandoli limfatici negattivi, l-istimi tar-rati ta' IDFS kienu ta' 97.5 % kontra 98.4 % wara 3 snin u ta' 96.2 % kontra 96.7 % wara 4 snin fil-pazjenti trattati b'pertuzumab kontra l-pazjenti trattati bil-plačebo, rispettivamente. Fis-sottogrupp b'marda negativa għar-riċettur tal-ormon, l-istimi tar-rati ta' IDFS kienu ta' 92.8 % kontra 91.2 % wara 3 snin u ta' 91.0 % kontra 88.7 % wara 4 snin fil-pazjenti trattati b'pertuzumab kontra l-pazjenti trattati bil-plačebo, rispettivamente. Fis-sottogrupp b'marda pozittiva għar-riċettur tal-ormon, l-istimi tar-rati ta' IDFS kienu ta' 94.8 % kontra 94.4 % wara 3 snin u ta' 93.0 % kontra 91.6 % wara 4 snin fil-pazjenti trattati b'pertuzumab kontra l-pazjenti trattati bil-plačebo, rispettivamente.

#### Eżiġi Rrappurtati mill-Pazjent (PRO - Patient Reported Outcomes)

Il-punti finali sekondarji inkludew il-valutazzjoni tal-istat ta' saħħha globali, tar-rwl u l-funzjoni fizika, u tas-sintomi tat-trattament irrapportati mill-pazjent bl-użu tal-kwestjonarji EORTC QLQ-C30 u EORTC QLQ-BR23. Fl-analizi tal-eżiġi rrappurtati mill-pazjent, differenza ta' 10 punti kienet ikkunsidra klinikament sinifikanti.

Il-punteggi tal-funzjoni fizika, tal-istat tas-saħħha globali u tad-dijarea tal-pazjenti wrew bidla klinikament sinifikanti matul il-kimoterapija fiż-żewġ grupperi ta' trattament. It-tnejja medju mil-linja baži f'dak iż-żmien għall-funzjoni fizika kien ta' - 10.7 (CI ta' 95 % - 11.4; - 10.0) fil-grupp ta' pertuzumab u ta' - 10.6 (CI ta' 95 % - 11.4; - 9.9) fil-grupp tal-plačebo; l-istat tas-saħħha globali kien ta' - 11.2 (CI ta' 95 % - 12.2; - 10.2) fil-grupp ta' pertuzumab u ta' - 10.2 (CI ta' 95 % - 11.1; - 9.2) fil-grupp tal-plačebo. Bidla fis-sintomi tad-dijarea żidiet għal + 22.3 (CI ta' 95 % 21.0; 23.6) fil-grupp ta' pertuzumab kontra + 9.2 (CI ta' 95 % 8.2; 10.2) fil-grupp tal-plačebo.

Wara dan, fiż-żewġ grupperi l-punteggi tal-funzjoni fizika u tal-istat ta' saħħha globali reġgħu lura għal-livelli fil-linjal baži matul trattament immirat. Is-sintomi ta' dijarea reġgħu lura għal-linjal baži wara terapija għal HER2 fil-grupp ta' pertuzumab. Iż-żieda ta' pertuzumab ma' trastuzumab flimkien ma' kimoterapija ma affettwatx il-funzjoni tar-rwl globali tal-pazjenti matul il-kors tal-istudju.

#### Kanċer metastatiku tas-sider

##### *Pertuzumab flimkien ma' trastuzumab u docetaxel*

CLEOPATRA (WO20698) hija prova klinika ta' faži III b'aktar minn centrū wieħed, randomised, double-blind u kkontrollata bil-plačebo li twettqet f'808 pazjenti b'kanċer tas-sider li ma jistax jitneħha b'kirurgija, pozittiv għal HER2, metastatiku jew rikorrenti lokalment. Pazjenti b'fatturi ta' riskju kardijaċi klinikament importanti ma kinux inklużi (ara sezzjoni 4.4). Minħabba l-esklużjoni tal-pazjenti b'metastasi fil-moħħ, m'hemm l-ebda data disponibbli dwar l-attività ta' pertuzumab fuq metastasi fil-moħħ. Hemm data limitata ħafna disponibbli dwar pazjenti b'marda rikorrenti lokalment li ma tistax titneħha b'kirurgija. Il-pazjenti kienu randomised 1:1 biex jirċievu plačebo + trastuzumab + docetaxel jew pertuzumab + trastuzumab + docetaxel.

Pertuzumab u trastuzumab ingħataw b'doži standard f'kors ta' kull 3 ġimħat. Il-pazjenti kienu trattati b'pertuzumab u trastuzumab sa progressjoni tal-marda, irtirar tal-kunsens jew tossiċità li ma tistax tiġi mmaniġġata. Docetaxel ingħata bħala infużjoni ġol-vini b'doża tal-bidu ta' 75 mg/m<sup>2</sup> kull tliet ġimħat għal mill-inqas 6 ċikli. Id-doża ta' docetaxel setgħet tiżdied għal 100 mg/m<sup>2</sup> fid-diskrezzjoni tal-investigatur jekk id-doża tal-bidu kienet ittollerata tajjeb.

Il-punt finali primarju tal-istudju kien PFS kif evalwata minn facilità ta' rieżami indipendent (IRF - *independent review facility*) u ddefinita bħala ż-żmien mid-data tar-randomisation sad-data ta' progressjoni tal-marda jew mewt (minn kwalunkwe kawża) jekk il-mewt seħħet fi żmien 18-il ġimħa mill-ahħar valutazzjoni tat-tumur. Il-punti finali sekondarji tal-effiċċja kien OS, PFS (evalwata mill-investigatur), rata ta' respons oggettiv (ORR - *objective response rate*), tul tar-rispons, u ż-żmien sal-progressjoni tas-sintomi skont il-kwestjonarju FACT B dwar il-Kwalità tal-Ħajja.

Madwar nofs il-pazjenti f'kull grupp ta' trattament kellhom marda pozittiva għar-riċettur tal-ormon (iddefinita bħala pozittiva għal ER u/jew pozittiva għal PgR) u madwar nofs il-pazjenti f'kull grupp ta' trattament kienu rċevew terapija awżiljarja jew neoawżiljarja minn qabel. Il-biċċa l-kbira ta' dawn il-pazjenti kienu rċevew terapija b'anthracycline minn qabel u 11 % tal-pazjenti kollha kienu rċevew trastuzumab minn qabel. Total ta' 43 % tal-pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' trattament kienu rċevew radjuterapija fil-passat. L-LVEF medjan tal-pazjenti fil-linja baži kien ta' 65.0 % (medda 50 % - 88 %) fiż-żewġ gruppi.

Ir-riżultati tal-effikaċja mill-istudju CLEOPATRA huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 8. Intwera titjib statistikament sinifikanti f'PFS evalwata minn IRF fil-grupp ittrattat b'pertuzumab meta mqabbel mal-grupp ittrattat bil-plaċebo. Ir-riżultati ta' PFS evalwata mill-investigatur kienu simili għal dawk osservati għal PFS evalwata minn IRF.

**Tabella 8 Sommarju tal-effikaċja mill-istudju CLEOPATRA**

Parametru	Placebo+ trastuzumab + docetaxel n= 406	Pertuzumab+ trastuzumab + docetaxel n= 402	HR (CI ta' 95 %)	valur p
<b>Sopravivenza mingħajr progressjoni (rieżami indipendenti) - punt finali primarju*</b>				
nru ta' pazjenti b'avveniment Xhur medjana	242 (59 %) 12.4	191 (47.5 %) 18.5	0.62 [0.51; 0.75]	< 0.0001
<b>Sopravivenza globali - punt finali sekondarju**</b>				
nru ta' pazjenti b'avveniment Xhur medjana	221 (54.4 %) 40.8	168 (41.8 %) 56.5	0.68 [0.56; 0.84]	0.0002
<b>Rata ta' rispons oġgettiv (ORR - Objective response rate)<sup>†</sup> - punt finali sekondarju</b> nru ta' pazjenti b'marda li tista' titkejjel Pazjenti li rrispondew*** CI ta' 95 % ghall-ORR Rispons shih (CR - Complete response) Rispons parzjali (PR - Partial response) Marda stabbli (SD - Stable disease) Marda progressiva (PD - Progressive disease)	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 fl-ORR: 10.8 % [4.2; 17.5]	0.0011
<b>Tul tar-rispons †<sup>†</sup></b> n= 233 Għimgħat medjana 54.1 CI ta' 95 % ghall-medjan [46; 64]	275 87.6 [71; 106]			

\* Analizi primarja tas-sopravivenza mingħajr progressjoni, data ta' meta waqfet l-analiżi t-13 ta' Mejju 2011.

\*\* Sopravivenza globali finali mmexxija mill-avveniment, data ta' meta waqfet l-analiżi t-11 ta' Frar 2014.

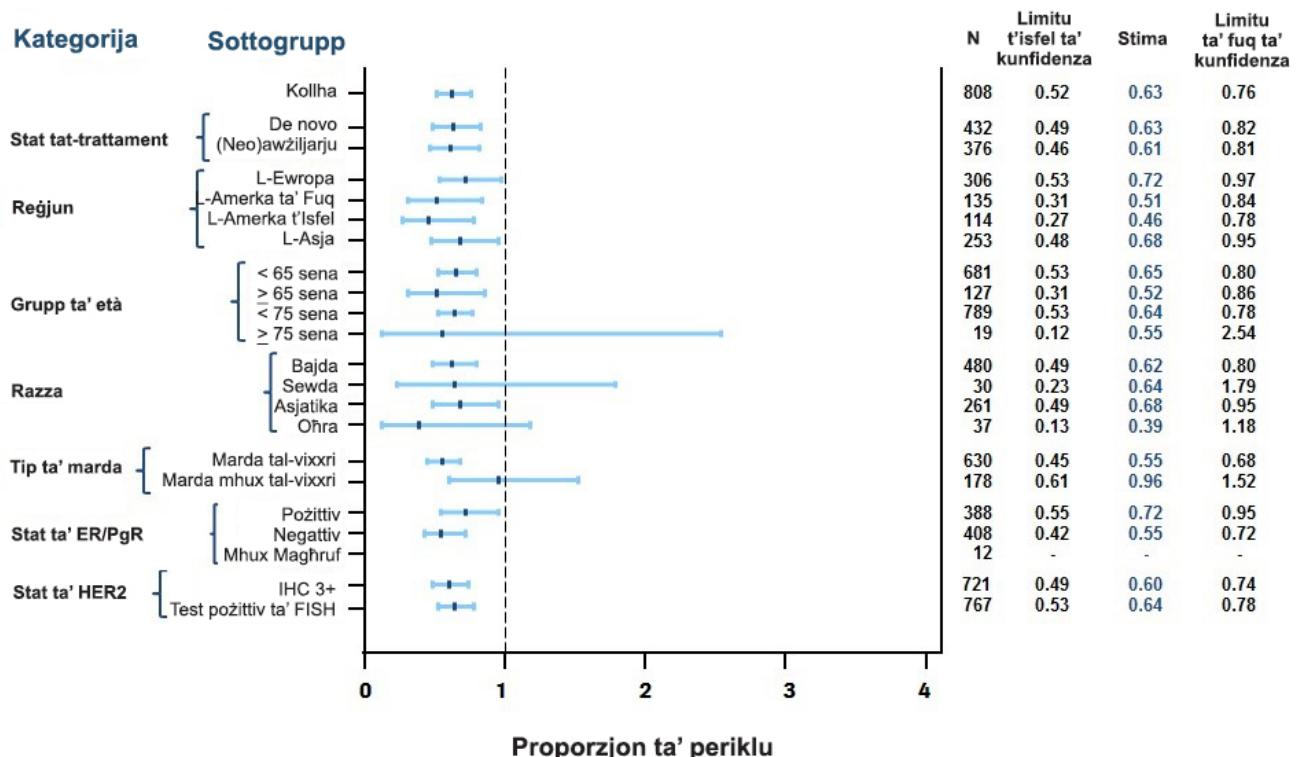
\*\*\* Pazjenti bl-ahjar rispons globali ta' CR jew PR ikkonfermat minn RECIST.

† Evalwat f'pazjenti skont l-ahjar rispons globali ta' CR jew PR.

<sup>†</sup> Ir-rata ta' rispons oġgettiv u t-tul tar-rispons huma bbażati fuq valutazzjonijiet tat-tumur evalwati minn IRF.

Ĝew osservati riżultati konsistenti fis-sottogruppi ta' pazjenti specifikati minn qabel kollha inkluži s-sottogruppi bbażati fuq fatturi ta' stratifikazzjoni ta' reġjun ġeografiku u terapija awžiljarja/neawžiljarja minn qabel jew kanċer metastatiku tas-sider *de novo* (ara Figura 2). Analizi esploratorja *post hoc* uriet li ghall-pazjenti li kienu rċevew trastuzumab minn qabel (n= 88), il-proporzjon ta' periklu għal PFS evalwata minn IRF kien ta' 0.62 (CI ta' 95 % 0.35; 1.07), meta mqabbel ma' 0.60 (CI ta' 95 % 0.43; 0.83) ghall-pazjenti li kienu rċevew terapija minn qabel li ma kinitx tinkludi trastuzumab (n= 288).

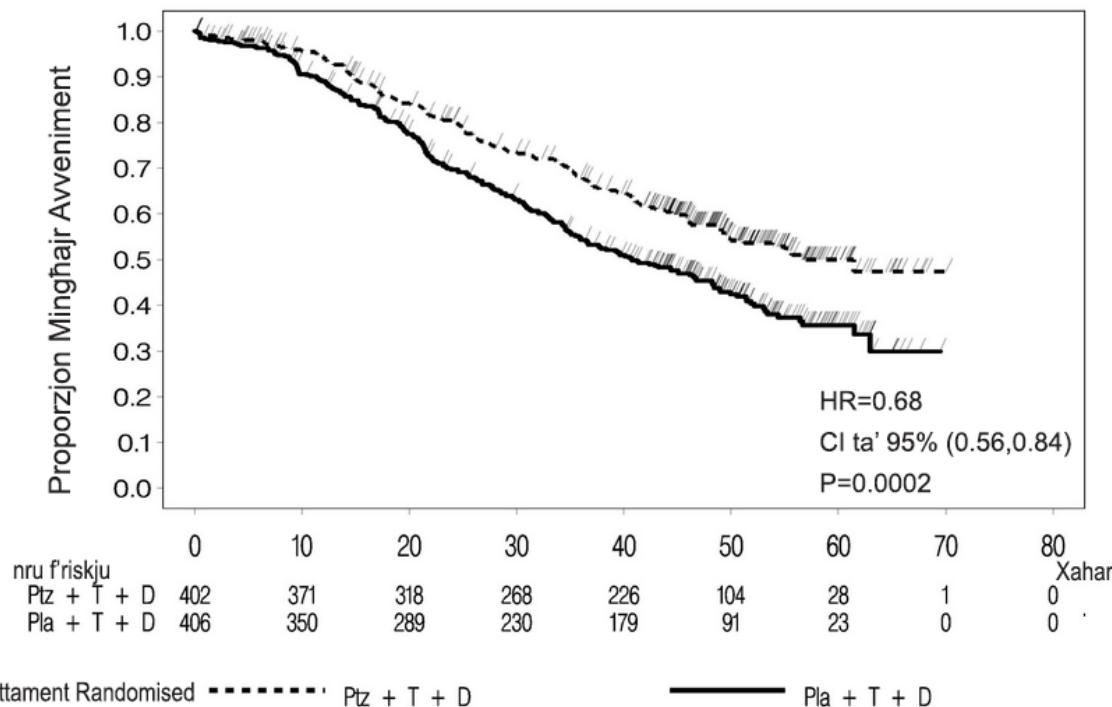
**Figura 2 PFS evalwata minn IRF skont is-sottograpp tal-pazjenti**



L-analizi finali ta' OS immexxija mill-avveniment twettqet meta 389 pazjent kienu mietu (221 fil-grupp ittrattat bil-plaċebo u 168 fil-grupp ittrattat b'pertuzumab). Il-benefiċċju statistikament sinifikanti f'OS favur il-grupp ittrattat b'pertuzumab, osservat preċedentement f'analizi *interim* ta' OS (imwettqa sena wara l-analizi primarja), inżamm (HR = 0.68; p= 0.0002 test log-rank). Iż-żmien medjan sal-mewt kien ta' 40.8 xhur fil-grupp ittrattat bil-plaċebo u ta' 56.5 xhur fil-grupp ittrattat b'pertuzumab (ara Tabella 8, Figura 3).

Analizi deskrittiva ta' OS li twettqet fi tmiem l-istudju meta kienu mietu 515-il pazjent (280 fil-grupp ittrattat bil-plaċebo u 235 fil-grupp ittrattat b'pertuzumab) uriet li l-benefiċċju statistikament sinifikanti f'OS favur il-grupp ittrattat b'pertuzumab inżamm maž-żmien wara segwitu medjan ta' 99 xahar (HR = 0.69; p < 0.0001 test log-rank; żmien medjan sal-mewt ta' 40.8 xhur [il-grupp ittrattat bil-plaċebo] kontra 57.1 xhur [il-grupp ittrattat b'pertuzumab]. L-istimi tas-sopravivenza tal-punt ta' riferiment wara 8 snin kienu ta' 37 % fil-grupp ittrattat b'pertuzumab u ta' 23 % fil-grupp ittrattat bil-plaċebo.

**Figura 3 Kurva Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali mmexxija mill-avveniment**



Ma nstabet l-ebda differenza statistikament sinifikanti bejn iż-żewġ grupp ta' trattament fil-Kwalità tal-Hajja Relatata mas-Saħħa kif evalwata mill-punteggi FACT-B TOI-PFB.

#### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzijsa Ewropea ghall-Mediċini rrinunzzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Phesgo f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kanċer tas-sider (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

#### **5.2. Tagħrif farmakokinetiku**

Ir-riżultati PK għall-punt finali primarju tas-C<sub>trough</sub> ta' pertuzumab fiċ-Ċiklu 7 (jiġifieri, qabel id-doża taċ-ċiklu 8), urew nuqqas ta' inferjorità ta' pertuzumab f'Phesgo (medja ġeometrika ta' 88.7 mcg/mL) meta mqabbel ma' pertuzumab ġol-vini (medja ġeometrika ta' 72.4 mcg/mL) bi proporzjon ġeometriku medju ta' 1.22 (CI ta' 90 %: 1.14-1.31). Il-limitu t'isfel tal-intervall ta' kunfidenza ta' 90 % ta' żewġ naħħat għall-proporzjon ġeometriku medju ta' pertuzumab f'Phesgo u pertuzumab ġol-vini kien ta' 1.14, jiġifieri akbar mill-marġni ddefinit minn qabel ta' 0.8.

Ir-riżultati PK għall-punt finali sekondarju, is-C<sub>trough</sub> ta' trastuzumab fiċ-Ċiklu 7 (jiġifieri, qabel id-doża taċ-ċiklu 8), urew nuqqas ta' inferjorità ta' trastuzumab f'Phesgo (medja ġeometrika ta' 57.5 mcg/mL) meta mqabbel ma' trastuzumab ġol-vini (medja ġeometrika ta' 43.2 mcg/mL) bi proporzjon ġeometriku medju ta' 1.33 (CI ta' 90 %: 1.24-1.43).

#### Assorbiment

Il-konċentrazzjoni massima (C<sub>max</sub>) medjana fis-serum ta' pertuzumab f'Phesgo u ż-żmien sal-konċentrazzjoni massima (T<sub>max</sub>) kienu ta' 157 mcg/mL u 3.82 ġurnata, rispettivament. Abbaži tal-analizi PK tal-popolazzjoni, il-bijodisponibilità assoluta kienet ta' 0.712 u r-rata ta' assorbiment tal-ewwel ordni (Ka) hija ta' 0.348 (1/ġurnata).

Is-C<sub>max</sub> medjana ta' trastuzumab f' Phesgo u t-T<sub>max</sub> kienet ta' 114 mcg/mL u 3.84 ġurnata, rispettivament. Abbaži tal-analizi PK tal-popolazzjoni, il-bijodisponibilità assoluta kienet ta' 0.771 u l-Ka hija ta' 0.404 (1/ġurnata).

### Distribuzzjoni

Abbaži tal-analizi PK tal-popolazzjoni, il-volum ta' distribuzzjoni tal-kompartiment centrali (V<sub>c</sub> - *volume of distribution of the central compartment*) ta' pertuzumab f' Phesgo fil-pazjent tipiku, kienet ta' 2.77 litru.

Abbaži tal-analizi PK tal-popolazzjoni, il-kompartiment V<sub>c</sub> ta' trastuzumab taħt il-ġilda fil-pazjent tipiku kienet ta' 2.91 litru.

### Bijotrasformazzjoni

Il-metabolizmu ta' Phesgo ma ġiex studiat b'mod dirett. L-antikorpi jitneħħew principally permezz ta' kataboliżmu.

### Eliminazzjoni

Abbaži tal-analizi PK tal-popolazzjoni, it-tnejħhija ta' pertuzumab f' Phesgo kienet ta' 0.163 L/ġurnata u l-half-life tal-eliminazzjoni (t<sub>1/2</sub>) kienet ta' madwar 24.3 ġranet.

Abbaži tal-analizi PK tal-popolazzjoni, it-tnejħhija ta' trastuzumab f' Phesgo kienet ta' 0.111 L/ġurnata. Trastuzumab huwa stmat li jilhaq konċentrazzjonijiet li huma < 1 mcg/mL (madwar 3 % tas-C<sub>min,ss</sub> imbassra tal-popolazzjoni, jew tnejħhija mill-ġisem ta' madwar 97 % permezz ta' fluwidu) f'mill-inqas 95 % tal-pazjenti 7 xhur wara l-aħħar doža.

### Pazjenti anzjani

Ma twettaq l-ebda studju biex tīgi investigata l-farmakokinetika ta' Phesgo f' pazjenti anzjani.

Fl-analizi PK tal-popolazzjoni ta' pertuzumab f' Phesgo u pertuzumab ġol-vini, ma nstabx li l-età taffettwa b'mod sinifikanti l-PK ta' pertuzumab.

Fl-analizi PK tal-popolazzjoni ta' trastuzumab taħt il-ġilda jew ġol-vini, intwera li l-età m'għandha l-ebda effett fuq id-dispożizzjoni ta' trastuzumab.

### Indeboliment tal-kliewi

Ma twettaq l-ebda studju biex tīgi investigata l-farmakokinetika ta' Phesgo f' pazjenti b'indeboliment tal-kliewi.

Abbaži ta' analizi PK tal-popolazzjoni ta' pertuzumab f' Phesgo u pertuzumab ġol-vini, intwera li l-indeboliment tal-kliewi ma jaffettwax l-esponenti għal pertuzumab; madankollu, ġiet inkluża *data* limitata biss mill-pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi fl-analizi farmakokinetici tal-popolazzjoni.

F'analizi PK tal-popolazzjoni ta' trastuzumab taħt il-ġilda u ġol-vini, intwera li l-indeboliment tal-kliewi ma jaffettwax id-dispożizzjoni ta' trastuzumab.

### Indeboliment tal-fwied

Ma twettaq l-ebda studju PK formali f' pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Abbaži ta' analizi PK tal-popolazzjoni ta' pertuzumab f' Phesgo, intwera li l-indeboliment hafif tal-fwied ma jaffettwax l-esponenti għal pertuzumab. Madankollu, ġiet inkluża *data* limitata biss mill-pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied fl-analizi PK tal-popolazzjoni. Molekuli ta' IgG1 bħal pertuzumab u trastuzumab jiġu katabolizzati minn enzimi proteolitiċi mifruxa b'mod wiesa' mhux ristretti għat-tessut tal-fwied.

Għalhekk, huwa improbabli li bidliet fil-funzjoni tal-fwied ikollhom effett fuq l-eliminazzjoni ta' pertuzumab u trastuzumab.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Ma twettaq l-ebda studju dedikat bil-kombinazzjoni ta' pertuzumab, trastuzumab, u vorhyaluronidase alfa taħt il-ġilda.

#### Pertuzumab

Ma twettaq l-ebda studju specifiku dwar il-fertilità f'annimali biex jiġi evalwat l-effett ta' pertuzumab. Ma tista' tinsilet l-ebda konklużjoni definitiva dwar l-effetti avversi fuq l-organi riproduttivi tal-irgħiell f'xadini cynomolgus ikkawżati minn effett tossiku minn doži ripetuti.

Twettqu studji dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva f'xadini cynomolgus tqal (mill-Ġurnata ta' Ĝestazzjoni (GD - *Gestational Day*) 19 sal-GD 50) b'doži tal-bidu ta' 30 sa 150 mg/kg segwiti minn doži kull ġimħtejn ta' 10 sa 100 mg/kg. Dawn il-livelli tad-doża wasslu għal esponenti klinikament rilevanti ta' 2.5 sa 20 darba aktar mid-doża taħt il-ġilda rakkomandata ghall-bnedmin, abbażi tas-C<sub>max</sub>. L-ġħoti ta' pertuzumab ġol-vini mill-GD19 sal-GD50 (perjodu ta' organogenesi) kellu effett tossiku fuq l-embrijun, b'żidiet dipendenti mid-doża fi mwiet tal-embrijun u tal-fetu bejn il-GD25 sal-GD70. L-inċidenzi ta' telf tal-embrijun u tal-fetu kienu ta' 33, 50, u 85 % għal xadini nisa tqal ittrattati kull ġimħtejn b'doži ta' 10, 30, u 100 mg/kg ta' pertuzumab, rispettivament (4 sa 35 darba aktar mid-doża rakkomandata ghall-bnedmin, abbażi tas-C<sub>max</sub>). F'Česarja fil-GD100, ġew identifikati oligoidramnijos, tnaqqis fil-piżżejjiet relativi tal-pulmun u tal-kliewi u evidenza mikroskopika ta' ipoplasja tal-kliewi konsistenti ma' ttardjar fl-iżvilupp tal-kliewi fil-gruppi kollha b'doża ta' pertuzumab. Barra minn hekk, konsistenti ma' restrizzjonijiet fuq it-tkabbir tal-fetu, sekondarji għal oligoidramnijos, ġew innotati wkoll ipoplasja tal-kliewi (1 minn 6 fil-grupp ta' 30 mg/kg u 1 minn 2 fil-grupp ta' 100 mg/kg), difetti fis-septum tal-ventriklu (1 minn 6 fil-grupp ta' 30 mg/kg), hajt iriq iq tal-ventriklu (1 minn 2 fil-grupp ta' 100 mg/kg) u difetti skeletici żgħar (esterni - 3 minn 6 fil-grupp ta' 30 mg/kg). Ĝie rrappurtat esponenti għal pertuzumab fil-frieh mill-gruppi kollha ttrattati, f'livelli ta' 29 % sa 40 % tal-livelli fis-serum tal-omm fil-GD100.

Pertuzumab taħt il-ġilda (250 mg/kg/ġimħha għal 4 ġimħat) u pertuzumab ġol-vini (sa 150 mg/kg kull ġimħha sa 26 ġimħa) kien ittollerat tajjeb f'xadini cynomolgus (speci li fiha jsir irbit), hlief ghall-iżvilupp ta' dijarea. B'doži ta' 15-il mg/kg jew aktar ta' pertuzumab ġol-vini, ġiet innotata dijarea intermittenti ħafifa assocjata mat-trattament. F'subsett ta' xadini, dożagiżż kroniku (26 doża ta' kull ġimħha) wassal għal episodji ta' dijarea bi tnixxija severa. Id-dijarea kienet immaniġġata (bl-eċċeżżjoni ta' ewtanażja ta' annimal wieħed, 50 mg/kg/doża) b'kura ta' appoġġ inkluża terapija ġol-vini ta' sostituzzjoni ta' fluwidi.

#### Trastuzumab

Twettqu studji dwar is-sistema riproduttiva f'xadini Cynomolgus permezz ta' għoti ġol-vini b'doži sa 16-il darba aktar mid-doża ta' manteniment ta' trastuzumab fil-bnedmin b'Phesgo ta' formulazzjoni ta' 600 mg u ma wrew l-ebda evidenza ta' indeboliment fil-fertilità jew hsara lill-fetu. Ĝie osservat trasferiment ta' trastuzumab mill-plaċenta matul il-perjodu bikri (il-ġranet 20-50 ta' ġestazzjoni) u tard (il-ġranet 120-150 ta' ġestazzjoni) tal-iżvilupp tal-fetu.

Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' effett tossiku akut jew minn dozi ripetuti fi studji sa 6 xhur, jew ta' effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva fi studji dwar it-teratologija, il-fertilità tan-nisa jew l-effett tossiku/trasferiment mill-plaċenta matul il-perjodu tard ta' ġestazzjoni. Trastuzumab m'għandux effett tossiku fuq il-ġeni. Studju ta' trehalose, eċċipjent magħġuri fil-formulazzjoni ma weriex effetti tossici.

Ma twettaq l-ebda studju fit-tul f'annimali biex jiġi stabbilit ir-riskju ta' kanċer ta' trastuzumab, jew biex jiġi ddeterminati l-effetti tiegħu fuq il-fertilità fl-irġiel.

Studju li twettaq f'xadini Cynomolgus li kienu qed ireddgħu li ngħataw doži ta' trastuzumab ġol-vini sa 16-il darba aktar mid-doža ta' manteniment fil-bnedmin ta' 600 mg trastuzumab fil-formulazzjoni ta' Phesgo wera li trastuzumab jiġi eliminat mill-ħalib wara l-ħlas. L-esponenti għal trastuzumab *in utero* u l-preżenza ta' trastuzumab fis-serum ta' xadini frieh ma kienx assocjat ma' xi effetti avversi fuq it-tkabbir jew l-iżvilupp tagħħom mit-twelid sal-età ta' xahar.

### Hyaluronidase

Hyaluronidase jinsab fil-biċċa l-kbira tat-tessuti tal-ġisem tal-bniedem. Tagħrif mhux kliniku dwar hyaluronidase rikombinanti tal-bniedem ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' effett tossiku minn doži ripetuti inkluži punti finali farmakologiċi ta' sigurtà, ma juri l-ebda periklu specjalisti għall-bnedmin. Studji dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva b'vorhyaluronidase alfa wrew effett tossiku fuq l-embrijun u l-fetu fil-ġrieden f'esponenti sistemiċi għolja, iżda ma wrewx riskju teratoġeniku.

Twettqu studju b'doža waħda fil-fniek u studju ta' 13-il ġimġha dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti f'xadini Cynomolgus bil-formulazzjoni ta' trastuzumab taħt il-ġilda. L-istudju fil-fniek twettaq biex jiġi eżaminati b'mod specifiku aspetti ta' tolleranza lokali. L-istudju ta' 13-il ġimġha twettaq biex jiġi kkonfermat li l-bidla għar-rotta tal-ghoti taħt il-ġilda u l-użu tal-eċċipjent vorhyaluronidase alfadid m'għandhomx effett fuq il-karatteristiċi tas-sigurtà ta' trastuzumab. Il-formulazzjoni ta' trastuzumab taħt il-ġilda kienet ittollerata tajjeb lokalment u sistemikament.

## **6. TAGħrif Farmaċewtiku**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Vorhyaluronidase alfa  
L-histidine  
L-histidine hydrochloride monohydrate  
 $\alpha,\alpha$ -trehalose dihydrate  
Sucrose  
L-methionine  
Polysorbate 20 (E432)  
Ilma għall-injezzjonijiet

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Phesgo huwa soluzzjoni lesta għall-użu li m'għandhiex tithallat jew tiġi dilwita ma' prodotti oħra.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

18-il xahar.

Ladarba jiġi ttrasferit mill-kunjett għas-siringa, il-prodott mediċinali jkun fiżikament u kimikament stabbli għal 28 ġurnata f'temperatura ta' 2 °C-8 °C protett mid-dawl u għal 24 siegħha (hin kumulattiv fil-kunjett u s-siringa) f'temperatura ambjentali (massimu ta' 30 °C) f'dawl tal-ġurnata mhux qawwi.

Peress li Phesgo ma fih l-ebda preservattiv kontra l-mikrobi, mill-aspett mikrobijoloġiku, il-prodott mediċinali għandu jintuża minnufi. Jekk ma jintużax immedjatamente, il-ħinijiet u l-kondizzjonijiet ta' hażna waqt l-użu qabel jingħata huma r-responsabbiltà ta' min juža' l-prodott, u normalment m'għandhomx ikunu itwal minn 24 siegħha f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, sakemm il-preparazzjoni tas-siringa ma tkunx saret taħt kondizzjonijiet asetiċi kkontrollati u vvalidati.

## **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżeen fi frigġ (2 °C-8 °C).

Tagħmlux fil-friżza.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna tal-prodott medicinali miftuh, ara sezzjonijiet 6.3 u 6.6.

## **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

### Phesgo 600 mg/600 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

Pakkett ta' kunjett wieħed ta' 15 mL tal-ħgieg tal-borosilikat tat-tip I li jidjieq kemxejn b'tapp tal-lasktu laminat b'kisja ta' fluororesin, li fih 10 mL ta' soluzzjoni ta' 600 mg ta' pertuzumab u 600 mg ta' trastuzumab.

It-tapp huwa ssiġillat bl-aluminium u mgħotti b'għatu flip-off tal-plastik orangżo.

### Phesgo 1200 mg/600 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

Pakkett ta' kunjett wieħed ta' 20 mL tal-ħgieg tal-borosilikat tat-tip I li jidjieq kemxejn b'tapp tal-lasktu laminat b'kisja ta' fluororesin, li fih 15 mL ta' soluzzjoni ta' 1200 mg ta' pertuzumab u 600 mg ta' trastuzumab.

It-tapp huwa ssiġillat bl-aluminium u mgħotti b'għatu flip-off tal-plastik aħdar fil-blu.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor**

Phesgo għandu jiġi spezzjonat viżwalment biex jiġi żgurat li m'hemm l-ebda frak jew bidla fil-kulur qabel jingħata. Jekk jiġu osservati frak jew bidla fil-kulur, il-kunjett għandu jintrema skont il-linji gwida lokali dwar ir-rimi.

Thawwadx il-kunjett.

Hemm bżonn ta' siringa, labra tat-trasferiment u labra tal-injezzjoni biex tingibed is-soluzzjoni ta' Phesgo mill-kunjett u tigi injettata taħt il-gilda. Phesgo jista' jiġi injettat bl-użu ta' labar ipodermiċi tal-injezzjoni b'gejjis bejn 25G-27G u tul bejn 3/8"(10 mm)-5/8"(16 mm). Phesgo huwa kompatibbli ma' stainless steel, polypropylene, polycarbonate, polyethylene, polyurethane, polyvinyl chloride u fluorinated ethylene polypropylene.

Peress li Phesgo ma fih l-ebda preservattiv kontra l-mikrobi, mill-aspett mikrobijologiku, il-prodott medicinali għandu jintuża minnufih. Jekk ma tintużax minnufih, il-preparazzjoni għandha ssir f'kondizzjonijiet asettiċi kkontrollati u vvalidati. Wara t-trasferiment tas-soluzzjoni ġos-siringa, huwa rakkomandat li l-labra tat-trasferiment timbidel ma' għatu li jagħlaq is-siringa biex jiġi evitat li s-soluzzjoni tinxef fis-siringa u biex ma tiġix kompromessa l-kwalitā tal-prodott medicinali. Ittikketta s-siringa bl-istiker li tista' tinqala'. Il-labra ipodermika għall-injezzjoni għandha titwaħħal mas-siringa eż-żgħad qabel l-ghoti segwit minn aġġustament tal-volum għal 15 mL jekk jintuża Phesgo 1200 mg/600 mg jew għal 10 mL jew jintuża Phesgo 600 mg/600 mg.

Phesgo huwa għal użu ta' darba biss. Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitkolli l-ligħiġiet lokali.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEKGHD FIS-SUQ**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Il-Ġermanja

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEKGHD FIS-SUQ**

EU/1/20/1497/001 (1200 mg/600 mg)  
EU/1/20/1497/002 (600 mg/600 mg)

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĞDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta' Dicembru 2020

**10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medicinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Аgenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

## ANNESS II

- A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZI BIJOLOGIČI ATTIVI U  
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĞ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŽU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŽITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-  
RIGWARD TAL-UŽU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT  
MEDIĆINALI**

**A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZI BIJOLOGIČI ATTIVI U MANIFATTUR  
RESPONSABBLI GHALL-HRUĞ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanzi bijologiči attivi

Pertuzumab

Genentech, Inc.  
1000 New Horizons Way  
Vacaville, CA 95688-9431  
L-Istati Uniti tal-Amerka

Trastuzumab

Roche Diagnostics GmbH  
Nonnenwald 2  
82377 Penzberg  
Il-Germanja

Roche Singapore Technical Operations Pte. Ltd.  
10 Tuas Bay Link  
637394 Singapore  
Singapore

Isem u indirizz tal-manifattur responsabblī għall-hruġ tal-lott

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Il-Germanja

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA  
U L-UŻU**

Prodott medicinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI  
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

**• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott medicinali huma mniżzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŽU SIGUR U EFFIKAČI TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

- Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea ghall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tīġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġidida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNESS III**  
**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA****KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

Phesgo 600 mg/600 mg soluzzjoni ghall-injezzjoni

pertuzumab/trastuzumab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kunjett wieħed fih 600 mg ta' pertuzumab u 600 mg ta' trastuzumab f'soluzzjoni ta' 10 mL.

**3. LISTA TA' EĆĊIPJENTI**

Vorhyaluronidase alfa

L-histidine

L-histidine hydrochloride monohydrate

α,α-trehalose dihydrate

sucrose

polysorbate 20

L-Methionine

ilma ghall-injezzjonijiet

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni ghall-injezzjoni

600 mg/600 mg f' 10 mL

Kunjett wieħed

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għall-użu għal taħt il-ġilda biss

Thawdux

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

**6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEÇJALI TA' KIF JINHAŽEN**

Aħżeen fi frigg  
Tagħmlux fil-frija  
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl

**10. PREKAWZJONIJIET SPEÇJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŻONN****11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/20/1497/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĜENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediciinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Phesgo 600 mg/600 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

pertuzumab/trastuzumab

Għall-użu għal taħt il-ġilda biss

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

Għall-użu għal taħt il-ġilda biss

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

600 mg/600 mg f'10 mL

**6. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA****KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

Phesgo 1200 mg/600 mg soluzzjoni ghall-injezzjoni

pertuzumab/trastuzumab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kunjett wieħed fih 1200 mg ta' pertuzumab u 600 mg ta' trastuzumab f'soluzzjoni ta' 15 mL.

**3. LISTA TA' EĆCIPJENTI**

Vorhyaluronidase alfa

L-histidine

L-histidine hydrochloride monohydrate

α,α-trehalose dihydrate

sucrose

polysorbate 20

L-Methionine

ilma ghall-injezzjonijiet

**4. GHAMLA FARMAĆEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni ghall-injezzjoni

1200 mg/600 mg fi 15 mL

Kunjett wieħed

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għall-użu għal taħt il-ġilda biss

Thawdux

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

**6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhix u ma jintlaħaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IE) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŽEN**

Aħżeen fi frigġ  
Tagħmlux fil-friża  
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN****11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/20/1497/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĜENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediciinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Phesgo 1200 mg/600 mg soluzzjoni għall-injezzjoni  
pertuzumab/trastuzumab  
Għall-użu għal taħt il-ġilda biss

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

Għall-użu għal taħt il-ġilda biss

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

1200 mg/600 mg fi 15 mL

**6. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

**Phesgo 600 mg/600 mg soluzzjoni għall-injezzjoni**

**Phesgo 1200 mg/600 mg soluzzjoni għall-injezzjoni**

pertuzumab/trastuzumab

▼ Dan il-prodott mediciinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġidha dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### F'dan il-fuljett

1. X'inhu Phesgo u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Phesgo
3. Kif għandek tingħata Phesgo
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżeen Phesgo
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

#### 1. X'inhu Phesgo u għalxiex jintuża

Phesgo huwa mediċina kontra l-kanċer li fiha żewġ sustanzi attivi: pertuzumab u trastuzumab.

- Pertuzumab u trastuzumab huma ‘antikorpi monoklonali’. Dawn huma maħsuba biex jeħlu ma’ mira spċċifika fuq iċ-ċelluli msejħha “ricettur tal-fattur tat-tkabbir epidermali uman 2” (HER2 - *human epidermal growth factor receptor 2*).
- HER2 jinstab f’ammonti kbar fuq is-superficje ta’ xi ċelluli tal-kanċer u jistimula t-tkabbir tagħhom.
- Billi jeħlu ma’ HER2 fuq ċelluli tal-kanċer, pertuzumab u trastuzumab inaqqsu r-rata tat-tkabbir tagħhom, jew joqtluhom.

Phesgo huwa disponibbli f’żewġ qawwiet differenti. Ara sezzjoni 6 għal aktar informazzjoni.

Phesgo jintuża għat-trattament ta’ pazjenti adulti b’kanċer tas-sider li huwa tat-tip “pożittiv għal HER2” – it-tabib tiegħek se jittestjak għal dan. Dan jista’ jintuża meta:

- il-kanċer ikun infirex għal partijiet oħra tal-ġisem bħall-pulmun jew il-fwied (immetastasizza), jew il-kanċer ikun tfaċċa mill-ġdid fis-sider jew fiż-żona ta’ madwar is-sider, iżda ma tistax issir kirurġija, u ma nghata l-ebda trattament b’mediċini kontra l-kanċer (kimoterapija) jew mediċini oħra maħsuba biex jeħlu ma’ HER2.
- il-kanċer ma jkun infirex għal partijiet oħra tal-ġisem, u t-trattament ikun se jingħata qabel ma ssir kirurġija (terapija neawżiljarja) jew wara li ssir kirurġija (terapija awżiljarja).

Bħala parti mit-trattament tiegħek b’Phesgo, inti se tirċievi wkoll mediċini oħra msejħha kimoterapija. Informazzjoni dwar dawn il-mediċini hija deskritta f’fuljetti ta’ tagħrif separati. Staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek biex jaġħtuk informazzjoni dwar dawn il-mediċini l-oħra.

## **2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Phesgo**

### **M'għandekx tingħata Phesgo**

- jekk inti allerġiku għal pertuzumab, trastuzumab, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Jekk m'intix cert, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata Phesgo

### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

#### Problemi fil-qalb

It-trattament b'Phesgo jista' jaftetwa l-qalb. Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata Phesgo jekk:

- qatt kellek problemi fil-qalb (bħal insuffiċjenza tal-qalb, trattament għal taħbi tal-qalb irregolari serju, pressjoni għolja mhux ikkontrollata, attakk tal-qalb reċenti). It-tabib tiegħek se jagħmel testijiet biex jiċċekkja jekk qalbek tkun qed taħdem kif suppost qabel u waqt it-trattament b'Phesgo.
- qatt kellek problemi fil-qalb matul trattament fil-passat b'mediċina li fiha trastuzumab.
- qatt irċevejt mediċina kimoterapewtika mill-klassi ta' mediċini kontra l-kancér imsejha anthracyclines, eż. doxorubicin jew epirubicin – dawn il-mediċini jistgħu jagħmlu īnsara lill-muskolu tal-qalb u jżidu r-riskju ta' problemi fil-qalb b'Phesgo.
- qatt irċevejt radjuterapija fiż-żona tas-sider, peress li dan jista' jżid ir-riskju ta' problemi fil-qalb.

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik (jew m'intix cert/a), kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata Phesgo. Ara sezzjoni 4 “Effetti sekondarji serji” għal aktar dettalji dwar is-sinjal ta' problemi fil-qalb li għandek toqghod attent għalihom.

#### Reazzjonijiet għall-injezzjoni

Tista' sseħħi reazzjoni għall-injezzjoni. Dawn huma reazzjonijiet allergiċi u jistgħu jkunu severi.

Jekk ikollok xi reazzjoni serja, it-tabib tiegħek jista' jwaqqaf it-trattament b'Phesgo. Ara sezzjoni 4 “Effetti sekondarji serji” għal aktar dettalji dwar ir-reazzjonijiet relatati mal-injezzjoni li għandek toqghod attent għalihom matul l-injezzjoni u wara.

It-tabib jew l-infermier tiegħek se jiċċekkjaw għall-effetti sekondarji matul l-injezzjoni tiegħek u għal:

- 30 minuta wara l-ewwel injezzjoni ta' Phesgo.
- 15-il minuta wara injezzjoni sussegwenti ta' Phesgo.

Jekk ikollok xi reazzjoni serja, it-tabib tiegħek jista' jwaqqaf it-trattament b'Phesgo.

#### Livelli baxxi ta' ċelluli bojod tad-demm u deni (Newtropenija bid-deni)

Meta Phesgo jingħata ma' mediċini oħra ta' kimoterapija, in-numru ta' ċelluli bojod tad-demm jista' jonqos u jista' jitla' d-deni. Jekk għandek infjammazzjoni tal-apparat digħestiv (eż. ugħiġi fil-ħalq jew dijarea) jista' jkun aktar probabbli li inti tiżviluppa dan l-effett sekondarju. Jekk id-deni jipersisti għal diversi jiem, dan jista' jkun sinjal li l-kondizzjoni tiegħek qiegħda tagħrafha u għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek.

#### Dijarea

It-trattament b'Phesgo jista' jikkawża dijarea severa. Pazjenti b'età ta' aktar minn 65 sena għandhom riskju akbar ta' dijarea meta mqabbla ma' pazjenti b'età ta' inqas minn 65 sena. Jekk ikollok dijarea severa matul it-trattament tiegħek għall-kancér, it-tabib tiegħek jista' jagħtik mediċini biex tikkontrolla

d-dijarea. It-tabib tiegħek jista' wkoll iwaqqaf it-trattament tiegħek b'Phesgo sakemm id-dijarea tkun ikkontrollata.

## Tfal u adolexxenti

Phesgo m'ghandux jingħata lill-pazjenti b'età ta' inqas minn 18-il sena minħabba li m'hemmx informazzjoni dwar kif dan jaħdem f'dan il-grupp ta' età.

### Pazjenti anzjani ta' aktar minn 65 sena

Pazjenti b'età ta' aktar minn 65 sena huma aktar probabbli li jkollhom effetti sekondarji bħal tnaqqis fl-aptit, tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor tad-demm, telf ta' piż, għeja, telf jew bidla fit-togħma, dgħufija, tiržiħ, sensazzjonijiet ta' tnemnim jew tingiż li jaffettwaw l-aktar is-saqajn u r-riglejn u dijarea, meta mqabbla ma' pazjenti b'età ta' inqas minn 65 sena.

### Mediċini oħra u Phesgo

Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

### Tqala, treddiġi u kontraċezzjoni

Qabel ma tibda t-trattament, għandek tgħid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk inti tqila jew qed tredda', jew jekk taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. Huma se jiddiskutu miegħek il-benefiċċi u r-riskji għalik u għat-tarbijs tiegħek li tieħu Phesgo waqt li tkun tqila.

- Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk toħrog tqila matul it-trattament b'Phesgo jew matul is-7 xħur wara li twaqqaf it-trattament. Phesgo jista' jagħmel īxsara lit-tarbijs mhux imwielda. Għandek tuża kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament b'Phesgo u matul is-7 xħur wara li twaqqaf it-trattament.
- Staqsi lit-tabib tiegħek dwar jekk tistax tredda' matul jew wara t-trattament b'Phesgo.

### Sewqan u thaddim ta' magni

Phesgo jista' jaffettwa l-ħila tiegħek biex issuq u thaddem magni. Jekk ikkollok xi sintomi matul it-trattament, bhal thossok sturdut, tkexxix ta' bard, deni jew xi reazzjonijiet għall-injezzjoni jew allergiċi kif deskritti fis-sezzjoni 4, m'għandekx issuq jew thaddem magni qabel ma jgħaddu dawn is-sintomi.

### Phesgo fih Sodium

Phesgo fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment hieles mis-sodium.

## 3. Kif għandek tingħata Phesgo

Phesgo se jingħatalek minn tabib jew infermier fi sptar jew klinika bħala injezzjoni taħt il-ġilda tiegħek (injezzjoni taħt il-ġilda).

- L-injezzjoni se jingħataw kull tliet ġimħat.
- L-ewwel se tingħata l-injezzjoni f'koxxa waħda u mbagħad fl-oħra. Se tibqa' tingħata l-injezzjoni f'koxxa waħda u mbagħad fl-oħra.
- It-tabib jew l-infermier tiegħek se jiżguraw li kull injezzjoni tingħata f'post ġdid (mill-inqas 2.5 cm 'il bogħod minn kwalunkwe post tal-injezzjoni preċedenti), u fejn il-ġilda ma tkunx ġamra, imbenġla, sensitiva jew iebsa.
- Għandhom jintużaw postijiet differenti għall-injezzjoni għal mediċini oħra.

## **Bidu tat-trattament (doža għolja tal-bidu)**

- Phesgo 1200 mg/600 mg se jingħata taħt il-ġilda tiegħek fuq medda ta' 8 minuti. It-tabib jew l-infermier tiegħek se jiċċekkjaw għall-effetti sekondarji matul l-injezzjoni tiegħek u għal 30 minuta wara.
- Se tingħata wkoll kimoterapija

**Injezzjonijiet sussegwenti (doži ta' manteniment), li se jingħataw jekk l-ewwel injezzjoni ma kkawżatx effetti sekondarji severi:**

- Phesgo 600 mg/600 mg se jingħata taħt il-ġilda tiegħek fuq medda ta' 5 minuti. It-tabib jew l-infermier tiegħek se jiċċekkjaw għall-effetti sekondarji matul l-injezzjoni tiegħek u għal 15-il minuta wara.
- Se tingħata wkoll kimoterapija, skont ir-riċetta tat-tabib.
- In-numru ta' injezzjonijiet li se tingħata jiddependi minn:
  - kif tirrispondi għat-trattament
  - jekk intix qed tieħu trattament qabel kirurgija jew wara kirurgija jew għal marda li nfirxet.

Għal aktar informazzjoni dwar id-doža għolja tal-bidu u dik ta' manteniment ara sejjjoni 6.

Għal aktar informazzjoni dwar id-doža għad-dokument (li tista' tikkawża effetti sekondarji wkoll), jekk jogħġibok aqra l-fuljett ta' tagħrif ta' dawn il-mediċini. Jekk għandek mistoqsijiet dwarhom, jekk jogħġibok staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

## **Jekk tinsa tirċievi Phesgo**

Jekk titlef l-appuntament tiegħek biex tirċievi Phesgo aghħmel appuntament ieħor malajr kemm jista' jkun. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi l-qawwa ta' Phesgo li jagħtik skont kemm ikun għaddha żmien bejn iż-żewġ visti.

## **Jekk tieqaf tirċievi Phesgo**

Twaqqafit it-trattament tiegħek b'din il-mediċina qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek. Huwa importanti li tingħata l-kors kollu ta' injezzjonijiet fiż-żmien it-tajjeb kull tliet ġimġhat. Dan jgħin biex il-mediċina tiegħek taħdem bl-ahjar mod possibbli.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

### **Effetti sekondarji serji**

**Għid lil tabib jew infermier minnufih jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin:**

- **Problemi fil-qalb:** il-qalb thabbat aktar bil-mod jew aktar mghaż-za min-normal jew il-qalb thabbat b'mod irregolari u s-sintomi li jistgħu jinkludu sogħla, qtugħi ta' nifs, u nefha (żamma ta' fluwid) f'rigejk jew dirgħajk.
- **Reazzjonijiet relatati mal-injezzjoni:** dawn jistgħu jkunu ħief jew aktar severi u jistgħu jinkludu dardir, deni, tkexxix ta' bard, tħossok għajjien, ugħiġi ta' ras, nuqqas ta' aptit, ugħiġi fil-ġoggi u fil-muskoli, u fwawar.
- **Dijarea:** din tista' tkun ħafifa jew moderata iż-żda tista' tkun dijarea severa ħafna jew fit-tul, tagħmel 7 ippurgar jew aktar f'għurnata.

- **Numru baxx ta' ċelluli bojod tad-demm** kif osservat f'test tad-demm. Dan jista' jkun bid-deni jew mingħajru.
- **Reazzjonijiet allergiċi:** jintefhu wiċċek u griżmejk, b'diffikultà biex tieħu n-nifs, dan jista' jkun sinjal ta' reazzjoni allergika serja.

Għid lil tabib jew infermier minnufih jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji t'hawn fuq.

### **Effetti sekondarji oħra**

#### **Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):**

- Telf ta' xagħar
- Raxx
- Infjammazzjoni tal-apparat digestiv tiegħek (eż. uġiġi fil-ħalq)
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħumor u bojod tad-demm kif osservat f'test tad-demm
- Dgħufija fil-muskoli
- Stitikezza
- Telf tat-togħma, jew bidla fil-mod kif ittiegħem
- Ma tkunx tista' torqod
- Sensazzjonijiet ta' dgħufija, tiržiħ, tnemnim jew tingiż li jaffettwaw l-aktar is-saqajn, ir-riglejn u l-idejn
- Fsada mill-imnieħer
- Hruq ta' stonku
- Gilda xotta, bil-hakk jew tixbah l-akne
- Uġiġi fis-sit tal-injezzjoni, ġilda ħamra (eritema) u tbengil fis-sit tal-injezzjoni
- Problemi fid-dwiefer, bħal telf tal-kulur bħal linji bojod jew skuri jew bidla fil-kulur tad-dwiefer
- Uġiġi fil-grizmejn, imnieħer aħmar, juġa' jew iqattar, sintomi jixbhu l-influwenza u deni li jistgħu jwasslu għal infel-żon tal-widnejn, tal-imnieħer jew tal-grizmejn
- Žieda fid-dmugħ
- Uġiġi fil-ġisem, fid-dirghajn, fir-riglejn, u fiż-żaqqa
- Uġiġi qawwi jixbah daqqiet ta' sikkina, itektek, b'sensazzjoni ta' ffriżar jew ta' hruq
- Sensazzjoni ta' wġiġi minn xi haġa li m'għandhiex tkun ta' wġiġi, bħal mess haġi
- Telf tal-bilanċ jew tal-koordinazzjoni

#### **Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):**

- Diffikultà biex tieħu n-nifs
- Tnaqqis fil-ħila li thoss bidliet fit-temperatura
- Infjammazzjoni taħt id-difer fejn id-difer jiltaqa' mal-ġilda
- Kondizzjoni fejn il-parti tax-xellug tal-qalb ma taħdimx sew bis-sintomi jew mingħajr sintomi
- Kondizzjoni fejn il-muskolu tal-qalb jiddghajje li jista' jwassal għal diffikultà biex tieħu n-nifs
- Reazzjoni allergika li tikkawża firxa ta' sintomi minn ħfief sa severi bħal deni, tkexkix ta' bard, uġiġi ta' ras, u diffikultajiet biex tieħu n-nifs

#### **Mħux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):**

- Sintomi fis-sider bħal sogħla xotta jew qtugħi ta' nifs (sinjal possibbi ta' 'marda tal-interstizju tal-pulmun', kondizzjoni meta jkollok īxsara fit-tessuti madwar il-boroż tal-arja fil-pulmun)
- Fluwidu madwar il-pulmun li jikkawża diffikultà biex tieħu n-nifs

Ġew osservati effetti sekondarji rari b'pertuzumab ġol-vini iżda mhux b'Phesgo bhala Sindrome ta' Liżi tat-Tumur (fejn iċ-ċelluli tal-kancer imutu malajr). Is-sintomi ta' Sindrome ta' Liżi tat-Tumur jistgħu jinkludu:

problemi fil-kliewi - (is-sinjal jinkludu dgħufija, qtugħi ta' nifs, għejja u konfużjoni),  
problemi fil-qalb (is-sinjal jinkludu rata mhux normali tal-qalb jew taħbit tal-qalb aktar mgħaġġġel jew aktar bil-mod),  
acċessjonijiet (fits), rimettar jew dijarea u tnemnim fil-ħalq, fl-idejn jew fis-saqajn.

Jekk ikollok xi wieħed mill-effetti sekondarji t'hawn fuq, kellem lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispiżjar tiegħek.

Jekk ikollok xi wieħed minn dawn t'hawn fuq wara li jkun twaqqaf it-trattament b'Phesgo, għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih u tgħidlu li kont qed tiġi ttrattat b'Phesgo.

Xi wħud mill-effetti sekondarji li jkollok jistgħu jkunu kkawżati mill-kanċer tas-sider tiegħek. Jekk tingħata Phesgo flimkien ma' kimoterapija, xi effetti sekondarji jistgħu jkunu kkawżati wkoll minn dawn il-mediċini l-oħra.

### Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurta ta' din il-mediċina.

## 5. Kif taħżeen Phesgo

Phesgo jinħażen mill-professjonisti tal-kura tas-sahħha fi sptar jew fi klinika. Id-dettalji tal-ħażna huma kif ġej:

- Żomm din il-mediċina fejn ma tidhix u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna ta' barra u l-kunjett wara 'EXP'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħżeen fi frigg (2 °C-8 °C).
- Tagħmlux fil-friża.
- Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.
- Ladarba l-kunjett jinfetah, uža s-soluzzjoni minnufih. Tużax din il-mediċina jekk tinnota xi frak fil-likwidu jew ikollha kulur mhux tas-soltu (ara sejjoni 6).
- Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadex tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Phesgo

Is-sustanzi attivi huma pertuzumab u trastuzumab.

- **Doża ta' manteniment:** Kunjett wieħed b'10 mL ta' soluzzjoni fih 600 mg ta' pertuzumab u 600 mg ta' trastuzumab. Kull mL fi 60 mg ta' pertuzumab u 60 mg ta' trastuzumab.
- **Doża għolja tal-bidu:** Kunjett wieħed b'15 mL ta' soluzzjoni fih 1200 mg ta' pertuzumab u 600 mg ta' trastuzumab. Kull mL fi 80 mg ta' pertuzumab u 40 mg ta' trastuzumab.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma vorhyaluronidase alfa, L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, α,α-trehalose dihydrate, sucrose, L-methionine, polysorbate 20 u ilma għall-injezzjonijiet (ara sejjoni 2 "Phesgo fih sodium").

### Kif jidher Phesgo u l-kontenut tal-pakkett

Phesgo huwa soluzzjoni għall-injezzjoni. Huwa soluzzjoni minn ċara għal tkanġi, minn bla kulur għal kemxejn fil-kannella pprovduta f'kunjett tal-ħgieg. Kull pakkett fih kunjett wieħed b'soluzzjoni ta' 10 mL jew 15 mL.

## **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Il-Ġermanja

### **Manifattur**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġibok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Dtentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

#### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 474 5444

#### **Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 – 2 20382111

#### **Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

#### **Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

#### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

#### **Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

#### **España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

#### **France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

#### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 1 279 4500

#### **Malta**

(Ara Ireland)

#### **Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

#### **Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

#### **Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

#### **Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

#### **Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

**Kύπρος**

Roche (Hellas) A.E.

Tηλ: +30 210 61 66 100

**Latvija**

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

**România**

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy

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

**Sverige**

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f' <{xahar SSSS}>.**

**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini.