

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

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

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

Kunnett 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

Kunnett 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'ċelluli mammiferi (ovarju tal-ħamster Ċiniż) permezz ta' teknoloġija tat-tfassil tad-deoxyribonucleic acid (DNA).

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni.

Soluzzjoni minn ċara għal tkangi, minn bla kulur għal kemxejn fil-kannella, pH 5.2-5.8, ożmolalità 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

#### Kancer bikri tas-sider (EBC - *Early breast cancer*)

Phesgo huwa indikat biex jintuża flimkien ma' kimoterapija fi:

- it-trattament neoawżiljaru ta' pazjenti adulti b'kancer tas-sider pożittiv għal HER2, avanzat lokalment, infjammatorju, jew fi stadju bikri, b'riskju għoli li jerga' jitfaċċa (ara sezzjoni 5.1)
- it-trattament awżiljaru ta' pazjenti adulti b'kancer bikri tas-sider pożittiv għal HER2 b'riskju għoli li jerga' jitfaċċa (ara sezzjoni 5.1)

#### Kancer metastatiku tas-sider (MBC - *Metastatic breast cancer*)

Phesgo huwa indikat biex jintuża flimkien ma' docetaxel f'pazjenti adulti b'kancer tas-sider pożittiv għal HER2 metastatiku jew rikorrenti lokalment, li ma jistax jitneħħa b'kirurgija, li ma rċevewx terapija kontra HER2 jew kimoterapija għall-marda metastatika tagħhom fil-passat.

## 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Phesgo għandu jinbeda biss taht is-supervizjoni ta' tabib b'esperjenza fl-għoti ta' sustanzi kontra l-kanċer. Phesgo għandu jinghata minn professjonist tal-kura tas-saħħa ppreparat biex jimmaniġġja anafilassi u f'ambjent fejn faċilitajiet shaħ ta' risuxxitazzjoni jkunu disponibbli immedjatament (ara sezzjoni 4.4).

Sabiex jiġu evitati zbalji fil-medikazzjoni, huwa importanti li tiġi ċċekkjata t-tikketta tal-kunjett biex jiġi żgurati li l-prodott medikinali li qed jiġi ppreparat u mogħti huwa Phesgo.

Il-pazjenti li bħalissa qegħdin 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).

### Požoloġija

Pazjenti ttrattati b'Phesgo għandu jkollhom l-istat tat-tumur pożittiv għal HER2, iddefinit bħala punteġġ 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 preċiżi u li jistgħu jiġu riprodotti, l-ittestjar għandu jsir f'laboratorju speċjalizzat, li jista' jiżgura validazzjoni tal-proċeduri tal-ittestjar. Għal istruzzjonijiet shaħ dwar l-eżekuzzjoni u l-interpretazzjoni tal-assay jekk jogħġbok irreferi għall-fuljett ta' tagħrif ta' assays validati għall-ittestjar ta' HER2.

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

**Tabella 1: Dożaġġ rakkomandat u għoti ta' Phesgo**

	Doża (irrispettivament mill-piż tal-ġisem)	Tul approssimattiv tal-injezzjoni taht il-ġilda	Ħin ta' osservazzjoni <sup>ab</sup>
Doża għolja tal-bidu	1200 mg pertuzumab/ 600 mg trastuzumab	8 minuti	30 minuta
Doża ta' manteniment (kull 3 ġimghat)	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' sensitività eċċessiva.

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

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

Meta jinghata ma' Phesgo, id-doża rakkomandata tal-bidu ta' docetaxel hija ta' 75 mg/m<sup>2</sup> li sussegwentement tiżdied għal 100 mg/m<sup>2</sup> skont il-kors magħżul u t-tollerabilità tad-doża tal-bidu. Inkella, docetaxel jista' jinghata b'doża ta' 100 mg/m<sup>2</sup> fuq skeda ta' kull 3 ġimghat mill-bidu, ukoll skont il-kors magħżul. Jekk jintuża kors ibbażat fuq carboplatin, id-doża rakkomandata għal docetaxel hija ta' 75 mg/m<sup>2</sup> matul il-kors kollu (mingħajr zieda fid-doża). Meta jinghata ma' Phesgo fl-ambjent awżiljarju, id-doża rakkomandata ta' paclitaxel hija ta' 80 mg/m<sup>2</sup> darba fil-ġimgha għal 12-il ċiklu ta' darba fil-ġimgha.

Fil-pazjenti li jirċievu 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 mmanigġgata 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 ċikli 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 ċiklu jew sa rikorrenza tal-marda, jew sa tossiċità li ma tistax tiġi mmanigġgata, skont liema ssehh l-ewwel), bħala parti minn kors komplut għall-kanċer bikri tas-sider u irrISPETTIVAMENT miż-żmien tal-kirurgija. It-trattament għandu jinkludi kimoterapija standard ibbażata fuq anthracycline u/jew taxane. Phesgo għandu jinbeda fil-Jum 1 tal-ewwel ċiklu 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 ġimgħat, id-doża ta' manteniment ta' Phesgo 600 mg/600 mg għandha tingħata malajr kemm jista' jkun. Wara dan, kompli bl-iskeda ta' kull 3 ġimgħat.
- 6 ġimgħat jew aktar, għandha terġa' tingħata doża għolja tal-bidu ta' Phesgo 1200 mg/600 mg segwita minn doża ta' manteniment ta' Phesgo 600 mg/600 mg kull 3 ġimgħat wara dan.

#### Modifiki fid-doża

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

Il-pazjenti jistgħu jkomplu t-terapija matul perjodi ta' majelosoppressjoni riversibbli indotta mill-kimoterapija iżda matul dan iż-żmien għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni għal komplikazzjonijiet ta' newtropenija.

Għall-modifiki 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 għol-vini għal Phesgo

- Fil-pazjenti li qegħdin jirċievu pertuzumab u trastuzumab għol-vini b'inqas minn 6 ġimgħat mill-aħħar doża tagħhom, Phesgo għandu jingħata bħala doża ta' manteniment ta' 600 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab u kull 3 ġimgħat għal għoti sussegwenti.
- Fil-pazjenti li qegħdin jirċievu pertuzumab u trastuzumab għol-vini b'6 ġimgħat 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 ġimgħat għal għoti sussegwenti.

#### Disfunzjoni tal-ventriku tax-xellug

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

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

Il-pazjenti għandu jkollhom porzjon imbuttat 'il barra mill-ventriklju tax-xellug (LVEF - *left ventricular ejection fraction*) qabel it-trattament ta'  $\geq 50\%$ . Phego għandu jitwaqqaf għal mill-inqas 3 ġimgħat 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.

Phego jista' jerga' 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).

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

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

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani*

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

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

#### *Indeboliment tal-kliewi*

M'hemmx bżonn ta' aġġustamenti fid-doża ta' Phego f'pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-kliewi. Ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni 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' Phego ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Huwa improbabbli li l-pazjenti b'indeboliment tal-fwied ikunu jeħtieġu aġġustament fid-doża ta' Phego. Mhuwa rakkomandat l-ebda aġġustament speċifiku fid-doża (ara sezzjoni 5.2).

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

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

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Phego għandu jingħata bħala injezzjoni taħt il-ġilda biss. Phego mhuwiex maħsub għal għoti ġol-vini.

Is-sit tal-injezzjoni għandu jiġi alternat bejn il-koxxa tax-xellug u tal-lemin biss. Injezzjonijiet godda għandhom jingħataw mill-inqas 2.5 ċm mis-sit preċedenti fuq ġilda f' saħħitha u qatt m'għandhom jingħataw f' postijiet fejn il-ġilda tkun ħamra, imbenġla, sensitiva, jew iebes. Id-doża m'għandhiex tinqasam bejn żewġ siringi jew bejn żewġ siti tal-ġhoti. Matul il-kors tat-trattament b' Phesgo, preferibbilment prodotti mediċinali oħra għall-ġhoti 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 rakkomandat 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 ossiġenu, agonisti beta, antistamini, fluwidi ġol-vini mogħtija malajr u sustanzi li jbaxxu d-deni jista' jgħin ukoll biex jittaffew is-sintomi sistemici.

#### Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva /anafilassi

L-injezzjoni għandha titwaqqaf immedjatament 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 mediċinali qabel l-ġhoti, ara sezzjoni 6.6.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

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

#### Traccabilità

Sabiex tittejjeb it-traccabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b' mod ċar.

#### Disfunzjoni tal-ventriku tax-xellug (inkluża insuffiċjenza kongestiva tal-qalb)

Ġie rrapportat tnaqqis fl-LVEF bi prodotti mediċinali li jimblokkaw l-attività ta' HER2, inklużi pertuzumab u trastuzumab. L-inċidenza ta' disfunzjoni sistolika tal-ventriku tax-xellug (LVD - *left ventricular dysfunction* [insuffiċjenza kongestiva tal-qalb]) sintomatika kienet oġġla f' pazjenti ttrattati b' pertuzumab flimkien ma' trastuzumab u kimoterapija meta mqabbel ma' trastuzumab u kimoterapija. Fl-ambjent awżiljarju, il-maġġoranza tal-każijiet ta' insuffiċjenza sintomatika tal-qalb irrappurtati 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 oġġla 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 mediċi serji, passat mediku ta' aritmiji vetrikulari jew fatturi ta' riskju għal aritmiji vetrikulari ġew esklużi mill-prova piviali (neo)awżiljarja f' EBC FEDERICA b' Phesgo.

Phesgo ma ġie x 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-ventriklju tax-xellug bħal pressjoni għolja mhux ikkontrollata, infart mijokardijaku reċenti, aritmija kardijaka serja li teħtieġ trattament jew esponiment 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 ġie x studjat f' pazjenti bi tnaqqis fl-LVEF ta' < 50 % matul terapija awżiljarja bi trastuzumab minn qabel.

Evalwa l-LVEF qabel il-bidu ta' Phesgo u f' intervalli regolari matul it-trattament (eż. darba matul trattament neoawżiljarju u kull 12-il ġimgħa f' ambjent awżiljarju u metastatiku) sabiex jiġi żgurat li l-LVEF huwa fil-limitu tan-normal. Jekk l-LVEF ikun naqas kif indikat fis-sezzjoni 4.2 u ma tjeibx, jew kompli 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 bilanċjat kontra l-bżonn mediku tal-pazjent individwali qabel l-użu ta' Phesgo flimkien ma' anthracycline. Abbażi tal-azzjonijiet farmakoloġiċi ta' sustanzi mmirati lejn HER2 u anthracyclines, ir-riskju ta' tossiċità kardijaka jista' jkun mistenni li jkun oġġla 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 ħadu kimoterapija qabel u dawn irċevew dożi 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-infuzjoni (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, uġiġħ ta' ras, x'aktarx minħabba reħa ta' ċitokini li sseħħ fi żmien 24 siegħa mill-għoti ta' Phesgo. Hija rakkomandata osservazzjoni mill-qrib tal-pazjent matul u għal 30 minuta wara l-għoti tad-doża għolja tal-bidu u matul u għal 15-il minuta wara l-għoti tad-doża ta' manteniment ta' Phesgo. Jekk isseħħ reazzjoni relatata mal-injezzjoni sinifikanti, l-injezzjoni għandha tingħata aktar bil-mod jew titwaqqaf għal ftit u għandhom jingħataw terapiji mediċi xierqa. Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati u mmonitorjati b'attenzjoni sakemm is-sinjali u s-sintomi jgħaddu għalkollox. 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 eżiti fatali kkawżati minn reazzjonijiet relatati mal-injezzjoni b'Phesgo, għandha tiġi eżerċitata kawtela, peress li reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni fatali ġew assoċjati ma' pertuzumab ġol-vini flimkien ma' trastuzumab ġol-vini u kimoterapija.

#### Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva/anafilassi

Il-pazjenti għandhom jiġu osservati mill-qrib għal reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva. Ġew osservati reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva severi, inklużi anafilassi u avvenimenti b'eżiti 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 mediċinali għat-trattament ta' tali reazzjonijiet, kif ukoll apparat ta' emergenza, għandhom ikunu disponibbli għall-użu immedjat. Phesgo għandu jitwaqqaf

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

### Newtrogenija bid-deni

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

Pazjenti ttrattati b'pertuzumab għol-vini flimkien ma' trastuzumab u docetaxel għandhom riskju akbar ta' newtrogenija bid-deni meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati bi placebo, 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' newtrofili kien simili f'pazjenti ttrattati b'pertuzumab u f'dawk ittrattati bil-placebo. L-inċidenza oghla ta' newtrogenija bid-deni f'pazjenti ttrattati b'pertuzumab kienet assoċjata mal-inċidenza oghla ta' mukożite u dijarea f'dawn il-pazjenti. Għandu jiġi kkunsidrat trattament sintomatiku għal mukożite u dijarea. Ma għie rrapportat l-ebda avveniment ta' newtrogenija 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 anzjani ( $\geq 65$  sena) għandhom riskju oghla ta' dijarea meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar ( $< 65$  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 anzjani, u f'każ ta' dijarea severa jew fit-tul. Jekk ma jintlaħaqx titjib fil-kondizzjoni tal-pazjent, għandha tiġi kkunsidrata interruzzjoni tat-trattament b'Phesgo. Meta d-dijarea tkun ikkontrollata, it-trattament b'Phesgo jista' jinbada mill-ġdid.

### Avvenimenti pulmonari

Ġew irrappurtati 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 irrappurtati każijiet ta' mard tal-interstizju tal-pulmun inklużi infiltrati fil-pulmun, sindrome ta' distress respiratorju akut, pnemonja, 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 antineoplastiċi oħra magħrufa li huma assoċjati ma' dan bħal taxanes, gemcitabine, vinorelbine u terapija ta' radjazzjoni. Dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu bħala parti minn reazzjoni relatata mal-infużjoni jew jistgħu jseħħu aktar tard. Il-pazjenti li jkollhom qtugħ ta' nifs waqt li jkunu mistrieħa minhabba komplikazzjonijiet ta' tumor malinn avvanzat u ta' komorbiditajiet jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' avvenimenti pulmonari. Għalhekk, dawn il-pazjenti m'għandhomx jiġu ttrattati b'Phesgo. Għandu jkun hemm kawtela għall-pulmonite, speċjalment f'pazjenti li jkunu qed jiġu ttrattati b'taxanes fl-istess waqt.

### Eċċipjenti

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

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

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



## Pertuzumab

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

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

## Trastuzumab

Ma twettaq l-ebda studju formali ta' interazzjoni bejn il-mediċini. Ma ġewx osservati interazzjonijiet klinikament sinifikanti bejn trastuzumab u l-prodotti mediċinali mogħtija fl-istess waqt użati fi provi kliniċi.

### L-effett ta' trastuzumab fuq il-farmakokinetika ta' sustanzi antineoplastiċi ohra

*Data* PK mill-istudji BO15935 u M77004 f' nisa b' kanċer metastatiku tas-sider pożittiv għal HER2 issuġġeriet li l-esponiment għal paclitaxel u doxorubicin (u l-metaboliti maġġuri tagħhom 6- $\alpha$  hydroxylpaclitaxel, POH, u doxorubicinol, DOL) ma nbidilx fil-preżenza ta' trastuzumab (doża 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-esponiment globali ta' metabolit wiehed ta' doxorubicin, (7-deoxy-13 dihydro-doxorubicinone, D7D). Il-bijoattività ta' D7D u l-impatt kliniku taż-żieda ta' dan il-metabolit ma kinux ċari.

*Data* mill-istudju JP16003, studju bi grupp wiehed ta' trastuzumab (doża għolja tal-bidu ta' 4 mg/kg ġol-vini u 2 mg/kg ġol-vini kull ġimgħa) u docetaxel (60 mg/m<sup>2</sup> ġol-vini) f' nisa Ġappuniżi b' kanċer metastatiku tas-sider pożittiv għal HER2, issuġġeriet li l-ġhoti fl-istess waqt ta' trastuzumab ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' docetaxel. L-istudju JP19959 kien sottostudju ta' BO18255 (ToGA) li twettaq f' pazjenti rġiel u nisa Ġappuniżi b' kanċer gastriku avanzat biex tiġi studjata l-farmakokinetika ta' capecitabine u cisplatin meta jintużaw ma' trastuzumab jew mingħajru. Ir-riżultati ta' dan is-sottostudju ssuġġerew li l-esponiment għall-metaboliti bijoattivi (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 ngħata 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 avanzat lokalment pożittiv għal HER2 li ma jistax jiġi ttrattat b' kirurgija ssuġġeriet li trastuzumab ma kellu l-ebda impatt fuq il-PK ta' carboplatin.

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

Permezz ta' paragun ta' konċentrazzjonijiet simulati ta' trastuzumab fis-serum wara monoterapija bi trastuzumab (doża għolja tal-bidu ta' 4 mg/kg/2 mg/kg q1w ġol-vini) u konċentrazzjonijiet osservati fis-serum f' nisa Ġappuniżi b' kanċer metastatiku tas-sider pożittiv għal HER2 (l-istudju JP16003) ma nstabt l-ebda evidenza ta' effett PK tal-ġhoti 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 wiehed 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 konċentrazzjonijiet individwali u medji ta' trastuzumab

fis-serum varjaw fi ħdan u bejn l-istudji iżda ma kien hemm l-ebda effett ċar tal-ġhoti 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 pożittiv għal HER2 kienu ttrattati bi trastuzumab, paclitaxel u doxorubicin fl-istess waqt ma' *data* PK dwar trastuzumab fi studji fejn trastuzumab ingħata bħala monoterapija (H0649g) jew flimkien ma' anthracycline u cyclophosphamide jew paclitaxel (l-Istudju H0648g), ma jissuggerixxi l-ebda effett ta' doxorubicin u paclitaxel fuq il-farmakokinetika ta' trastuzumab.

*Data* farmakokinetika mill-Istudju H4613g/GO01305 issuggeriet 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 treddigh**

##### 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-aħħar doża.

##### 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-kliwi tal-fetu marbuta ma' oligoidramnijos, li xi wħud minnhom wasslu għal ipoplasja pulmonari fatali tal-fetu, ġew irrappurtati f'nisa tqal li kienu qed jirċiecu trastuzumab.

Abbażi 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-riskju potenzjali għall-fetu. Nisa li joħorġu tqal għandhom jiġu avżati bil-possibiltà ta' ħsara 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-aħħar doża ta' Phesgo, ikun tajjeb li jitwettaq monitoraġġ mill-qrib minn tim multidixxiplinari.

##### Treddigh

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

##### Fertilità

##### *Pertuzumab*

Ma twettaq l-ebda studju speċifiku dwar il-fertilità f'annimali biex jiġi evalwat l-effett ta' pertuzumab. Ma ġie 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 żvelaw 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-injezzjoni jew sturdament (ara sezzjoni 4.4) għandhom jinghataw parir biex ma jsuqux u ma jhaddmox magni qabel ma jittaffew is-sintomi.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

L-aktar avvenimenti avversi serji (SAE - *serious adverse events*) komuni ( $\geq 1\%$ ) irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'Phesgo jew b'pertuzumab flimkien ma' trastuzumab ġol-vini kienu newtropsenja bid-deni, insuffiċjenza tal-qalb, deni, newtropsenja, sepsis newtropseniku, tnaqqis fl-għadd ta' newtrofilu 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-injezzjoni (14.9% vs 0.4%).

##### Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Is-sigurtà ta' pertuzumab flimkien ma' trastuzumab giet evalwata fi 3834 pazjent b'kanċers tas-sider pozzittivi għal HER2 fil-provi piviali CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY u FEDERICA. Ġeneralment din kienet konsistenti fl-istudji kollha, għalkemm l-inċidenza u l-aktar reazzjonijiet avversi tal-medicina (ADRs - *adverse drug reactions*) komuni varjaw skont jekk pertuzumab flimkien ma' trastuzumab inghatawx ma' jew mingħajr sustanzi antineoplastiċi fl-istess waqt.

It-Tabella 2 tippreżenta ADRs li ġew irrappurtati b'rabta mal-użu ta' pertuzumab flimkien ma' trastuzumab u kimoterapija fil-provi kliniċi piviali msemmija hawn taħt (n= 3834) u fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq.

- CLEOPATRA, fejn pertuzumab inghata 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 avanzat 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), inghataw flimkien ma' kimoterapija lil pazjenti b'kanċer bikri tas-sider

Peress li pertuzumab jintuża flimkien ma' trastuzumab u kimoterapija, huwa diffiċli li tiġi żgurata r-relazzjoni kawżali ta' reazzjoni avversa għal prodott mediċinali partikolari.

L-ADRs huma mnizzla 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 magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli)

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

**Tabella 2 Sommarju tal-ADRs f'pazienti ttrattati b'pertuzumab, trastuzumab, fi provi kliniċi piviali<sup>^</sup>, u fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq<sup>†</sup>**

<b>Klassi tas-sistemi u tal-organi</b>	<b><u>Komuni Ħafna</u></b>	<b><u>Komuni</u></b>	<b><u>Mhux Komuni</u></b>	<b><u>Rari</u></b>
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Nażofaringite	Infezzjoni fid-dwiefer Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq		
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtropsenja bid-deni* Newtropsenja Lewkopenija Anemija			
Disturbi fis-sistema immuni	Reazzjoni għall-infużjoni <sup>oo</sup> , *	Sensittività eċċessiva <sup>o</sup> , * Sensittività eċċessiva għall-medicina <sup>o</sup> , *	Reazzjoni anafilattika <sup>o</sup> , *	Sindromu ta' reħa ta' ċitokina <sup>oo</sup>
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Tnaqqis fl-aptit			Sindromu ta' liżi tat-tumur <sup>†</sup>
Disturbi psikjatriċi	Insomnja			
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferali Ugħigh ta' ras Disgewżja Newropatija sensorja periferali Sturdament Parasteżija			
Disturbi fl-għajnejn	Żieda fid-dmugħ			
Disturbi fil-qalb		Disfunzjoni tal-ventriklju tax-xellug <sup>**</sup>	Insuffiċjenza kardijaka kongestiva <sup>**</sup>	
Disturbi vaskulari	Fawra			
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Sogħla Epistassi Qtugħ ta' nifs		Marda tal-interstizju tal-pulmun Effużjoni fil-plewra	
Disturbi gastrointestinali	Dijarea Rimettar Stomatite Dardir Stitikezza Dispepsja Ugħigh addominali			
Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taħt il-gilda	Alopeċja Raxx Disturb fid-dwiefer Ħakk Ġilda xotta			
Disturbi muskuloskeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Mijaġġa Artraġġa Ugħigh fl-estrematajiet			

<b>Klassi tas-sistemi u tal-organi</b>	<b><i>Komuni Hafna</i></b>	<b><i>Komuni</i></b>	<b><i>Mhux Komuni</i></b>	<b><i>Rari</i></b>
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Infjammazzjoni tal-mukuża Edima periferali Deni Għeja Astenja Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni <sup>ooo</sup>	Tkexkix ta' bard Ugħiħ Edima		

<sup>^</sup> It-Tabella 2 turi *data* miġbura mill-perjodu ta' trattament globali fi CLEOPATRA (data meta waqfet tingħabar id-*data* tal-11 ta' Frar 2014; in-numru medjan ta' ċikli ta' pertuzumab kien ta' 24); u mill-perjodu ta' trattament neoawziljarju 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 ta' FEDERICA (in-numru medjan ta' ċikli ta' Phesgo kien ta' 7).

\* Inkluzi ADRs b'eżitu fatali ġew irrappurtati.

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

<sup>o</sup> Reazzjoni ta' sensitività eċċessiva/anafilattika hija bbażata fuq grupp ta' termini.

<sup>oo</sup> Reazzjoni għall-infuzjoni tinkludi firxa ta' termini differenti fi hdan perjodu ta' żmien, iddefiniti bħala kwalunkwe avveniment sistemiku rrappurtat bħala sensitività eċċessiva, reazzjoni anafilattika, reazzjoni akuta għall-infuzjoni jew sindromu ta' reħa ta' ċitokina li jseħhu matul infuzjoni jew fi żmien 24 siegħa wara l-infuzjoni.

<sup>ooo</sup> Osservata b'Phesgo biss (relatata ma' għoti taħt il-ġilda)

† ADRs irrappurtati fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

#### *Disfunzjoni tal-ventriklju tax-xellug*

##### *Phesgo flimkien ma' kimoterapija*

Fil-prova piviali 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 bażi u għal < 50 % kienet ta' 1.2 % tal-pazjenti ttrattati b'Phesgo vs 0.8 % tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab u trastuzumab ġol-vini. Mill-pazjenti li kellhom insuffiċjenza sintomatika tal-qalb, hadd mill-pazjenti ttrattati b'Phesgo ma kien irkupra saż-żmien meta waqfet tingħabar id-*data* u pazjent wieħed irtira minn Phesgo minħabba avveniment ta' insuffiċjenza sintomatika tal-qalb. Tnaqqis bla sintomi jew bi ftit sintomi (klassi II ta' NYHA) fl-LVEF ta' mill-inqas 10 punti % mil-linja bażi u għal < 50 % (ikkonfermat minn LVEF sekondarju) kien irrappurtat f'0.8 % tal-pazjenti ttrattati b'Phesgo u f'4 % tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab u trastuzumab ġol-vini, fejn wieħed mill-pazjenti ttrattati b'Phesgo rkupra saż-żmien meta waqfet tingħabar id-*data* u żewġ pazjenti rtiraw minn Phesgo (ara sezzjoni 4.2 u 4.4).

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

Fil-prova piviali CLEOPATRA, l-inċidenza ta' LVD matul it-trattament tal-istudju kienet ogħla fil-grupp ittrattat bil-plaċebo 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-plaċebo vs 1.5 % fil-grupp ittrattat b'pertuzumab) (ara sezzjoni 4.4).

Fil-prova neoawziljarja NEOSPHERE, fejn il-pazjenti rċevew erba' ċikli ta' pertuzumab bħala trattament neoawziljarju, l-inċidenza ta' LVD (matul il-perjodu ta' trattament globali) kienet ogħla fil-grupp ittrattat b'pertuzumab, trastuzumab u docetaxel (7.5 %) meta mqabbel mal-grupp ittrattat bi

trastuzumab u docetaxel (1.9 %). Kien hemm każ wiehed 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' trastuzumab u docetaxel wara FEC; u 6.6 % 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 kellu LVD sintomatika fil-grupp ittrattat b'FEC segwiti minn pertuzumab flimkien ma' trastuzumab u docetaxel. L-inċidenza ta' LVD mhux sintomatika (tnaqqs fil-porzjon imbuttat '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 bażi u għal < 50 % kienet ta' < 1 % (0.6 % tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab vs 0.3 % tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo). Mill-pazjenti li kellhom insuffiċjenza sintomatika tal-qalb, 46.7 % tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab u 57.1 % tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo kienu rkupraw (iddefinita bhala 2 kejl konsekuttivi ta' LVEF 'il fuq minn 50 %) fiż-żmien meta waqfet tingabar id-*data*. Il-maġġoranza tal-avvenimenti kienu rrapportati 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 bażi u għal < 50 % kien irrappurtat fi 2.7 % tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab u fi 2.8 % tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo, li minnhom 79.7 % tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab u 80.6 % tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo kienu rkupraw saż-żmien meta waqfet tingabar id-*data*.

#### Reazzjonijiet relatati mal-injezzjoni/infużjoni

##### *Phesgo flimkien ma' kimoterapija*

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

Reazzjonijiet relatati mal-injezzjoni ġew irrappurtati f'0.8 % 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. Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet sistemici relatati mal-injezzjoni/infużjoni osservati b'Phesgo jew pertuzumab u trastuzumab ġol-vini kienu tkexxix ta' bard, deni jew rimettar.

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni kienu ddefiniti bhala kwalunkwe reazzjoni lokali rrapportata fi żmien 24 siegħa mill-ghoti ta' Phesgo, ġew irrappurtati f' 14.9 % tal-pazjenti ttrattati b' Phesgo u kienu kollha avvenimenti ta' grad 1 jew 2. Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet lokali fis-sit tal-injezzjoni osservati b' Phesgo kienu wġiġh 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 piviali bhala kwalunkwe avveniment irrappurtat bhala sensitività eċċessiva, reazzjoni anafilattika, reazzjoni akuta għall-infuzjoni jew sindromu ta' reħa ta' ċitokina li jseħħu matul infuzjoni jew fl-istess ġurnata tal-infuzjoni. Fil-prova piviali 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-infuzjoni kienet ta' 9.8 % fil-grupp ittrattat bil-plaċebo u ta' 13.2 % fil-grupp ittrattat b' pertuzumab, bil-maġġoranza tar-reazzjonijiet jkunu ħfief jew moderati. L-aktar reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni komuni ( $\geq 1.0$  %) fil-grupp ittrattat b' pertuzumab kienu deni, tkexxix ta' bard, għeja, uġiġh ta' ras, astenja, sensitività eċċessiva, u rimettar.

Matul it-tieni ċiklu meta l-prodotti mediċinali kollha ngħataw fl-istess ġurnata, l-aktar reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni komuni ( $\geq 1.0$  %) fil-grupp ittrattat b' pertuzumab kienu għeja, sensitività eċċessiva għall-mediċina, disgewżja, sensitività eċċessiva, mijalġja 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-infuzjoni 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-maġġoranza tar-reazzjonijiet ikunu ta' severità ħafifa jew moderata.

#### *Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva/anafilassi*

##### *Phesgo flimkien ma' kimoterapija*

Fil-prova piviali FEDERICA, il-frekwenza globali ta' avvenimenti rrapportati ta' sensitività eċċessiva/anafilassi relatati ma' terapija mmirata lejn HER2 kienet ta' 1.6 % fil-pazjenti ttrattati b' Phesgo vs 1.2 % 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 kellu avveniment ta' sensitività eċċessiva/anafilassi matul jew immedjatament wara l-ghoti ta' Phesgo; fl-ewwel ċiklu li wassal għal irtirar mit-terapija (*ara sezzjoni 4.2 u 4.4*).

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

Fil-prova piviali CLEOPATRA f'kanċer metastatiku tas-sider, il-frekwenza globali ta' avvenimenti ta' sensitività eċċessiva/anafilassi rrapportati 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-maġġoranza tar-reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva kienu ta' severità ħafifa jew moderata u għaddew mat-trattament. Abbażi tal-modifiki magħmula lit-trattament tal-istudju, il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet kienu evalwati bhala sekondarji għall-infuzjonijiet ta' docetaxel.

Fil-provi neoawżiljarji u awżiljarji, l-avvenimenti ta' sensitività 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' sensitività 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.

#### Newtropsenja bid-deni

##### *Phesgo flimkien ma' kimoterapija*

Fil-prova pivali FEDERICA, newtropsenja bid-deni seħhet f'6.5 % tal-pazjenti ttrattati b'Phesgo u f'5.6 % tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab u trastuzumab ġol-vini.

Bħal fil-provi pivali dwar pertuzumab u trastuzumab ġol-vini, ġiet osservata inċidenza ogħla ta' newtropsenja bid-deni fost pazjenti Asjatiċi ttrattati b'pertuzumab u trastuzumab ġol-vini (13.0 %), bl-istess mod, l-inċidenza ta' newtropsenja bid-deni f'pazjenti Asjatiċi ttrattati b'Phesgo kienet ogħla wkoll (13.7 %).

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

Fil-prova pivali CLEOPATRA, il-maġġoranza 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-maġġoranza tagħhom kienu avvenimenti newtropseniċi (ara sezzjoni 4.4). Newtropsenja bid-deni seħhet 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 newtropsenja bid-deni kien l-ogħla fl-ewwel ciklu ta' terapija u wara dan naqas b'mod stabbli. Ġiet osservata żieda fl-inċidenza ta' newtropsenja bid-deni fost pazjenti Asjatiċi fiż-żewġ gruppi ta' trattament meta mqabbla ma' pazjenti ta' razez oħra u minn reġjuni ġeografiki oħra. Fost il-pazjenti Asjatiċi, l-inċidenza ta' newtropsenja 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 newtropsenja bid-deni meta mqabbla ma' 7.5 % tal-pazjenti ttrattati b'trastuzumab u docetaxel. Fil-prova TRYPHAENA, newtropsenja bid-deni seħhet 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' newtropsenja 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. Bħal fil-prova CLEOPATRA, ġiet osservata inċidenza ogħla ta' newtropsenja u newtropsenja 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 newtropsenja bid-deni meta mqabbla ma' 4.0 % tal-pazjenti Asjatiċi ttrattati bi trastuzumab u docetaxel neoawżiljarji.

Fil-prova APHINITY, newtropsenja bid-deni seħhet fi 12.1 % tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab u fi 11.1 % tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo. Bħal fil-provi CLEOPATRA, TRYPHAENA, u NEOSPHERE, fil-prova APHINITY ġiet osservata inċidenza ogħla ta' newtropsenja 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 flimkien ma' kimoterapija*

Fil-prova pivial FEDERICA, dijarea seħhet f'61.7 % tal-pazjenti ttrattati b'Phesgo u f'59.1 % tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab u trastuzumab ġol-vini. Ġiet irrappurtata dijarea ta' Grad  $\geq 3$  f'7.3 % tal-pazjenti fil-grupp ta' Phesgo vs 5.2 % fil-grupp ta' pertuzumab u trastuzumab ġol-vini. Il-maġġoranza tal-avvenimenti rrapportati kienu ta' severità ta' Grad 1 jew 2. L-ogħla inċidenza ta' dijarea (kull Grad) ġiet irrappurtata matul il-perjodu ta' terapija mmirata u ta' kimoterapija b'taxane (57.7 % tal-pazjenti fil-grupp ittrattat b'Phesgo vs 53.6 % tal-pazjenti fil-grupp ittrattat b'pertuzumab u trastuzumab ġol-vini) (ara sezzjoni 4.4).

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

Fil-prova piviali CLEOPATRA f'kanċer metastatiku tas-sider, dijarea seħhet 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 kienu ta' severità ħafifa sa moderata u seħhew fl-ewwel ftit ċikli 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 proattiv b'sustanzi kontra d-dijarea.

Fil-prova NEOSPHERE, dijarea seħhet 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 seħhet 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 inċidenza ogħla ta' dijarea fil-grupp ittrattat b'pertuzumab (71.2 %) meta mqabbel mal-grupp tal-plaċebo (45.2 %). Ġiet irrappurtata dijarea ta' Grad  $\geq 3$  f'9.8 % tal-pazjenti fil-grupp ta' pertuzumab vs 3.7 % fil-grupp tal-plaċebo. Il-maġġoranza tal-avvenimenti rrapportati kienu ta' severità ta' Grad 1 jew 2. L-ogħla inċidenza 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-plaċebo). L-inċidenza 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-plaċebo fil-perjodu ta' terapija mmirata wara l-kimoterapija.

## Raxx

### *Phesgo flimkien ma' kimoterapija*

Fil-prova pivial FEDERICA, raxx seħh fi 18.1 % tal-pazjenti ttrattati b'Phesgo u f'21.8 % tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab u trastuzumab ġol-vini. Il-maġġoranza tal-avvenimenti ta' raxx kienu ta' Grad 1 jew 2.

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

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

Fil-prova NEOSPHERE, raxx seħh 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 seħh 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-inċidenza ta' raxx kienet oġġla f'pazjenti li rċevew sitt ċikli ta' pertuzumab meta mqabbla ma' pazjenti li rċevew tliet ċikli ta' pertuzumab, indipendentement mill-kimoterapija mogħtija.

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

#### Anormalitajiet tal-laboratorju

##### *Phesgo flimkien ma' kimoterapija*

Fil-prova pivalitali FEDERICA, l-inċidenza ta' newtropsenja ta' Grad 3-4 ta' NCI-CTCAE v.4 kienet ibbilanċjata fiż-żewġ gruppi ta' trattament (14.5 % tal-pazjenti ttrattati b'Phesgo u 13.9 % tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab u trastuzumab ġol-vini).

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

Fil-prova pivalitali CLEOPATRA f'kanċer metastatiku tas-sider, l-inċidenza ta' newtropsenja 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, inklużi 60.7 % u 64.8 % ta' newtropsenja ta' Grad 4, rispettivament).

Fil-prova NEOSPHERE, l-inċidenza ta' newtropsenja 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, inklużi 50.9 % u 60.2 % ta' newtropsenja ta' Grad 4, rispettivament. Fil-prova TRYPHAENA, l-inċidenza ta' newtropsenja 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, inklużi 66.7 % u 59.5 % ta' newtropsenja ta' Grad 4, rispettivament.

Fil-prova APHINITY, l-inċidenza ta' newtropsenja 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, inklużi 28.3 % u 26.5 % ta' newtropsenja ta' Grad 4, rispettivament.

#### Immunogeniċità

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

Fil-istudju FEDERICA, fil-pazjenti ttrattati b'pertuzumab u trastuzumab ġol-vini, l-inċidenza ta' antikorpi kontra pertuzumab u kontra trastuzumab li żviluppaw mat-trattament kienet ta' 6.1 % (15/245) u 0.4 % (1/245), rispettivament. Fost il-pazjenti li kellhom test pożittiv għal antikorpi kontra pertuzumab, ġew osservati antikorpi newtralizzanti kontra pertuzumab f'żewġ pazjenti.

Fil-pazjenti ttrattati b'pertuzumab u trastuzumab ġol-vini, l-inċidenza ta' antikorpi kontra pertuzumab u kontra trastuzumab osservati fi kwalunkwe punt ta' żmien (inkluż fil-linja bażi) kienet ta' 10.3 % (26/252) u 1.2 % (3/252), rispettivament. Fost dawn il-pazjenti, 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 żviluppaw mat-trattament kienet ta' 8.3 % (20/241), 1.7 % (4/241), u 3.8 % (9/238), rispettivament. Fost dawn il-pazjenti, ġew osservati antikorpi newtralizzanti kontra

pertuzumab f'żewġ pazjenti u ġew osservati antikorpi newtralizzanti kontra trastuzumab f'pazjent wieħed.

Fil-pazjenti ttrattati b'Phesgo, l-inċidenza ta' antikorpi kontra pertuzumab, kontra trastuzumab, u kontra vorhyaluronidase alfa osservati fi kwalunkwe punt ta' żmien (inkluż fil-linja bażi) kienet ta' 12.1 % (30/248), 3.2 % (8/248), u 9 % (22/245), rispettivament. Fost dawn il-pazjenti, ġew osservati antikorpi newtralizzanti kontra pertuzumab fi tliet pazjenti, ġew osservati antikorpi newtralizzanti kontra trastuzumab f'pazjent wieħed, u ġew osservati antikorpi newtralizzanti kontra vorhyaluronidase alfa 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-għan 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 minhabba inċidenza oghla ta' reazzjonijiet lokali fis-sit tal-injezzjoni (kollha ta' grad 1 jew 2) matul l-għoti ta' Phesgo. Ir-rati ta' qabel il-bidla (Ċikli 1-3) għal avvenimenti avversi serji, avvenimenti avversi ta' grad 3 u twaqqif tat-trattament minhabba avvenimenti avversi kienu baxxi (<6 %) u simili għar-rati ta' wara l-bidla (Ċikli 4-6).

Ma gie rrapportat 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 kliniċi piviali ta' pertuzumab b'pertuzumab flimkien ma' trastuzumab ġol-vini, seħħew nuqqas ta' aptit, anemija, tnaqqis fil-piż, astenja, disġewżja, newropatija periferali, ipomanjeżemija u dijarea b' inċidenza ta'  $\geq 5$  % oghla 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 kliniċi 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 rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

### **4.9 Doża eċċessiva**

L-oghla doża ttestjata ta' Phesgo hija ta' 1200 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi u għandu jinbada trattament sintomatiku xieraq.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, antikorpi monoklonali, Kodiċi ATC: L01XY02

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Phesgo fih pertuzumab u trastuzumab li jipprovd u l-effett terapewtiku ta' dan il-prodott mediċinali u vorhyaluronidase alfa, enzima użata biex jiżdi u 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-żewġ sustanzi jehlu ma' subdominjii distinti ta' HER2 mingħajr ma jikkompetu u għandhom mekkaniżmi komplementari biex iġixxlu s-sinjalar ta' HER2:

- Pertuzumab jimmira speċifikament id-dominju ta' dimerizzazzjoni extraċellulari (subdominju II) ta' HER2 u b'hekk jimblokka 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'riżultat ta' dan, pertuzumab jinibixxi s-sinjalar intraċellulari attivat mil-*ligand* permezz ta' żewġ rotot ta' sinjalar maġġuri, kinase tal-proteina attivata minn mitogen (MAP - *mitogen-activated protein*) u phosphoinositide 3-kinase (PI3K). L-inibizzjoni ta' dawn ir-rotot ta' sinjalar tista' twassal għal twaqqif tat-tkabbir taċ-ċelluli u apoptożi, rispettivament.
- Trastuzumab jehel mas-subdominju IV, tad-dominju extraċellulari tal-proteina HER2 biex jinibixxi l-proliferazzjoni medjata minn HER2, indipendenti mil-*ligand* u sinjali ta' sopravivenza f'ċelluli tat-tumur tal-bniedem b'espressjoni żejda ta' HER2.

Barra minn hekk, iż-żewġ sustanzi jimmedjaw ċitotossicità 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'espressjoni żejda ta' HER2 meta mqabbla ma' ċelluli tal-kanċer mingħajr espressjoni żejda ta' HER2.

#### Effikaċja 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'espressjoni żejda ta' HER2.

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

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

## FEDERICA (WO40324)

FEDERICA huwa studju open-label, b'aktar minn ċentru wieħed u randomised li twettaq f'500 pazjent b'kanċer bikri tas-sider pożittiv għal HER2 li jista' jiġi ttrattat b'kirurġija jew avvanzat lokalment (inkluż infjammatorju) b'daq tat-tumur ta' > 2 ċm jew bi glandoli pożittivi fl-ambjent neoawżiljarju u awżiljarju. Il-pazjenti kienu randomised biex jirċievu 8 ċikli ta' kimoterapija neoawżiljarja bl-għoti fl-istess waqt ta' 4 ċikli 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 ċikli ta' doxorubicin (60 mg/m<sup>2</sup>) u cyclophosphamide (600 mg/m<sup>2</sup>) kull ġimagħtejn segwiti minn paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) kull ġimgħa għal 12-il ġimgħa
- 4 ċikli ta' doxorubicin (60 mg/m<sup>2</sup>) u cyclophosphamide (600 mg/m<sup>2</sup>) kull 3 ġimgħat segwiti minn 4 ċikli ta' docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> għall-ewwel ċiklu u wara 100 mg/m<sup>2</sup> fiċ-ċikli sussegwenti fid-diskrezzjoni tal-investigatur) kull 3 ġimgħat

Wara kirurġija, il-pazjenti komplew it-terapija b'Phesgo jew b'pertuzumab u trastuzumab ġol-vini kif ittrattati qabel il-kirurġija għal 14-il ċiklu addizzjonali biex ilestu 18-il ċiklu ta' terapija mmirata lejn HER2. Il-pazjenti rċewew ukoll radjoterapija 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. Inghatat terapija mmirata lejn HER2 kull 3 ġimgħat skont it-Tabella 3 kif ġej:

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

Prodotti Mediċinali	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 taċ-Ċiklu 7 (jiġifieri, qabel id-doża taċ-Ċiklu 8) ta' pertuzumab f'Phesgo meta mqabbel ma' pertuzumab ġol-vini (punt finali primarju). Punti finali sekondarji addizzjonali inkludew nuqqas ta' inferjorità tas-C<sub>trough</sub> ta' trastuzumab fis-serum fiċ-Ċiklu 7 ta' trastuzumab f'Phesgo meta mqabbel ma' trastuzumab ġol-vini, effikaċja (rispons patoloġiku sħiħ totali, tpCR - *total pathological complete response*, evalwat lokalment), u eżiti dwar is-sigurtà. Id-demografika kienet ibbilanċjata tajjeb bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament u l-età medjana tal-pazjenti ttrattati fl-istudju kienet ta' 51 sena. Il-magġoranza tal-pazjenti kellhom marda pożittiva għar-riċettur tal-ormoni (61.2 %), marda bi glandoli pożittivi (57.6 %), u kienu Kawkasi (65.8 %).

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

L-analiżi tal-punt finali sekondarju tal-effikaċja, tpCR (evalwat lokalment), iddefinit bhala nuqqas ta' marda invażiva fis-sider u fl-abt (ypT0/is, ypN0), tidher fit-Tabella 4.

**Tabella 4: Sommarju tar-rispons patoloġiku shih totali (tpCR - total pathological complete response)**

	Phesgo (n= 248)	Pertuzumab + trastuzumab ġol-vini (n= 252)
tpCR (ypT0/is, ypN0)	148 (59.7 %)	150 (59.5 %)
CI ta' 95 % eżatt għar-rata ta' tpCR <sup>1</sup>	(53.28; 65.84)	(53.18; 65.64)
Differenza fir-rata ta' tpCR (tnaqis tal-grupp ġol-vini minn dak ta' taħt il-ġilda)	0.15	
CI ta' 95 % għad-differenza fir-rata ta' tpCR <sup>2</sup>	- 8.67 sa 8.97	

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

<sup>2</sup> Għal dan il-kalkolu ntuzat il-korrezzjoni tal-kontinwità ta' Hauck-Anderson

## PHRANCESCA (MO40628)

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

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

L-esperjenza klinika ta' pertuzumab flimkien ma' trastuzumab ġol-vini hija bbażata fuq *data* minn żewġ provi ta' fażi II neoawżiljarji randomised f'kanċer bikri tas-sider (waħda kkontrollata), prova ta' fażi II neoawżiljarja mhux randomised, prova ta' fażi III randomised fl-ambjent awżiljarju u prova ta' fażi III randomised u prova ta' fażi II bi grupp wiehed f'kanċer metastatiku tas-sider. Espressjoni żejda ta' HER2 kienet iddeterminata f'laboratorju ċentrali u ddefinita bħala 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 limfatiċi 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 shih, u għandha t-tendenza li turi titjib f'sopravivenza mingħajr il-marda (DFS - *disease-free survival*) li madankollu ma tistabbilixxix jew ma tkejjilx b'mod preċiż il-benefiċċju fir-rigward ta' eżiti fit-tul, bħal sopravivenza globali (OS - *overall survival*) jew DFS.

## NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE hija prova ta' fażi II, b'aktar minn ċentru wieħed, multinazzjonali, randomised u kkontrollata b'pertuzumab u li twettqet f'417-il pazjenta adulta b'kanċer tas-sider pożittiv għal HER2, li kien għadu kif ġie ddijanostikat, bikri, infjammatorju jew avvanzat lokalment (T2-4d; tumur primarju b'dijametru ta' > 2 ċm) li ma kinux irċevew trastuzumab, kimoterapija jew radjoterapija 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 inklużi. Il-maġġoranza 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' jiġi ttrattat b'kirurgija, avvanzat lokalment, jew infjammatorju) u l-pożittività għar-riċettur tal-estrogen (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 ġimgħat. Trastuzumab ingħata ġol-vini b'doża tal-bidu ta' 8 mg/kg, segwita minn 6 mg/kg kull tliet ġimgħat. 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 ġimgħat. Wara l-kirurgija l-pazjenti kollha rċevew 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) mogħtija ġol-vini kull tliet ġimgħat, u trastuzumab mogħti ġol-vini kull tliet ġimgħat biex titlesta sena waħda ta' terapija. Il-pazjenti li rċevew pertuzumab flimkien ma' trastuzumab biss qabel il-kirurgija, sussegwentement irċevew 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-effikaċja 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-maġġoranza kienu kawkażi (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 pożittiva għar-riċettur tal-ormon (iddefinita bħala pożittiva għal ER u/jew pożittiva għal PgR).

Ir-riżultati tal-effikaċja huma ppreżentati fit-Tabella 5. Ġie 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-eżiti fit-tul u hija appoġġjata minn tendenzi pożittivi 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) kienu aktar baxxi fis-sottogrupp ta' pazjenti b'tumuri pożittivi 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 kienu simili f' pazjenti b' marda li setgħet tiġi ttrattata b' kirurġija kontra marda avvanzata lokalment. Kien hemm ftit wisq pazjenti b' kanċer tas-sider infjammatorju biex jinsiltu konklużjonijiet konkreti iżda r-rata ta' pCR kienet oġhla f' pazjenti li rċevew pertuzumab flimkien ma' trastuzumab u docetaxel.

### **TRYPHAENA (BO22280)**

TRYPHAENA hija prova klinika ta' fażi II, b' aktar minn ċentru wieħed u randomised li twettqet f' 225 pazjenta adulta b' kanċer tas-sider pożittiv għal HER2 avvanzat lokalment, li seta' jiġi ttrattat b' kirurġija, jew infjammatorju (T2-4d; tumur primarju b' dijametru ta' > 2 cm) li ma kinux irċevew trastuzumab, kimoterapija jew radjoterapija 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 inkluzi. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom inqas minn 65 sena. Il-pazjenti kienu randomised biex jirċievu wieħed minn tliet korsijiet neoawżiljarji qabel il-kirurġija 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' kirurġija, 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 infużjoni ġol-vini b' doża tal-bidu ta' 75 mg/m<sup>2</sup> kull tliet ġimġhat bl-għażla li tiżdied 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) ingħataw ġol-vini kull tliet ġimġhat. Wara l-kirurġija 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-maġġoranza 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' kirurġija. Madwar nofs il-pazjenti f' kull grupp ta' trattament kellhom marda pożittiva għal ER u/jew pożittiva 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). Ġiet osservata xejra konsistenti ta' riżultati irrispettivament mid-definizzjoni ta' pCR użata. Ir-rati ta' pCR kienu aktar baxxi fis-sottogrupp ta' pazjenti b' tumuri pożittivi 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' kirurġija 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-sider u fil-glandoli limfatiċi (ypT0/is NO) n (%) [CI ta' 95 %]	23 (21.5 %) [14.1; 30.5]	42 (39.3 %) [30.3; 49.2]	12 (11.2 %) [5.9; 18.8]	17 (17.7 %) [10.7; 26.8]	41 (56.2 %) [44.1; 67.8]	41 (54.7 %) [42.7; 66.2]	49 (63.6 %) [51.9; 74.3]

	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
Parametru	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
ypT0 Non (%) [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 wiehed bl-użu 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-użu tal-metodu ta' Hauck-Anderson.

4. valur p mit-test ta' Cochran-Mantel-Haenszel, b'agġustament tal-multipliċità ta' Simes.

5. Rispons kliniku jirrappreżenta pazjenti bl-aħjar rispons globali ta' CR jew PR matul il-perjodu neoawżiljarju (fil-leżjoni primarja tas-sider).

## BERENICE (WO29217)

BERENICE hija prova ta' Fazi II mhux randomised, open-label, b'aktar minn ċentru wiehed u multinazzjonali li twettqet f' 401 pazjent b'kanċer tas-sider pożittiv għal HER2, avanzat lokalment, infjammatorju jew fi stadju bikri (b'tumuri primarji b'dijametru ta' > 2 ċm jew marda bi glandoli pożittivi).

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

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

Wara l-kirurgija l-pazjenti kollha rċevew pertuzumab u trastuzumab ġol-vini kull 3 ġimghat 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-inkidenza 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, abbażi tad-*data* mill-istudju APHINITY, pazjenti b'kanċer bikri tas-sider pożittiv għal HER2 f'riskju għoli ta' rikorrenza huma ddefiniti bħala dawk b'marda bi glandoli limfatiċi pożittivi jew marda negattiva għar-riċettur tal-ormon.

## APHINITY (BO25126)

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

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

Pertuzumab u trastuzumab ingħataw ġol-vini (ara sezzjoni 4.2) kull 3 ġimgħat b'bidu fil-Jum 1 tal-ewwel ċiklu li fih taxane, għal total ta' 52 ġimgħa (sa 18-il ċiklu) jew sa rikorrenza, irtirar tal-kunsens jew tossiċità li ma tistax tiġi mmaniġġgata. Inghataw dożi standard ta' 5-fluorouracil, epirubicin, doxorubicin, cyclophosphamide, docetaxel, paclitaxel u carboplatin. Wara t-tlestija tal-kimoterapija, il-pazjenti rċevew radjoterapija u/jew terapija b'ormoni skont l-istandard kliniku lokali.

Il-punt finali primarju tal-istudju kien sopravivenza mingħajr il-marda invażiva (IDFS - *invasive disease-free survival*), iddefinita bħala ż-żmien mir-randomisation sal-ewwel okkorrenza ta' rikorrenza ta' kanċer tas-sider ipsilaterali lokali jew reġjonali invażiv, rikorrenza f'post ieħor, kanċer tas-sider kontralaterali invażiv, jew mewt minn kwalunkwe kawża. Il-punti finali sekondarji tal-effikaċja 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 gruppi 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 pożittivi (63 %) u/jew marda pożittiva 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-effikaċja mill-prova APHINITY huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 6 u fil-Figura 1.

**Tabella 6 Effikaċġa globali: Popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata**

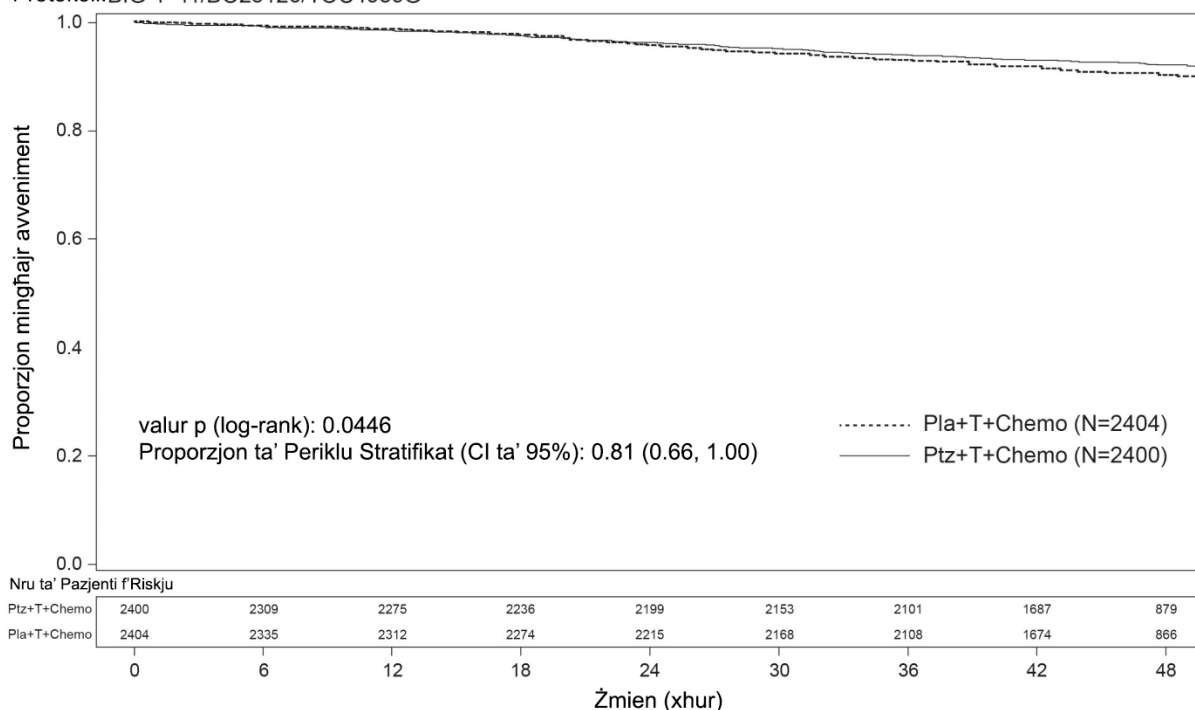
	<b>Pertuzumab + trastuzumab + kimoterapija N= 2400</b>	<b>Plaċebo + trastuzumab + kimoterapija N= 2404</b>
<b><i>Punt Finali Primarju</i></b>		
<b>Sopravivenza mingħajr il-marda invażiva (IDFS - <i>Invasive disease free survival</i>)</b>		
Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment	171 (7.1 %)	210 (8.7 %)
HR [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><i>Punti Finali Sekondarji<sup>1</sup></i></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-taqsiriet (Tabella 6):** HR: *Hazard Ratio* (Proporzjon ta' Periklu); CI: *Confidence Interval* (Intervall ta' Kunfidenza)

1. L-analiżi kollha huma stratifikati skont l-istat tal-glandoli, il-verżjoni tal-protokoll, l-istat tar-riċettur tal-ormon ċentrali, u l-kors ta' kimoterapija awżiljarja.
2. Rata ta' 3 snin mingħajr avveniment idderivata mill-istimi ta' Kaplan-Meier.
3. *Data* mill-ewwel analiżi *interim*.

**Figura 1 Kurva Kaplan-Meier tas-sopravivenza minghajn 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 minghajn il-marda invażiva); CI= *confidence interval* (intervall ta' kunfidenza); Pla= plaċebo; 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-plaċebo. Fiż-żmien tal-istima s-segwitu medjan kien ta' 45.4 xhur.

#### Riżultati tal-analiżi tas-sottogrupp

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

**Tabella 7 Riżultati tal-effikaċja 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	Plaċebo + trastuzumab + kimoterapija	
<b>Stat tal-glandoli</b>			
Pożittiv	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)
Pożittiv	100/1,536 (6.5 %)	119/1,546 (7.7 %)	0.86 (0.66; 1.13)

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

L-istimi tar-rati ta' IDFS fis-sottogrupp bi glandoli limfatiċi pożittivi kienu ta' 92.0 % kontra 90.2 % wara 3 snin u ta' 89.9 % vs 86.7 % wara 4 snin fil-pazjenti ttrattati b'pertuzumab kontra l-pazjenti ttrattati bil-plaċebo, rispettivament. Fis-sottogrupp bi glandoli limfatiċi 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 ttrattati b'pertuzumab kontra l-pazjenti ttrattati bil-plaċebo, rispettivament. Fis-sottogrupp b'marda negattiva 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 ttrattati b'pertuzumab kontra l-pazjenti ttrattati bil-plaċebo, rispettivament. Fis-sottogrupp b'marda pożittiva 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 ttrattati b'pertuzumab kontra l-pazjenti ttrattati bil-plaċebo, rispettivament.

### Eżiti Rappurtati mill-Pazjent (PRO - Patient Reported Outcomes)

Il-punti finali sekondarji inkludew il-valutazzjoni tal-istat ta' saħħa globali, tar-rwol u l-funzjoni fiżika, u tas-sintomi tat-trattament irrappurtati mill-pazjent bl-użu tal-kwestjonarji EORTC QLQ-C30 u EORTC QLQ-BR23. Fl-analiżi tal-eżiti rappurtati mill-pazjent, differenza ta' 10 punti kienet ikkunsidrata klinikament sinifikanti.

Il-punteġġi tal-funzjoni fiżika, tal-istat tas-saħħa globali u tad-dijarea tal-pazjenti wrew bidla klinikament sinifikanti matul il-kimoterapija fiż-żewġ gruppi ta' trattament. It-tnaqqis medju mil-linja bażi f'dak iż-żmien għall-funzjoni fiżika 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-plaċebo; l-istat tas-saħħa 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-plaċebo. Bidla fis-sintomi tad-dijarea żdiedet 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-plaċebo.

Wara dan, fiż-żewġ gruppi l-punteġġi tal-funzjoni fiżika u tal-istat ta' saħħa globali reġġu lura għal-livelli fil-linja bażi matul trattament immirat. Is-sintomi ta' dijarea reġġu lura għal-linja bażi wara terapija għal HER2 fil-grupp ta' pertuzumab. Iż-żieda ta' pertuzumab ma' trastuzumab flimkien ma' kimoterapija ma' affettwatx il-funzjoni tar-rwol globali tal-pazjenti matul il-kors tal-istudju.

### Kanċer metastatiku tas-sider

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

CLEOPATRA (WO20698) hija prova klinika ta' fażi III b'aktar minn ċentru wiehed, randomised, double-blind u kkontrollata bil-plaċebo li twettqet f'808 pazjenti b'kanċer tas-sider li ma jistax jitnehħa b'kirurġija, pożittiv għal HER2, metastatiku jew rikorrenti lokalment. Pazjenti b'fattori ta' riskju kardjaċi klinikament importanti ma kinux inkluzi (ara sezzjoni 4.4). Minhabba l-eskluzjoni tal-pazjenti b'metastasi fil-moħħ, m'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar l-attività ta' pertuzumab fuq metastasi fil-moħħ. Hemm *data* limitata hafna disponibbli dwar pazjenti b'marda rikorrenti lokalment li ma tistax titnehħa b'kirurġija. Il-pazjenti kienu randomised 1:1 biex jirċievu plaċebo + trastuzumab + docetaxel jew pertuzumab + trastuzumab + docetaxel.

Pertuzumab u trastuzumab ingħataw b'dozi standard f'kors ta' kull 3 ġimghat. Il-pazjenti kienu ttrattati b'pertuzumab u trastuzumab sa progressjoni tal-marda, irtirar tal-kunsens jew tossiċità li ma tistax tiġi mmaniġġjata. Docetaxel ingħata b'hala infużjoni ġol-vini b'doża tal-bidu ta' 75 mg/m<sup>2</sup> kull tliet ġimghat 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 faċilità ta' rieżami indipendenti (IRF - *independent review facility*) u ddefinita b'hala 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 ġimgha mill-aħħar valutazzjoni tat-tumur. Il-punti finali sekondarji tal-effikaċja kienu OS, PFS (evalwata mill-investigatur), rata ta' rispons oġġettiv (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 pożittiva għar-riċettur tal-ormon (iddefinita bhala pożittiva għal ER u/jew pożittiva 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 bażi 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-placebo. 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 oġġettiv (ORR - Objective response rate)^ - punt finali sekondarju</b>				
nru ta' pazjenti b'marda li tista' titkejjel	336	343	Differenza fl-ORR: 10.8 % [4.2; 17.5]	0.0011
Pazjenti li rrispondew***	233 (69.3 %) [64.1; 74.2]	275 (80.2 %) [75.6; 84.3]		
Rispons sħiħ (CR - Complete response)	14 (4.2 %)	19 (5.5 %)		
Rispons parzjali (PR - Partial response)	219 (65.2 %)	256 (74.6 %)		
Marda stabbli (SD - Stable disease)	70 (20.8 %)	50 (14.6 %)		
Marda progressiva (PD - Progressive disease)	28 (8.3 %)	13 (3.8 %)		
<b>Tul tar-rispons †^</b>				
n=	233	275		
Ġimghat medjana	54.1	87.6		
CI ta' 95 % għall-medjan	[46; 64]	[71; 106]		

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

\*\* Sopravivenza globali finali mmexxija mill-avveniment, data ta' meta waqfet l-analizi l-11 ta' Frar 2014.

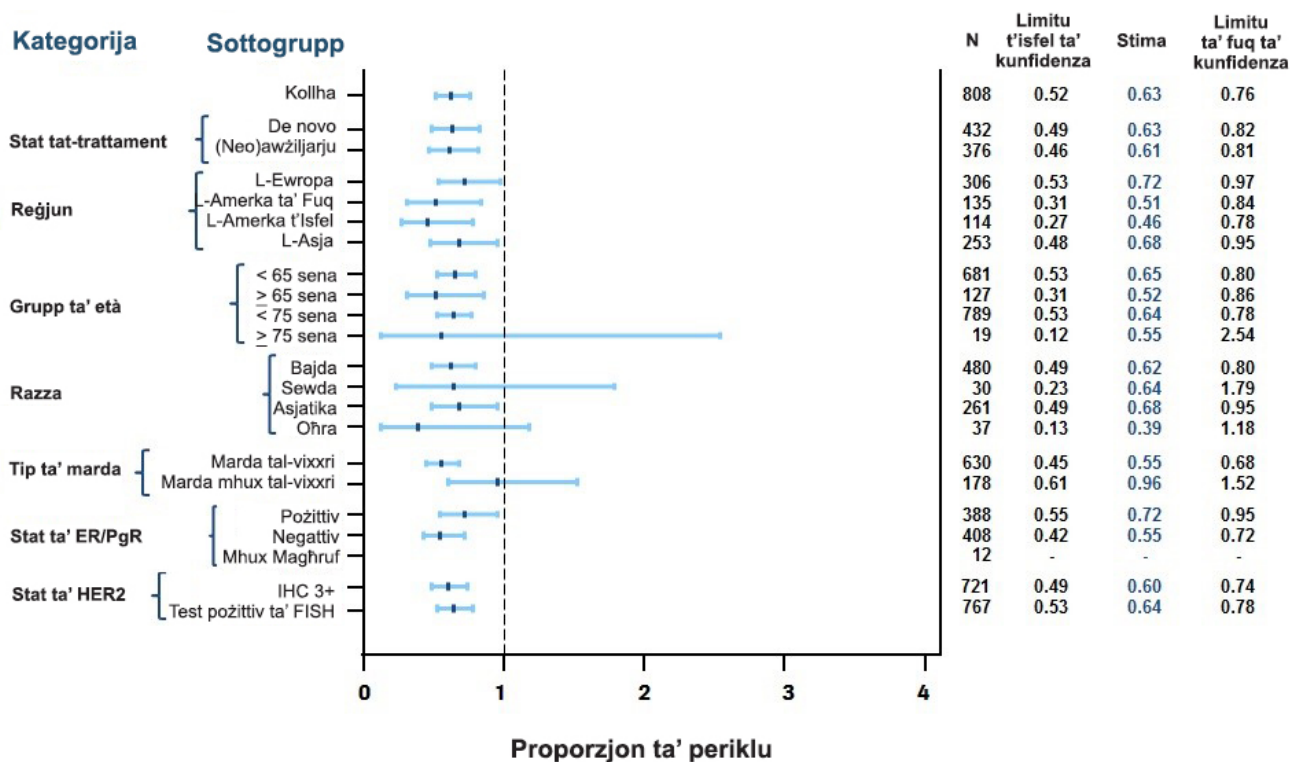
\*\*\* Pazjenti bl-aħjar rispons globali ta' CR jew PR ikkonfermat minn RECIST.

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

^ Ir-rata ta' rispons oġġettiv u t-tul tar-rispons huma bbażati fuq valutazzjonijiet tat-tumur evalwati minn IRF.

Ġew osservati riżultati konsistenti fis-sottogruppi ta' pazjenti speċifikati minn qabel kollha inkluzi s-sottogruppi bbażati fuq fatturi ta' stratifikazzjoni ta' reġjun ġeografiku u terapija awżiljarja/neoawżiljarja minn qabel jew kanċer metastatiku tas-sider *de novo* (ara Figura 2). Analizi esploratorja *post hoc* uriet li għall-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) għall-pazjenti li kienu rċevew terapija minn qabel li ma kinitx tinkludi trastuzumab (n= 288).

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

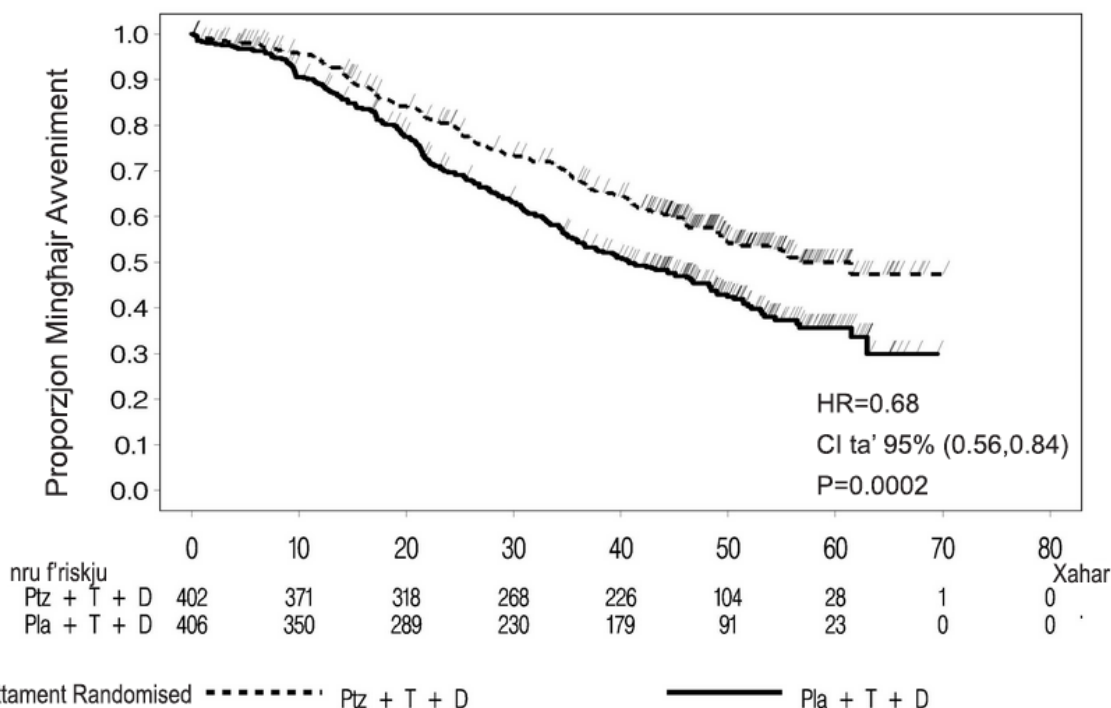


L-analizi finali ta' OS immexxija mill-avveniment twettqet meta 389 pazjent kienu mietu (221 fil-grupp ittrattat bil-plaċebo u 168 fil-grupp ittrattat b'pertuzumab). Il-benefiċċju statistikament sinifikanti f'OS favur il-grupp ittrattat b'pertuzumab, osservat preċedentement f'analizi *interim* ta' OS (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 maż-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**



HR= hazard ratio (proporzjon ta' periklu); CI= confidence interval (intervall ta' kunfidenza); Pla= placebo; Ptz= pertuzumab; T= trastuzumab; D= docetaxel.

Ma nstabet l-ebda differenza statistikament sinifikanti bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament fil-Kwalità tal-Ħajja Relatata mas-Sahħa kif evalwata mill-punteġġi FACT-B TOI-PFB.

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-risultati 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-risultati PK għall-punt finali primarju tas- $C_{trough}$  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 naħat 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-risultati PK għall-punt finali sekondarju, is- $C_{trough}$  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 ( $C_{max}$ ) medjana fis-serum ta' pertuzumab f'Phesgo u ż-żmien sal-konċentrazzjoni massima ( $T_{max}$ ) kienu ta' 157 mcg/mL u 3.82 ġurnata, rispettivament. Abbażi tal-analiżi PK tal-popolazzjoni, il-bijodisponibilità assoluta kienet ta' 0.712 u r-rata ta' assorbiment tal-ewwel ordni ( $K_a$ ) hija ta' 0.348 (1/ġurnata).

Is- $C_{\max}$  medjana ta' trastuzumab f' Phesgo u  $t-T_{\max}$  kienu ta' 114 mcg/mL u 3.84 ġurnata, rispettivament. Abbażi tal-analiżi PK tal-popolazzjoni, il-bijodisponibilità assoluta kienet ta' 0.771 u l-Ka hija ta' 0.404 (1/ġurnata).

### Distribuzzjoni

Abbażi tal-analiżi PK tal-popolazzjoni, il-volum ta' distribuzzjoni tal-kompartiment ċentrali ( $V_c$  - *volume of distribution of the central compartment*) ta' pertuzumab f' Phesgo fil-pazjent tipiku, kien ta' 2.77 litru.

Abbażi tal-analiżi PK tal-popolazzjoni, il-kompartiment  $V_c$  ta' trastuzumab taħt il-ġilda fil-pazjent tipiku, kien ta' 2.91 litru.

### Bijotrasformazzjoni

Il-metabolizmu ta' Phesgo ma ġiex studjat b' mod dirett. L-antikorpi jitneħħew prinċipalment permezz ta' katabolizmu.

### Eliminazzjoni

Abbażi tal-analiżi PK tal-popolazzjoni, it-tneħħija ta' pertuzumab f' Phesgo kienet ta' 0.163 L/ġurnata u l-half-life tal-eliminazzjoni ( $t_{1/2}$ ) kienet ta' madwar 24.3 ġranet.

Abbażi tal-analiżi PK tal-popolazzjoni, it-tneħħija ta' trastuzumab f' Phesgo kienet ta' 0.111 L/ġurnata. Trastuzumab huwa stmat li jilhaq konċentrazzjonijiet li huma  $< 1$  mcg/mL (madwar 3 % tas- $C_{\min,ss}$  imbassra tal-popolazzjoni, jew tneħħija mill-ġisem ta' madwar 97 % permezz ta' fluwidu) f' mill-inqas 95 % tal-pazjenti 7 xhur wara l-aħħar doża.

### Pazjenti anzjani

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

Fl-analiżi 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-analiżi 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 tiġi investigata l-farmakokinetika ta' Phesgo f' pazjenti b' indeboliment tal-kliewi.

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

F' analiżi 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. Abbażi ta' analiżi PK tal-popolazzjoni ta' pertuzumab f' Phesgo, intwera li l-indeboliment hafif tal-fwied ma jaffettwax l-esponiment għal pertuzumab. Madankollu, ġiet inkluża *data* limitata biss mill-pazjenti b' indeboliment hafif tal-fwied fl-analiżi PK tal-popolazzjoni. Molekuli ta' IgG1 bħal pertuzumab u trastuzumab jiġu katabolizzati minn enzimi proteolitici mifruxa b' mod wiesa' mhux ristretti għat-tessut tal-fwied.

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

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

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

#### Pertuzumab

Ma twettaq l-ebda studju speċifiku dwar il-fertilità f'animali biex jiġi evalwat l-effett ta' pertuzumab. Ma tista' tinsilet l-ebda konklużjoni definittiva dwar l-effetti avversi fuq l-organi riproduttivi tal-irġiel f'xadini cynomolgus ikkawżati minn effett tossiku minn dozi ripetuti.

Twettqu studji dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva f'xadini cynomolgus tqal (mill-Ġurnata ta' Ġestazzjoni (GD - *Gestational Day*) 19 sal-GD 50) b'dozi tal-bidu ta' 30 sa 150 mg/kg segwiti minn dozi kull ġimagħtejn ta' 10 sa 100 mg/kg. Dawn il-livelli tad-doża wasslu għal esponimenti klinikament rilevanti ta' 2.5 sa 20 darba aktar mid-doża taht il-ġilda rakkomandata għall-bnedmin, abbażi tas- $C_{max}$ . L-ghoti ta' pertuzumab ġol-vini mill-GD19 sal-GD50 (perjodu ta' organoġenesi) kellu effett tossiku fuq l-embrijun, b'żidiet dipendenti mid-doża fi mwiet tal-embrijun u tal-fetu bejn il-GD25 sal-GD70. L-inciżenji ta' telf tal-embrijun u tal-fetu kienu ta' 33, 50, u 85 % għal xadini nisa tqal ittrattati kull ġimagħtejn b'dozi ta' 10, 30, u 100 mg/kg ta' pertuzumab, rispettivament (4 sa 35 darba aktar mid-doża rakkomandata għall-bnedmin, abbażi tas- $C_{max}$ ). F'Ċesarja fil-GD100, ġew identifikati oligoidramnijos, tnaqqis fil-piżijiet relattivi 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 innutati 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-ventriklju (1 minn 6 fil-grupp ta' 30 mg/kg), ħajt irqiq tal-ventriklju (1 minn 2 fil-grupp ta' 100 mg/kg) u difetti skelettriċi żgħar (esterni - 3 minn 6 fil-grupp ta' 30 mg/kg). Ġie rrappurtat esponiment għal pertuzumab fil-frieħ mill-gruppi kollha ttrattati, f'livelli ta' 29 % sa 40 % tal-livelli fis-serum tal-omm fil-GD100.

Pertuzumab taht il-ġilda (250 mg/kg/ġimġha għal 4 ġimġhat) u pertuzumab ġol-vini (sa 150 mg/kg kull ġimġha sa 26 ġimġha) kien ittollerat tajjeb f'xadini cynomolgus (speċi li fiha jsir irbit), ħlief għall-iżvilupp ta' dijarea. B'dozi ta' 15-il mg/kg jew aktar ta' pertuzumab ġol-vini, ġiet innodata dijarea intermittenti ħafifa assoċjata mat-trattament. F'subsett ta' xadini, dożaġġ kroniku (26 doża ta' kull ġimġha) wassal għal episodji ta' dijarea bi tniġxija severa. Id-dijarea kienet immaniġġgata (bl-eċċezzjoni ta' ewtanażja ta' animal 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'dozi sa 16-il darba aktar mid-doża ta' manteniment ta' trastuzumab fil-bnedmin b'Phego ta' formulazzjoni ta' 600 mg u ma wrew l-ebda evidenza ta' indeboliment fil-fertilità jew ħsara lill-fetu. Ġie 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-teratoloġija, 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 maġġuri fil-formulazzjoni ma weriex effetti tossiċi.

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

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

### Hyaluronidase

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

Twettqu studju b'doża waħda fil-fniek u studju ta' 13-il ġimgħa dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti f'xadini Cynomolgus bil-formulazzjoni ta' trastuzumab taħt il-ġilda. L-istudju fil-fniek twettaq biex jiġu eżaminati b'mod speċifiku aspetti ta' tolleranza lokali. L-istudju ta' 13-il ġimgħa twettaq biex jiġi kkonfermat li l-bidla għar-rotta tal-għoti 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. TAGHRIF 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 Inkompatibiltajiet**

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 siegħa (ħin 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 minnufih. Jekk ma jintużax immedjatement, il-ħinijiet u l-kondizzjonijiet ta' ħażna waqt l-użu qabel jingħata huma r-responsabbiltà ta' min juża' l-prodott, u normalment m'għandhomx ikunu itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, sakemm il-preparazzjoni tas-siringa ma tkunx saret taħt kondizzjonijiet asettiċi kkontrollati u vvalidati.

## 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2 °C-8 °C).  
Tagħmlux fil-friża.

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

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna tal-prodott mediċinali miftuħ, 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 wiehed ta' 15 mL tal-ħġieġ tal-borosilikat tat-tip I li jidjieg 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 orangjo.

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

Pakkett ta' kunjett wiehed ta' 20 mL tal-ħġieġ tal-borosilikat tat-tip I li jidjieg 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 tiġi injettata taht il-ġilda. Phesgo jista' jiġi injettat bl-użu ta' labar ipodermiċi tal-injezzjoni b'gejġis 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 mikrobijoloġiku, il-prodott mediċinali għandu jintuza minnufih. Jekk ma tintużax minnufih, il-preparazzjoni għandha ssir f'kondizzjonijiet asemiċi kkontrollati u vvalidati. Wara t-trasferiment tas-soluzzjoni ġos-siringa, huwa rakkomandat li l-labra tat-trasferiment tinbidel ma' għatu li jagħlaq is-siringa biex jiġi evitat li s-soluzzjoni tinxf fis-siringa u biex ma tiġix kompromessa l-kwalità tal-prodott mediċinali. Ittikketta s-siringa bl-istiker li tista' tinqala'. Il-labra ipodermika għall-injezzjoni għandha titwaħħal mas-siringa eżatt qabel l-għoti segwit minn aġġustament tal-volum għal 15 mL jekk jintuza Phesgo 1200 mg/600 mg jew għal 10 mL jew jintuza Phesgo 600 mg/600 mg.

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

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

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

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID 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/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta' Diċembru 2020

**10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

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

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZI BIJOLOĠIĊI ATTIVI U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

**A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZI BIJOLOĠIĊI ATTIVI U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanzi bijoloġiċi 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-Ġermanja

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

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

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

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

Prodott mediċinali 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 mediċinali huma mnizzla 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.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.



## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza 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 għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Phesgo 600 mg/600 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

pertuzumab/trastuzumab

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

Kunnett wiehed fih 600 mg ta' pertuzumab u 600 mg ta' trastuzumab f' soluzzjoni ta' 10 mL.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Vorhyaluronidase alfa

L-histidine

L-histidine hydrochloride monohydrate

$\alpha,\alpha$ -trehalose dihydrate

sucrose

polysorbate 20

L-Methionine

ilma għall-injezzjonijiet

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għall-injezzjoni

600 mg/600 mg f' 10 mL

Kunnett wiehed

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

Għall-użu għal taht il-ġilda biss

Thawdux

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fi friġġ  
Tagħmlux fil-friza  
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, 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 ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**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 MEDIĊINALI 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 MEDIĊINALI**

Phesgo 1200 mg/600 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

pertuzumab/trastuzumab

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

Kunnett wiehed fih 1200 mg ta' pertuzumab u 600 mg ta' trastuzumab f' soluzzjoni ta' 15 mL.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Vorhyaluronidase alfa

L-histidine

L-histidine hydrochloride monohydrate

$\alpha,\alpha$ -trehalose dihydrate

sucrose

polysorbate 20

L-Methionine

ilma għall-injezzjonijiet

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għall-injezzjoni

1200 mg/600 mg fi 15 mL

Kunnett wiehed

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

Għall-użu għal taht il-ġilda biss

Thawdux

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP



**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fi friġġ  
Tagħmlux fil-friza  
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, 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 ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott medċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

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

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**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 MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

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

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

Għall-użu għal taht 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' taghrif: Informazzjoni għall-utent

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

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

pertuzumab/trastuzumab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida 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 tinghata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwix 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 tinghata Phesgo
3. Kif għandek tinghata Phesgo
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Phesgo
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 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 jehlu ma' mira speċifika fuq iċ-ċelluli msejja "riċettur tal-fattur tat-tkabbir epidermali uman 2" (HER2 - *human epidermal growth factor receptor 2*).
- HER2 jinstab f'ammonti kbar fuq is-superfiċje ta' xi ċelluli tal-kanċer u jstimula t-tkabbir tagħhom.
- Billi jehlu 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 ngħata l-ebda trattament b'mediċini kontra l-kanċer (kimoterapija) jew mediċini oħra maħsuba biex jehlu ma' HER2.
- il-kanċer ma jkun infirex għal partijiet oħra tal-ġisem, u t-trattament ikun se jinghata qabel ma ssir kirurġija (terapija neoawziljarja) jew wara li ssir kirurġija (terapija awziljarja).

Bħala parti mit-trattament tiegħek b'Phesgo, inti se tircievi wkoll mediċini oħra msejja kimoterapija. Informazzjoni dwar dawn il-mediċini hija deskritta f'fuljetti ta' taghrif separati. Staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek biex jagħtuk informazzjoni dwar dawn il-mediċini l-oħra.

## 2. X'ghandek tkun taf qabel ma tinghata Phesgo

### M'ghandekx tinghata Phesgo

- jekk inti allergiku għal pertuzumab, trastuzumab, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżzla fis-sezzjoni 6).

Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tinghata Phesgo

### Twissijiet u prekawzjonijiet

#### Problemi fil-qalb

It-trattament b'Phesgo jista' jaffettwa l-qalb. Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tinghata Phesgo jekk:

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

Jekk xi wahda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik (jew m'intix ċert/a), kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tinghata Phesgo. Ara sezzjoni 4 "Effetti sekondarji serji" għal aktar dettalji dwar is-sinjali ta' problemi fil-qalb li għandek toqgħod attent għalihom.

#### Reazzjonijiet għall-injezzjoni

Tista' ssehh 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 toqgħod 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-demmi u deni (Newtopenija bid-deni)

Meta Phesgo jinghata ma' medicini oħra ta' kimoterapija, in-numru ta' ċelluli bojod tad-demmi jista' jonqos u jista' jitla' d-deni. Jekk għandek infjammazzjoni tal-apparat diġestiv (eż. ugiġħ fil-ħalq jew dijarea) jista' jkun aktar probabbli li inti tiżviluppa dan l-effett sekondarju. Jekk id-deni jippersisti għal diversi jiem, dan jista' jkun sinjal li l-kondizzjoni tiegħek qiegħda taggrava 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-kanċer, it-tabib tiegħek jista' jagħtik medicini 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'għandux jingħata lill-pazjenti b'età ta' inqas minn 18-il sena minhabba 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, tirziġ, sensazzjonijiet ta' tnefnim jew tingiż li jaffettwaw l-aktar is-saqajn u r-riġlejn u dijarea, meta mqabbla ma' pazjenti b'età ta' inqas minn 65 sena.

### **Mediċini oħra u Phesgo**

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

### **Tqala, treddiġ u kontraċezzjoni**

Qabel ma tibda t-trattament, għandek tgħid lit-tabib, lill-ispizjar 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-benefiċċji u r-riskji għalik u għat-tarbija tiegħek li tieħu Phesgo waqt li tkun tqila.

- Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk toħroġ tqila matul it-trattament b'Phesgo jew matul is-7 xhur wara li twaqqaf it-trattament. Phesgo jista' jagħmel ħsara lit-tarbija mhux imwielda. Għandek tuża kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament b'Phesgo u matul is-7 xhur 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 ikollok xi sintomi matul it-trattament, bħal thossok sturdut, tkexkix 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 ħieles mis-sodium.

## **3. Kif għandek tingħata Phesgo**

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

- L-injezzjonijiet se jingħataw kull tliet ġimgħat.
- 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 ċm 'il bogħod minn kwalunkwe post tal-injezzjoni preċedenti), u fejn il-ġilda ma tkunx ħamra, imbenġla, sensittiva jew iebsa.
- Għandhom jintużaw postijiet differenti għall-injezzjoni għal mediċini oħra.

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

- Phesgo 1200 mg/600 mg se jingħata taht 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 taht 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 kirurġija jew wara kirurġija jew għal marda li nfirxet.

Għal aktar informazzjoni dwar id-doża għolja tal-bidu u dik ta' manteniment ara sezzjoni 6. Għal aktar informazzjoni dwar id-dożaġġ ta' kimoterapija (li tista' tikkawża effetti sekondarji wkoll), jekk jogħġbok aqra l-fuljett ta' tagħrif ta' dawn il-mediċini. Jekk għandek mistoqsijiet dwarhom, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

## **Jekk tinsa tirċievi Phesgo**

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

## **Jekk tieqaf tirċievi Phesgo**

Twaqqafx 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 ġimgħat. Dan jgħin biex il-mediċina tiegħek taħdem bl-aħjar mod possibbli.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar 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**

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

- **Problemi fil-qalb:** il-qalb thabbat aktar bil-mod jew aktar mgħaġġla min-normal jew il-qalb thabbat b'mod irregolari u s-sintomi li jistgħu jinkludu sogħla, qtugħ ta' nifs, u nefha (żamma ta' fluwidi) f'riġlejk jew dirgħajk.
- **Reazzjonijiet relatati mal-injezzjoni:** dawn jistgħu jkunu hfief jew aktar severi u jistgħu jinkludu dardir, deni, tkexkix ta' bard, thossok għajjen, uġiġh ta' ras, nuqqas ta' aptit, uġiġh fil-ġogi u fil-muskoli, u fwawar.
- **Dijarea:** din tista' tkun hafifa jew moderata iżda tista' tkun dijarea severa hafna jew fit-tul, tagħmel 7 ippurgar jew aktar f'ġurnata.
- **Numru baxx ta' ċelluli bojod tad-demem** kif osservat f'test tad-demem. Dan jista' jkun bid-deni jew mingħajru.

- **Reazzjonijiet allergiċi:** jintefhu wiċċek u griżmejk, b' diffikultà biex tieġu n-nifs, dan jista' jkun sinjal ta' reazzjoni allergika serja.
  - **Sindromu ta' liżi tat-tumur** (fejn iċ-ċelluli tal-kanċer imutu malajr). Is-sintomi jistgħu jinkludu:
    - problemi fil-kliewi - is-sinjali jinkludu debbulizza, qtugħ ta' nifs, għeja u konfużjoni,
    - problemi fil-qalb - is-sinjali jinkludu rata mhux normali tal-qalb jew taħbit tal-qalb aktar mgħaġġel jew aktar bil-mod,
    - aċċessjonijiet (fits), rimettar jew dijarea u tnefnim fil-ħalq, fl-idejn jew fis-saqajn.
- Għid lil tabib jew infermier minnufih jekk tinnotta xi wiehed 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 diġestiv tiegħek (eż. uġiġħ fil-ħalq)
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor tad-demem kif osservat f' test tad-demem
- Dgħufija fil-muskoli
- Stitikezza
- Telf tat-togħma, jew bidla fil-mod kif ittiegħem
- Ma tkunx tista' torqod
- Sensazzjonijiet ta' dgħufija, tirziħ, tnefnim jew tingiż li jaffettwaw l-aktar is-saqajn u r-riglejn
- Fsada mill-immieher
- Ħruq ta' stonku
- Ġilda xotta, bil-ħakk jew tixbah l-akne
- Uġiġħ fis-sit tal-injezzjoni, ġilda ħamra (eritema) u tbenġil fis-sit tal-injezzjoni
- Problemi fid-dwiefer, bħal telf tal-kulur bħal linji bojod jew skuri jew bidla fil-kulur tad-dwiefer
- Uġiġħ fil-griżmejn, imnieher aħmar, juġa' jew iqattar, sintomi jixbhu l-influenza u deni li jistgħu jwasslu għal infezzjoni tal-widnejn, tal-immieher jew tal-griżmejn
- Żieda fid-dmugħ
- Uġiġħ fil-ġisem, fid-dirgħajn, fir-riglejn, u fiż-żaqq

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

- Sensazzjoni ta' tirziħ, tingiż jew tnefnim f'idejk
- Uġiġħ qawwi jixbah daqqiet ta' sikkina, itektek, b' sensazzjoni ta' ffrizjar jew ta' ħruq
- Sensazzjoni ta' wġiġħ minn xi haġa li m'għandhiex tkun ta' wġiġħ, bħal mess hafif
- Tnaqqis fil-hila li thoss bidliet fit-temperatura
- Telf ta' bilanċ jew ta' koordinazzjoni
- Infjammazzjoni taht id-difer fejn id-difer jiltaqa' mal-ġilda
- Kondizzjoni fejn il-parti tax-xellug tal-qalb ma taħdimx sew bis-sintomi jew mingħajr sintomi

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

- Sintomi fis-sider bħal sogħla xotta jew qtugħ ta' nifs (sinjali possibbli ta' 'marda tal-interstizju tal-pulmun', kondizzjoni meta jkollok ħsara fit-tessuti madwar il-boroż tal-arja fil-pulmun)
- Fluwidu madwar il-pulmun li jikkawża diffikultà biex tieġu n-nifs

Jekk ikollok xi wiehed mill-effetti sekondarji t'hawn fuq, kellek lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispizjar tiegħek.

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

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



## Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti 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' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

### 5. Kif taħzen Phesgo

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

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina 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.
- Aħżen fi friġġ (2 °C-8 °C).
- Tagħmlux fil-friża.
- Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.
- Ladarba l-kunjett jinfetah, uża s-soluzzjoni minnufih. Tużax din il-medicina jekk tinnota xi fraq fil-likwidu jew ikollha kulur mhux tas-soltu (ara sezzjoni 6).
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx 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 fih 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 fih 80 mg ta' pertuzumab u 40 mg ta' trastuzumab.

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

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

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

#### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid 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-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur 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 2 818 44 44

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

### **Ελλάδα**

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

### **España**

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

### **France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

### **Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: +385 1 4722 333

### **Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

### **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

### **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

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

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

**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

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

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