

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

Poherdy 420 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett ta' 14-il ml ta' konċentrat fih 420 mg ta' pertuzumab f'konċentrazzjoni ta' 30 mg/ml. Wara d-dilwizzjoni, 1 ml ta' soluzzjoni fih madwar 3.02 mg ta' pertuzumab għad-doża inizjali u madwar 1.59 mg ta' pertuzumab għad-doża ta' manteniment (ara sezzjoni 6.6).

Pertuzumab huwa antikorp monoklonali IgG1 umanizzat magħmul f'ċelluli mammiferi (ovarju tal-ħamster Ċiniż) permezz ta' teknoloġija tad-DNA rikombinanti.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull ml ta' soluzzjoni fih 30 mg sorbitol. Kull kunjett fih 420 mg sorbitol.

Kull ml ta' soluzzjoni fih 0.20 mg polysorbate 20. Kull kunjett fih 2.8 mg polysorbate 20.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Likwidu ċar sa kemxejn ikanġi, bla kulur sa isfar ċar b'pH ta' 5.7 – 6.3 u osmolalità ta' 180 – 240 mOsmol/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kanċer bikri tas-sider

Poherdy huwa indikat biex jintuża flimkien ma' trastuzumab u kimoterapija għal:

- trattament neoaġġuvanti ta' pazjenti adulti b'kanċer tas-sider pożittiv għal HER2, avvanzat lokalment, infjammatorju, jew ta' stadju bikri li għandu riskju għoli ta' rikorrenza (ara sezzjoni 5.1).
- trattament aġġuvanti ta' pazjenti adulti b'kanċer bikri tas-sider pożittiv għal HER2 li għandhom riskju għoli ta' rikorrenza (ara sezzjoni 5.1)

Kanċer metastatiku tas-sider

Poherdy huwa indikat għall-użu flimkien ma' trastuzumab u docetaxel f'pazjenti adulti b'kanċer tas-sider li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni, metastatiku jew rikorrenti lokalment pożittiv għal HER2, li ma rċevewx terapija kontra HER2 jew kimoterapija għall-marda metastatika tagħhom qabel.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Poherdy għandu jinbeda biss taht is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fl-għoti ta' sustanzi kontra l-kancer. Poherdy għandu jinghata minn professionist fil-qasam tal-kura tas-saħħa mhejji biex jimmaniġġja anafilassi u f'ambjent fejn hemm disponibbli b'mod immedjat faċilitajiet shaħ ta' risuxxitazzjoni.

Požoloġija

Pazjenti trattati b'Poherdy jrid ikollhom l-istat tat-tumur pożittiv għal HER2, definit bħala punteġġ ta' 3+ minn immunoistokimika (IHC) u/jew proporzjoni ta' ≥ 2.0 minn ibridazzjoni *in situ* (ISH) evalwat permezz ta' test validat.

Sabiex jiġu żgurati riżultati preċiżi u riproducibbli, l-ittestjar għandu jsir f'laboratorju speċjalizzat, li jista' jiżgura validazzjoni tal-proċeduri tal-ittestjar. Għal struzzjonijiet shaħ dwar l-eżekuzzjoni u l-interpretazzjoni tal-analiżi jekk jogħġbok irreferi għall-fuljetti ta' tagħrif ta' analiżi validati għall-ittestjar ta' HER2.

Id-doża għolja tal-bidu rakkomandata ta' pertuzumab hija ta' 840 mg mogħtija bħala infużjoni fil-vini fuq medda ta' 60 minuta, segwita kull 3 ġimgħat minn hemm 'l quddiem b'doża ta' manteniment ta' 420 mg mogħtija fuq perjodu ta' 30 sa 60 minuta. Perjodu ta' osservazzjoni ta' 30-60 minuta huwa rakkomandat wara t-tlestija ta' kull infużjoni. Il-perjodu ta' osservazzjoni għandu jitlesta qabel kull infużjoni sussegwenti ta' trastuzumab jew kimoterapija (ara sezzjoni 4.4).

Poherdy u trastuzumab għandhom jinghataw sekwenzjalment u ma jistgħux jiġu mħallta fl-istess borża tal-infużjoni. Poherdy u trastuzumab jistgħu jinghataw fi kwalunkwe ordni. Meta mogħti ma' Poherdy r-rakkomandazzjoni hija li għal trastuzumab tiġi segwita skeda ta' għoti kull 3 ġimgħat bħala:

- infużjoni IV b'doża għolja tal-bidu ta' trastuzumab ta' 8 mg/kg ta' piż tal-ġisem segwita kull 3 ġimgħat minn hemm 'il quddiem b'doża ta' manteniment ta' 6 mg/kg ta' piż tal-ġisem

jew

- doża fissa taht il-ġilda ta' trastuzumab permezz ta' injezzjoni (600 mg) kull 3 ġimgħat irrispettivament mill-piż tal-ġisem tal-pazjent.

F'pazjenti li jirċievu taxane, Poherdy u trastuzumab għandhom jinghataw qabel taxane.

Meta jinghata ma' Poherdy, docetaxel jista' jinbeda b'75 mg/m², u wara jiżdied għal 100 mg/m² skont il-kors ta' dożaġġ magħżul u t-tollerabilità tad-doża tal-bidu. Alternattivament, docetaxel jista' jinghata b'doża ta' 100 mg/m² fuq skeda ta' għoti kull 3 ġimgħat mill-bidu, ukoll skont il-kors ta' dożaġġ magħżul. Jekk jintuża kors ta' dożaġġ ibbażat fuq carboplatin, id-doża rakkomandata għal docetaxel hija ta' 75 mg/m² matul il-kors kollu (mingħajr zieda fid-doża). Meta jinghata ma' Poherdy f'ambjent aġġuvanti, id-doża rakkomandata ta' paclitaxel hija ta' 80 mg/m² darba fil-ġimgħa għal 12-il ċiklu ta' darba kull ġimgħa.

F'pazjenti li jirċievu kors ibbażat fuq anthracycline, Poherdy u trastuzumab għandhom jinghataw wara t-tlestija tal-kors shiħ ta' anthracycline (ara sezzjoni 4.4).

Kanċer metastatiku tas-sider

Poherdy għandu jinghata flimkien ma' trastuzumab u docetaxel. It-ttrattament b'Poherdy u trastuzumab jista' jkompli sakemm ikun hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità li ma tistax tiġi mmaniġjata anke jekk it-ttrattament b'docetaxel jitwaqqaf.

Kanċer bikri tas-sider

F'ambjent neoagġuvanti, Poherdy għandu jingħata għal 3 sa 6 ċikli flimkien ma' trastuzumab u kimoterapija, bħala parti minn kors ta' trattament komplut għall-kanċer bikri tas-sider (ara sezzjoni 5.1).

F'ambjent aġġuvanti, Poherdy għandu jingħata flimkien ma' trastuzumab għal total ta' sena (sa 18-il ċiklu jew sakemm terġa' toħroġ il-marda, jew sa tossiċità li ma tistax tiġi mmaniġġjata, skont liema sseħħ l-ewwel) bħala parti minn kors komplut għal kanċer bikri tas-sider u irrispettivament miż-żmien tal-kirurgija. It-trattament għandu jinkludi kimoterapija standard ibbażata fuq anthracycline u/jew taxane. Poherdy u trastuzumab għandhom jinbdew f' Jum 1 tal-ewwel ċiklu li fih taxane u għandhom jitkomplew anke jekk il-kimoterapija titwaqqaf.

Doži ttardjati jew maqbuża

Għal rakkomandazzjonijiet dwar doži ttardjati jew maqbuża, jekk jogħġbok irreferi għal Tabella 1 hawn taht.

Tabella 1 Rakkomandazzjonijiet dwar doži ttardjati jew maqbuża

| Żmien bejn żewġ infużjonijiet sekwenzjali | Poherdy | Trastuzumab | |
|---|---|--|--|
| | | Ġol-vini (IV - intravenous) | Taht il-ġilda (SC - subcutaneous) |
| < 6 ġimgħat | Id-doża ta' 420 mg ta' Poherdy għandha tingħata malajr kemm jista' jkun. Tistenniex sad-doża ppjanata li jmiss. Wara dan, erġa' lura għall-iskeda ppjanata originali. | Id-doża ta' 6 mg/kg ta' trastuzumab IV għandha tingħata malajr kemm jista' jkun. Tistenniex sad-doża ppjanata li jmiss. Wara dan, erġa' lura għall-iskeda ppjanata originali. | Id-doża fissa ta' 600 mg trastuzumab SC għandha tingħata malajr kemm jista' jkun. Tistenniex sad-doża ppjanata li jmiss. |
| ≥ 6 ġimgħat | Id-doża għolja tal-bidu ta' 840 mg Poherdy għandha terġa' tingħata bħala infużjoni ta' 60 minuta segwita minn doża ta' manteniment ta' 420 mg IV mogħtija kull 3 ġimgħat minn hemm 'il quddiem. | Id-doża għolja tal-bidu ta' 8 mg/kg ta' trastuzumab IV għandha terġa' tingħata fuq madwar 90 minuta, segwita minn doża ta' manteniment ta' 6 mg/kg IV mogħtija kull 3 ġimgħat minn hemm 'il quddiem. | |

Tibdil fid-doża

Għal Poherdy jew trastuzumab mhux irrakkomandat tnaqqis fid-doża. Għal dettalji dwar trastuzumab, jekk jogħġbok irreferi għas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC - *Summary of Product Characteristics*).

Il-pazjenti jistgħu jkomplu t-terapija matul perjodi ta' majelosoppressjoni reversibbli indotti minn kimoterapija, iżda matul dan iż-żmien huma għandhom jiġu ssorveljati b'attenzjoni għall-komplikazzjonijiet ta' newtopenija. Għal tibdil fid-doża ta' docetaxel u ta' kimoterapija ohra, ara l-SmPC rilevanti.

Jekk jitwaqqaf it-trattament b'trastuzumab, għandu jitwaqqaf it-trattament b'Poherdy.

Disfunzjoni tal-ventriklju tax-xellug

Poherdy u trastuzumab għandhom jitwaqqfu għal mill-inqas 3 ġimgħat għal kwalunkwe sinjali u sintomi li jissuġġerixxu insuffiċjenza kongestiva tal-qalb. Poherdy 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' $\geq 50\%$. Poherdy u trastuzumab m'għandhomx jingħataw għal mill-inqas 3 gimgħat għal:

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

Poherdy u trastuzumab jistgħu jerġgħu jinbdew 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). Poherdy u trastuzumab m'għandhomx jingħataw għal mill-inqas 3 gimgħat għal:

- tnaqqis fl-LVEF għal inqas minn 50% assoċjat ma' tnaqqis ta' $> 10\%$ punti taħt il-valuri ta' qabel it-trattament.

Poherdy u trastuzumab jistgħu jerġgħu jinbdew jekk l-LVEF ikun irkupra għal $\geq 50\%$ jew għal differenza ta' $< 10\%$ punti taħt il-valuri ta' qabel it-trattament.

Pazjenti anzjani

Ma kienu osservati l-ebda differenzi globali fl-effikaċja ta' pertuzumab f'pazjenti b'età ta' ≥ 65 u < 65 sena. M'hemmx b'żonn ta' aġġustament fid-doża fil-popolazzjoni anzjana b'età ≥ 65 sena. Hemm disponibbli *data* limitata f'pazjenti b'età > 75 sena. Jekk jogħġbok ara sezzjoni 4.8 għal valutazzjoni tas-sigurtà ta' pertuzumab f'pazjenti anzjani.

Indeboliment renali

M'hemmx b'żonn ta' aġġustamenti fid-doża ta' pertuzumab f'pazjenti b'indeboliment renali hafif jew moderat. Ma jistgħux isiru rakkomandazzjonijiet tad-doża għall-pazjenti b'indeboliment renali sever peress li hemm disponibbli *data* farmakokinetika limitata (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment epatiku

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pertuzumab ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment epatiku. Ma jistgħux jingħataw rakkomandazzjonijiet speċifiċi ta' doża.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pertuzumab fi tfal u adolexxenti b'età inqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemmx l-ebda użu rilevanti ta' pertuzumab fil-popolazzjoni pedjatrika fl-indikazzjoni ta' kanċer tas-sider.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Poherdy jingħata fil-vini permezz ta' infużjoni. Huwa m'għandux jingħata bħala push jew bolus fil-vini. Għal iSTRUZZJONIJET fuq dilwizzjoni ta' Poherdy qabel jingħata, ara sezzjonijiet 6.2 u 6.6.

Għad-doża tal-bidu, il-perjodu ta' infużjoni rakkomandat huwa ta' 60 minuta. Jekk l-ewwel infużjoni tkun ittollerata tajjeb, infużjonijiet sussegwenti jistgħu jingħataw fuq perjodu ta' 30 minuta sa 60 minuta (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet għall-infużjoni

Ir-rata tal-infużjoni tista' titnaqqas jew titwaqqaf jekk il-pazjent jiżviluppa reazzjoni għall-infużjoni (ara sezzjoni 4.8). L-infużjoni tista' tinbeda mill-ġdid meta s-sintomi jbattu. Trattament li jinkludi ossiġnu, agonisti tar-riċetturi beta, antistamini, fluwidi i.v. mogħtija malajr u sustanzi li jbaxxu d-deni, ukoll jista' jgħin biex itaffi s-sintomi.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva/anafilassi

L-infużjoni għandha titwaqqaf immedjatament u b'mod permanenti jekk il-pazjent ikollu reazzjoni (anafilassi) NCI-CTCAE ta' Grad 4, bronkospazmu jew sindrome ta' distress respiratorju akut (ara sezzjoni 4.4).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Poherdy huwa kontraindikat f'individwi b'intolleranza ereditarja għall-fructose (HFI - *hereditary fructose intolerance*). Qabel ma jinbeda t-trattament, HFI għandha tiġi eskluża permezz tal-istorja medika jew abbaži ta' raġunijiet kliniċi (ara sezzjoni 4.4).

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.

Disfunzjoni tal-ventrikl tax-xellug (inkluż insuffiċjenza kongestiva tal-qalb)

Tnaqqis fl-LVEF ġie rrapportat bi prodotti mediċinali li jimblukaw l-attività ta' HER2, inkluż pertuzumab. L-inċidenza ta' disfunzjoni sistolika tal-ventrikl tax-xellug (LVD [insuffiċjenza kongestiva tal-qalb]) sintomatika kienet oġġla f'pazjenti ttrattati b'pertuzumab flimkien ma' trastuzumab u kimoterapija meta mqabbel ma' trastuzumab u kimoterapija. Pazjenti li qabel irċevew anthracyclines jew radjoterapija fl-erja tas-sider jistgħu jkunu f'riskju oġġla ta' tnaqqis fl-LVEF. Il-maġġoranza tal-każijiet ta' insuffiċjenza sintomatika tal-qalb irrappurtati fl-ambjent aġġuvanti kienu f'pazjenti li rċevew kimoterapija bbażata fuq anthracycline (ara sezzjoni 4.8).

Pertuzumab ma ġiex studjat f'pazjenti b': valur ta' LVEF ta' qabel it-trattament ta' < 50%; passat mediku ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (CHF); tnaqqis fl-LVEF ta' < 50% matul terapija awżiljarja ta' qabel b'trastuzumab; jew kondizzjonijiet li jistgħu jtellfu l-funzjoni tal-ventrikl 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/m² ta' doxorubicin jew l-ekwivalenti tiegħu.

Evalwa LVEF qabel il-bidu ta' pertuzumab u f'intervalli regolari waqt it-trattament b'pertuzumab (eż. darba waqt trattament neo-aġġuvanti u kull 12-il ġimgħa f'ambjent aġġuvanti jew metastatiku) sabiex jiġi żgurat li l-LVEF huwa fil-limitu tan-normal. Jekk l-LVEF naqas kif indikat fis-sezzjoni 4.2 u ma tjiebx, jew ikompla jonqos fl-evalwazzjoni sussegwenti, twaqqif ta' pertuzumab u trastuzumab għandu jiġi kkunsidrat bis-serjetà, sakemm il-benefiċċji għall-pazjent individwali ma jkunux meqjusa akbar mir-riskji.

Riskju kardijaku għandu jiġi kkunsidrat b'attenzjoni u bbilanċjat kontra l-hteġa medika tal-pazjent individwali qabel l-użu ta' pertuzumab flimkien ma' anthracycline. Ibbażat fuq l-azzjonijiet farmakoloġiċi ta' sustanzi mmirati lejn HER2 u anthracyclines, ir-riskju ta' tossiċità kardijaka jista' jkun mistenni li jkun oġhla b'użu ta' pertuzumab flimkien ma' anthracyclines milli b'użu sekwenzjali.

L-użu sekwenzjali ta' pertuzumab (flimkien ma' trastuzumab u taxane) ġie evalwat wara l-komponent ta' epirubicin jew doxorubicin ta' ħafna korsijiet ibbażati fuq anthracycline fl-istudji APHINITY u BERENICE. Madankollu, hija disponibbli biss *data* limitata dwar is-sigurtà dwar l-użu ta' pertuzumab flimkien ma' anthracycline. Fl-istudju TRYPHAENA, pertuzumab ngħata flimkien ma' epirubicin, bhala parti mill-kors FEC (5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide) (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Kienu ttrattati biss pazjenti li qatt ma ħadu kimoterapija qabel u dawn irċivew dozi kumulattivi baxxi ta' epirubicin (sa 300 mg/m²). 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 FEC).

Reazzjonijiet għall-infużjoni

Pertuzumab kien assoċjat ma' reazzjonijiet għall-infużjoni, inklużi avvenimenti b'riżultat fatali (ara sezzjoni 4.8). Osservazzjoni mill-qrib tal-pazjent matul u għal 60 minuta wara l-ewwel infużjoni u matul u għal 30-60 minuta wara infużjonijiet sussegwenti ta' pertuzumab hija rrakkomandata. Jekk isseħħ reazzjoni sinifikanti għall-infużjoni, l-infużjoni għandha tingħata aktar bil-mod jew titwaqqaf u għandhom jingħataw terapija mediċi xierqa. Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati u mmonitorjati bir-reqqa sakemm is-sinjali u s-sintomi jgħaddu għalkollox. Għandu jiġi kkunsidrat twaqqif permanenti f'pazjenti b'reazzjonijiet severi għall-infużjoni. 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).

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva/anafilassi

Il-pazjenti għandhom jiġu osservati mill-qrib għal reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva. Sensittività eċċessiva severa, inklużi anafilassi u avvenimenti b'riżultat fatali, kienet osservata b'pertuzumab (ara sezzjoni 4.8). Prodotti mediċinali biex titratta dawn ir-reazzjonijiet, kif ukoll apparat ta' emergenza, għandhom ikunu disponibbli għall-użu immedjat. Pertuzumab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'każ ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva (anafilassi) ta' NCI-CTCAE Grad 4, bronkospażmu jew sindrome ta' distress respiratorju akut (ara sezzjoni 4.2).

Newtropsenja bid-deni

Pazjenti trattati b'pertuzumab, trastuzumab u docetaxel huma f'riskju akbar ta' newtropsenja bid-deni meta mqabbla ma' pazjenti trattati bil-plaċebo, trastuzumab u docetaxel, speċjalment 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 trattati b'pertuzumab u f'dawk ittrattati bil-plaċebo. L-inċidenza oġhla ta' newtropsenja bid-deni f'pazjenti trattati b'pertuzumab kienet assoċjata mal-inċidenza oġhla ta' mukożite u dijarea f'dawn il-pazjenti. Għandu jiġi kkunsidrat trattament sintomatiku għal mukożite u dijarea. Ma kienu rrapportati l-ebda avvenimenti ta' newtropsenja bid-deni wara l-waqfien ta' docetaxel.

Dijarea

Pertuzumab jista' jikkawża dijarea severa. Id-dijarea hija l-aktar frekwenti waqt għoti flimkien ma' terapija b'taxane. Pazjenti anzjani (≥ 65 sena) għandhom riskju oġhla ta' dijarea meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar (< 65 sena). Itratta d-dijarea skont il-prattika standard u l-linji gwida. Intervent bikri b'loperamide, fluwidi u sostituzzjoni ta' elettroliti għandu jiġi kkunsidrat, speċjalment 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'pertuzumab. Meta d-dijarea tkun ikkontrollata t-trattament b'pertuzumab jista' jerga' jinbenda mill-gdid.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Sorbitol

Kull ml ta' dan il-prodott mediċinali fih 30 mg sorbitol (E420). Pazjenti b'intolleranza ereditarja għal fructose (*hereditary fructose intolerance* – HFI) m'għandhomx jiehdu din il-mediċina. F'pazjenti b'HFI, tiżviluppa averżjoni spontanja għall-ikel li fih il-fructose u din tista' sseħħ mal-bidu ta' sintomi (rimettar, disturbi gastrointestinali, apatija, ittardjar fiż-żieda fit-tul u fil-piż). Għalhekk, għandha tittiehed storja dettaljata dwar is-sintomi ta' HFI ta' kull pazjent qabel ma jirċievi Poherdy. F'każ ta' għoti bi żball u ta' suspett ta' intolleranza għall-fructose, l-infużjoni trid titwaqqaf immedjatament, trid terġa' tiġi stabbilita glicemija normali u l-funzjoni tal-organi trid tiġi stabbilizzata permezz ta' kura intensiva (ara sezzjoni 4.3).

Polysorbate 20

Din il-mediċina fiha 2.8 mg ta' polysorbate 20 f'kull kunjett u 0.2 mg/ml. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi.

Kontenut ta' sodium

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

Madankollu, Poherdy jiġi dilwit f'soluzzjoni għall-infużjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride. Dan għandu jitqies għal pazjenti fuq dieta li tikkontrolla l-ammont ta' sodium (ara sezzjoni 6.6).

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

Ma kinux osservati interazzjonijiet farmakokinetiċi (PK) bejn pertuzumab u trastuzumab, jew bejn pertuzumab u docetaxel f'sottostudju ta' 37 pazjent fil-prova b'għażla arbitrarja, piviali CLEOPATRA f'kanċer metastatiku tas-sider. Barra dan, fl-analiżi ta' PK tal-popolazzjoni, ma ntweriet l-ebda evidenza ta' interazzjoni bejn mediċina u oħra bejn pertuzumab u trastuzumab jew bejn pertuzumab u docetaxel. Dan in-nuqqas ta' interazzjoni bejn mediċina u oħra kien ikkonfermat minn *data* farmakokinetika mill-istudji NEOSPHERE u APHINITY.

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Kontraċezzjoni

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt li jkun qed jirċievu Poherdy u għal 6 xhur wara l-aħħar doża ta' Poherdy.

Tqala

Hemm *data* limitata dwar l-użu ta' pertuzumab f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). L-użu ta' Poherdy mhux rakkomandat waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċettivi.

Treddigh

Peress li IgG uman jitneħħa fil-ħalib uman u l-potenzjal ta' assorbiment u ħsara lit-tarbija mhux magħruf, għandha tittiehed deċiżjoni jekk twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament, wara li jiġi

kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddiġ għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija ta' Poherdy għall-mara (ara sezzjoni 5.2).

Fertilità

Ma sarux studji speċifiċi dwar il-fertilità fuq l-annimali biex jiġi evalwat l-effett ta' pertuzumab. Fi studji dwar l-effett tossiku minn dozi ripetuti f'xadini cynomolgus, ma setgħux jintlaħqu konkluzjonijiet definittivi dwar l-effett negattiv fuq l-organi riproduttivi maskili. Ma kinux osservati effetti avversi f'xadini cynomolgus femminili sesswalment maturi esposti għal pertuzumab (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Fuq il-baži ta' reazzjonijiet avversi rrapportati, pertuzumab għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Jista' jsehh sturdament waqt it-trattament b'pertuzumab (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti li jkollhom reazzjonijiet għall-infużjoni għandhom jingħataw parir biex ma jsuqux u jhaddmu magni qabel ma jbattu s-sintomi.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Is-sigurtà ta' pertuzumab ġiet evalwata f'iktar minn 6,000 pazjent fi provi ta' Fażi I, II u III f'pazjenti b'diversi tumuri malinni u li l-biċċa l-kbira tagħhom kienu trattati b'pertuzumab flimkien ma' sustanzi antineoplastiċi oħra. Dawk l-istudji inkludew il-provi pivali CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417), TRYPHAENA (n=225), u APHINITY (n=4804) [miġbura f'Tabella 2]. Is-sigurtà ta' pertuzumab ġeneralment kienet konsistenti tul l-istudji, għalkemm l-inċidenza u r-reazzjonijiet avversi tal-medicina (ADRs - *adverse drug reactions*) l-aktar komuni varjaw skont jekk pertuzumab ngħatax b'hala monoterapija jew flimkien ma' sustanzi anti-neoplastiċi.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Tabella 2 tiġbor fil-qosor l-ADRs mill-gruppi ttrattati b'pertuzumab tal-provi kliniċi pivali li ġejjin:

- CLEOPATRA, fejn pertuzumab ingħata flimkien ma' docetaxel u trastuzumab lill-pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider (n=453)
- NEOSPHERE (n=309) u TRYPHAENA (n=218), fejn pertuzumab neoagġuvanti ingħata flimkien ma' trastuzumab u kimoterapija lill-pazjenti b'kanċer avanzat lokalment, infjammatorju, jew kanċer bikri tas-sider.
- APHINITY, fejn pertuzumab agġuvanti ingħata flimkien ma' trastuzumab u kimoterapija li fiha t-taxane bbażata fuq anthracycline jew mhux ibbażata fuq anthracycline lil pazjenti b'kanċer bikri tas-sider (n=2364)

Barra minn hekk, l-ADRs irrappurtati fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq huma inklużi fit-Tabella 2. Peress li f'dawn il-provi pertuzumab intuża flimkien ma' trastuzumab u kimoterapija, huwa diffiċli biex wiehed ikun ċert dwar jekk avveniment avvers ġiex ikkawżat minn prodott medicinali partikolari.

L-ADRs huma elenkati taht skont is-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA (SOC, *system organ class*) u l-kategoriji ta' frekwenza:

Komuni ħafna ($\geq 1/10$)

Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)

Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$)

Rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$)

Rari ħafna ($< 1/10,000$)

Mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli)

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

L-aktar ADRs komuni ($\geq 30\%$) minn din id-data miġbura kienu dijarea, alopeċja, tqalligh, gheja, newtrogenija u rimettar. L-aktar ADRs komuni ta' NCI-CTCAE Grad 3-4 ($\geq 10\%$) kienu newtrogenija u newtrogenija bid-deni.

Tabella 2 Sommarju ta' ADRs f'pazjenti trattati b'Poherdy fi provi kliniċi[^], u fl-ambjent ta' Wara t-Tqegħid fis-Suq^{††}

| Sistema tal-klassifika tal-organi | <u>Komuni Hafna</u> | <u>Komuni</u> | <u>Mhux Komuni</u> | <u>Rari</u> |
|--|--|---|--|---|
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet | Nażofaringite | Infezzjoni fid-dwiefer Infezzjoni tal-apparat respiratorju ta' fuq | | |
| Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika | Newtrogenija bid-deni* Newtrogenija Lewkopenija Anemija | | | |
| Disturbi fis-sistema immunitarja | Reazzjoni għall-infużjoni [°] , * * | Sensittività eċċessiva [°] , * Sensittività eċċessiva għall-mediċina [°] , * | Reazzjoni anafilattika [°] , * | Sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina [°] |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni | Tnaqqis fl-aptit | | | Sindrome ta' lisi tat-tumur [†] |
| Disturbi psikjatriċi | Insomnija | | | |
| Disturbi fis-sistema nervuża | Newropatija periferali Ugħigh ta' ras Disgewsja Newropatija periferali tas-sensi Sturdament Parasteżija | | | |
| Disturbi fl-għajnejn | Żieda fid-dmugħ | | | |
| Disturbi fil-qalb | | Disfunzjoni tal-ventriklju tax-xellug ^{**} | Insuffiċjenza tal-qalb kongestiva ^{**} | |
| Disturbi vaskulari | Fawra ta' sħana | | | |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali | Soghla Epistassi Qtugħ ta' nifs | | Marda tal-interstizju tal-pulmun Effużjoni fil-plewra | |
| Disturbi gastrointestinali | Dijarea Rimettar Stomatite Tqalligh Stitikezza Dispepsja Ugħigh addominali | | | |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda | Alopeċja Raxx | | | |

| Sistema tal-klassifika tal-organi | <i>Komuni Hafna</i> | <i>Komuni</i> | <i>Mhux Komuni</i> | <i>Rari</i> |
|--|---|-------------------------------------|---------------------------|--------------------|
| | Disturb fid-dwiefer Hakk Gilda xotta | | | |
| Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi | Mijaġġja Artralġja Ugħigh fl-estremajiet | | | |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata | Infjammazzjoni tal-mukuża Edima periferali Deni Gheja Astenja | Tkexkix ta' bard Ugħigh Edima | | |

[^] Tabella 2 turi gabra ta' *data* mill-perjodu kollu tat-trattament f'CLEOPATRA (data meta waqfet tingabar id-*data* 11 ta' Frar 2014; numru medjan ta' ċikli ta' pertuzumab kien ta' 24); u mill-perjodu ta' trattament neoagġuvanti f'NEOSPHERE (numru medjan ta' ċikli ta' pertuzumab kien ta' 4, fil-gruppi kollha ta' trattament) u TRYPHAENA (numru medjan ta' ċikli ta' pertuzumab kien ta' 3 - 6 fil-gruppi kollha ta' trattament) u mill-perjodu ta' trattament ta' APHINITY (in-numru medjan ta' ċikli ta' pertuzumab kien 18).

* Ġew irrappurtati ADRs b'riżultat fatali.

** Għall-perjodu kollu tat-trattament fl-4 studji. L-inċidenza ta' disfunzjoni tal-ventriklju tax-xellug u insuffiċjenza tal-qalb kongestiva tirrifletti t-Termini Ppreferuti MedDRA rappurtati fl-istudji individwali.

° Reazzjoni ta' sensitività eċċessiva/anafilattika hija bbażata fuq grupp ta' termini.

°° Reazzjoni għall-infużjoni tinkludi firxa ta' termini differenti fi hdan perjodu ta' żmien, ara "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula" taht.

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Disfunzjoni tal-ventriklju tax-xellug (LVD - Left ventricular dysfunction)

Fil-prova piviali CLEOPATRA f'kanċer metastatiku tas-sider, l-inċidenza ta' LVD waqt it-trattament tal-istudju kienet oghla fil-grupp trattat bil-plaċebo milli fil-grupp trattat b'pertuzumab (8.6% u 6.6%, rispettivament). L-inċidenza ta' LVD sintomatika kienet ukoll aktar baxxa fil-grupp trattat b'pertuzumab (1.8% fil-grupp trattat bi plaċebo vs. 1.5% fil-grupp trattat b'pertuzumab) (ara sezzjoni 4.4).

Fil-prova neoagġuvanti NEOSPHERE, fejn il-pazjenti rċewew 4 ċikli ta' pertuzumab bhala trattament neoagġuvanti, l-inċidenza ta' LVD (matul il-perjodu kollu tat-trattament) kienet oghla fil-grupp trattat b'pertuzumab, trastuzumab u docetaxel (7.5%) meta mqabbel mal-grupp trattat bi trastuzumab u docetaxel (1.9%). Kien hemm każ wiehed ta' LVD sintomatika fil-grupp trattat b'pertuzumab u trastuzumab. Fil-prova neoagġuvanti TRYPHAENA, l-inċidenza ta' LVD (matul il-perjodu kollu tat-trattament) kienet ta' 8.3% fil-grupp trattat b'pertuzumab flimkien ma' trastuzumab u FEC (5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide) segwit minn pertuzumab flimkien ma' trastuzumab u docetaxel; 9.3% fil-grupp trattat b'pertuzumab flimkien ma' trastuzumab u docetaxel wara FEC; u 6.6% fil-grupp trattat b'pertuzumab flimkien ma' TCH (docetaxel, carboplatin u trastuzumab). L-inċidenza ta' LVD sintomatika (insuffiċjenza kongestiva tal-qalb) kienet ta' 1.3% fil-grupp trattat b'pertuzumab flimkien ma' trastuzumab u docetaxel wara FEC (dan jeskludi pazjent li kellu LVD sintomatika waqt trattament b'FEC qabel ma rċieva pertuzumab flimkien ma' trastuzumab u docetaxel) u wkoll 1.3% fil-grupp trattat b'pertuzumab flimkien ma' TCH. L-ebda pazjent fil-grupp trattat b'pertuzumab flimkien ma' trastuzumab u FEC segwit minn pertuzumab flimkien ma' trastuzumab u docetaxel ma kellu LVD sintomatika.

Fil-perjodu neoagġuvanti tal-prova BERENICE, l-inċidenza ta' LVD sintomatika ta' NYHA Klassi III/IV (insuffiċjenza kongestiva tal-qalb skont NCI-CTCAE v.4) kienet ta' 1.5% fil-grupp ittrattat b'*dose dense* doxorubicin u cyclophosphamide (AC) segwit minn pertuzumab flimkien ma' trastuzumab u paclitaxel u l-ebda pazjent (0%) ma kellu LVD sintomatika fil-grupp ittrattat b'FEC segwit minn pertuzumab flimkien ma' trastuzumab u docetaxel. L-inċidenza ta' LVD mhux

sintomatika (tnaqqis fl-*ejection fraction* skont NCI-CTCAE v.4) kienet ta' 7% fil-grupp ittrattat b'*dose dense* AC segwit minn pertuzumab flimkien ma' trastuzumab u paclitaxel u ta' 3.5% fil-grupp ittrattat b'FEC segwit minn pertuzumab flimkien ma' trastuzumab u docetaxel.

F'APHINITY, l-inċidenza ta' insuffiċjenza sintomatika tal-qalb (NYHA klassi III jew IV) bi tnaqqis fl-LVEF ta' mill-inqas 10% punti mil-linja bażi u għal <50% kienet <1% (0.8% tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab vs 0.4% tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo). Mill-pazjenti li kellhom insuffiċjenza sintomatika tal-qalb, 62.5% tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab u 66.7% tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo rkupraw (definit bħala 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 (NYHA klassi II) f'LVEF ta' mill-inqas 10% punti mil-linja bażi u għal <50% kien irrappurtat fi 2.7% tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab u fi 2.9% tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo, li minnhom 84.4% tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab u 87.0% tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo kienu rkupraw meta waqfet tingabar id-*data*.

Reazzjonijiet għall-infużjoni

Reazzjoni għall-infużjoni kienet definita fil-provi piviali bħala kwalunkwe avveniment irrappurtat bħala sensitività eċċessiva, reazzjoni anafilattika, reazzjoni akuta għall-infużjoni jew sindrome ta' rilaxx ta' cytokine li jseħh waqt l-infużjoni jew fil-jum tal-infużjoni. Fil-prova piviali CLEOPATRA, id-doża inizjali ta' pertuzumab ngħatat ġurnata qabel trastuzumab u docetaxel biex tippermetti l-eżami ta' reazzjonijiet assoċjati ma' pertuzumab. Fl-ewwel jum meta ngħata biss pertuzumab, il-frekwenza globali ta' reazzjonijiet għall-infużjoni kienet ta' 9.8% fil-grupp ittrattat bil-plaċebo u ta' 13.2% fil-grupp trattat b'pertuzumab, bil-maġġoranza tar-reazzjonijiet għall-infużjoni jkunu ħfief jew moderati. Ir-reazzjonijiet għall-infużjoni l-aktar komuni ($\geq 1.0\%$) fil-grupp trattat b'pertuzumab kienu deni, tkexkix ta' bard, għeja, uġiġh ta' ras, astenja, sensitività eċċessiva u rimettar.

Matul it-tieni ċiklu meta l-prodotti mediċinali kollha ngħataw fl-istess jum, l-aktar reazzjonijiet għall-infużjoni komuni fil-grupp trattat b'pertuzumab ($\geq 1.0\%$) kienu għeja, disgewżja, sensitività eċċessiva għall-mediċina, mijalġja u rimettar (ara sezzjoni 4.4).

Fil-provi neoagġuvanti u agġuvanti, pertuzumab ngħata fl-istess ġurnata mat-trattamenti l-oħra tal-istudju fiċ-ċikli kollha. Reazzjonijiet għall-infużjoni seħhew fi 18.6% - 25.0% tal-pazjenti fl-ewwel jum ta' għoti ta' pertuzumab (flimkien ma' trastuzumab u kimoterapja). It-tip u s-severità tal-avvenimenti kienu konsistenti ma' dawk osservati f'CLEOPATRA fiċ-ċikli meta pertuzumab ngħata fl-istess jum ma' trastuzumab u docetaxel, bil-maġġoranza tar-reazzjonijiet ikunu ta' severità ħafifa jew moderata.

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva/anafilassi

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

B'mod ġenerali, il-maġġoranza tar-reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva kienu ħfief jew moderati fis-severità u għaddew meta trattati. Ibbażat fuq modifiki magħmula lit-trattament taħt studju, il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet kienu stmati bħala sekondarji għall-infużjonijiet ta' docetaxel.

Fil-provi neoagġuvanti u agġuvanti, avvenimenti ta' sensitività eċċessiva/anafilassi kienu konsistenti ma' dawk osservati fi CLEOPATRA. F'NEOSPHERE, żewġ pazjenti fil-grupp trattat b'pertuzumab u docetaxel kellhom anafilassi. Kemm fil-prova TRYPHAENA kif ukoll f'APHINITY, il-frekwenza globali ta' sensitività eċċessiva/anafilassi kienet l-oġhla fil-grupp trattat b'pertuzumab u TCH (13.2% u 7.6% rispettivament), li fosthom 2.6% u 1.3% tal-avvenimenti, rispettivament, kienu NCI-CTCAE Grad 3-4.

Newtrogenija bid-deni

Fil-prova pivali CLEOPATRA, il-maġġoranza tal-pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' trattament kellhom mill-inqas avveniment lewkopeniku wiehed (63.0% tal-pazjenti fil-grupp trattat b'pertuzumab u 58.3% tal-pazjenti fil-grupp trattat bil-plaċebo), li l-maġġoranza tagħhom kienu avvenimenti newtrogeniċi (ara sezzjoni 4.4). Newtrogenija bid-deni seħhet fi 13.7% tal-pazjenti trattati b'pertuzumab u f'7.6% tal-pazjenti trattati bil-plaċebo. Fiż-żewġ gruppi ta' trattament, il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom newtrogenija bid-deni kien l-ogħla fl-ewwel ciklu ta' terapija u wara dan naqas b'mod stabbli. Żieda fl-inċidenza ta' newtrogenija bid-deni kienet osservata fost pazjenti Asjatiċi fiż-żewġ gruppi ta' trattament meta mqabbel ma' pazjenti ta' razez oħra u minn reġjuni ġeografiċi oħra. Fost il-pazjenti Asjatiċi, l-inċidenza ta' newtrogenija bid-deni kienet ogħla fil-grupp trattat b'pertuzumab (25.8%) meta mqabbel mal-grupp trattat bil-plaċebo (11.3%).

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

Fil-prova APHINITY, newtrogenija bid-deni seħhet fi 12.1% tal-pazjenti ttrattati b'pertuzumab u fi 11.1% tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo. Bhal fil-provi CLEOPATRA, TRYPHAENA, u NEOSPHERE, fil-prova APHINITY kienet osservata inċidenza ogħla ta' newtrogenija 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

Fil-prova pivali CLEOPATRA f'kanċer metastatiku tas-sider, dijarea seħhet f'68.4% tal-pazjenti trattati b'pertuzumab u f'48.7% tal-pazjenti trattati bil-plaċebo. Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti kienu ta' severità ħafifa sa moderata u seħhew fl-ewwel ftit cikli ta' trattament. L-inċidenza ta' dijarea ta' NCI-CTCAE Grad 3-4 kienet ta' 9.3% fil-pazjenti trattati b'pertuzumab kontra 5.1% fil-pazjenti trattati bil-plaċebo. It-tul medjan tal-itwal episodju kien ta' 18-il ġurnata fil-pazjenti trattati b'pertuzumab u ta' 8 ijiem fil-pazjenti trattati 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 trattati b'pertuzumab, trastuzumab u docetaxel neoaġġuvanti meta mqabbel ma' 33.6% tal-pazjenti trattati b'trastuzumab u docetaxel. Fil-prova TRYPHAENA, dijarea seħhet f'72.3% tal-pazjenti trattati b'pertuzumab+TCH neoaġġuvanti u f'61.4% tal-pazjenti trattati b'pertuzumab, trastuzumab u docetaxel neoaġġuvanti wara FEC. Fiż-żewġ studji l-biċċa l-kbira tal-avvenimenti kienu ta' severità ħafifa sa moderata.

Fil-prova APHINITY, kienet irrappurtata inċidenza ogħla ta' dijarea fil-grupp ittrattat b'pertuzumab (71.2%) meta mqabbel mal-grupp tal-plaċebo (45.2%). Dijarea ta' Grad ≥ 3 kienet irrappurtata f'9.8% tal-pazjenti fil-grupp ta' pertuzumab vs. 3.7% fil-grupp tal-plaċebo. Il-maġġoranza tal-avvenimenti rrappurtati kellhom severità ta' Grad 1 jew 2. L-ogħla inċidenza ta' dijarea (il-Gradi kollha) kienet irrappurtata waqt 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' wara t-terapija mmirata b'kimoterapija).

Raxx

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

Fil-prova NEOSPHERE, raxx seħħ f'40.2% tal-pazjenti trattati b'pertuzumab, trastuzumab u docetaxel neoagġuvanti meta mqabbel ma' 29.0% tal-pazjenti trattati b'trastuzumab u docetaxel.

Fil-prova TRYPHAENA, raxx seħħ f'36.8% tal-pazjenti trattati b'pertuzumab + TCH neoagġuvanti u f'20.0% tal-pazjenti trattati b'pertuzumab, trastuzumab u docetaxel neoagġuvanti wara FEC. L-inċidenza ta' raxx kienet oġhla f'pazjenti li rċevew sitt ċikli ta' pertuzumab meta mqabbel ma' pazjenti li rċevew tliet ċikli ta' pertuzumab, indipendenti mill-kimoterapija mogħtija.

Fil-prova APHINITY, l-avveniment avvers ta' raxx seħħ 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

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

Fil-prova NEOSPHERE, l-inċidenza ta' newtropsenja ta' NCI-CTCAE v.3 Grad 3-4 kienet ta' 74.5% fil-pazjenti trattati b'pertuzumab, trastuzumab u docetaxel neoagġuvanti meta mqabbel ma' 84.5% f'pazjenti trattati b'trastuzumab u docetaxel, inkluż 50.9% u 60.2% newtropsenja ta' Grad 4, rispettivament. Fil-prova TRYPHAENA, l-inċidenza ta' newtropsenja ta' NCI-CTCAE v.3 Grad 3-4 kienet ta' 85.3% f'pazjenti trattati b'pertuzumab + TCH neoagġuvanti u 77.0% f'pazjenti trattati b'pertuzumab, trastuzumab u docetaxel neoagġuvanti wara FEC, inkluż 66.7% u 59.5% newtropsenja ta' Grad 4, rispettivament.

Fil-prova APHINITY, l-inċidenza ta' newtropsenja ta' NCI-CTCAE v.4 Grad 3-4 kienet ta' 40.6% f'pazjenti trattati b'pertuzumab, trastuzumab u kimoterapija meta mqabbla ma' 39.1% f'pazjenti trattati bi plaċebo, trastuzumab u kimoterapija, inkluż 28.3% u 26.5% b'newtropsenja ta' Grad 4, rispettivament.

Pazjenti Anzjani

L-inċidenza tal-avvenimenti avversi ta' kull grad li ġejjin kienet tal-inqas 5% oġhla f'pazjenti b'età ta' ≥ 65 sena, meta mqabbla ma' pazjenti b'età ta' < 65 sena: tnaqqis fl-aptit, anemija, tnaqqis fil-piż, astenja, disgewżja, newropatija periferali, ipomanjesimja u dijarea. Hemm disponibbli *data* limitata f'pazjenti b'età ta' > 75 sena.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati 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 jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Id-doża massima ttollerata ta' pertuzumab ma gietx determinata. Fi provi kliniċi, doži waħdanin oġġla minn 25 mg/kg (1727 mg) ma gewx ittestjati.

F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati mill-viċin għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi u għandu jinbenda trattament sintomatiku xieraq.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, antikorpi monoklonali, Kodiċi ATC: L01FD02.

Poherdy huwa prodott mediċinali bijoloġiku simili. Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Pertuzumab huwa antikorp monoklonali rikombinanti umanizzat li jimmira speċifikament d-dominju ta' dimerizzazzjoni ekstraċellulari (sottodominju II) tal-proteina tar-riċettur 2 tal-fattur ta' tkabbir epidermali uman (HER2), u b'hekk, jimblokka l-eterodimerizzazzjoni dipendenti mil-ligand ta' HER2 ma' membri oħra tal-familja HER, inkluż EGFR, HER3 u HER4. B'riżultat ta' dan, pertuzumab jinibixxi s-sinjalar intraċellulari mibdija mil-ligand permezz ta' żewġ rotot ta' sinjalar ewlenin, kinase tal-proteina attivati minn mitogen (MAP - *mitogen-activated protein*) u phosphoinositide 3-kinase (PI3K). Inibizzjoni ta' dawn ir-rotot ta' sinjalar tista' tirriżulta fi twaqqif tat-tkabbir taċ-ċelluli u apoptozi, rispettivament. Barra minn hekk, pertuzumab jimmedja ċitotossicità medjata miċ-ċellula dipendenti mill-antikorp (ADCC - *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*).

Filwaqt li waħdu pertuzumab jinibixxi l-proliferazzjoni ta' ċelluli umani tat-tumur, il-kombinazzjoni ta' pertuzumab u trastuzumab żiedet b'mod sinifikanti l-attività kontra t-tumur f'mudelli ta' xenograft b'espressjoni żejda ta' HER2.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' pertuzumab f'kanċer tas-sider pożittiv għal HER2 hija sostnuta minn prova b'għażla arbitrarja ta' fażi III u prova ta' fażi II bi grupp wiehed dwar kanċer metastatiku tas-sider, żewġ provi neo-aġġuvanti b'għażla arbitrarja ta' fażi II f'kanċer bikri tas-sider (waħda b'kontroll), prova neo-aġġuvanti ta' fażi II mhux b'għażla arbitrarja, u prova b'għażla arbitrarja ta' fażi III f'ambjent aġġuvanti.

Espressjoni żejda ta' HER2 kienet determinata f'laboratorju ċentrali u definita bħala punteġġ ta' 3+ permezz ta' IHC jew proporzjon ta' amplifikazzjoni ta' ISH ta' ≥ 2.0 fil-provi deskritti hawn taħt.

Kanċer metastatiku tas-sider

Pertuzumab flimkien ma' trastuzumab u docetaxel

CLEOPATRA (WO20698) hija prova klinika ta' fażi III b'hafna ċentri, b'għażla arbitrarja, *double-blind* u kkontrollata bil-plaċebo li twettqet fuq 808 pazjent b'kanċer tas-sider li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni, pożittiv għal HER2, metastatiku jew rikorrenti lokalment. Pazjenti b'fatturi ta' riskju kardijaċi ta' importanza klinika ma kinux inklużi (ara sezzjoni 4.4). Minhabba li pazjenti b'metastasi fil-moħħ thallew barra m'hemm *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

titneħħa b'operazzjoni. Il-pazjenti intgħażlu b'mod arbitrarju 1:1 biex jirċievu placebo + trastuzumab + docetaxel jew pertuzumab + trastuzumab + docetaxel.

Pertuzumab u trastuzumab ingħataw bhala doži standard fuq skeda ta' kull 3 ġimghat. Il-pazjenti kienu trattati b'pertuzumab u trastuzumab sal-progressjoni tal-marda, irtirar tal-kunsens jew tossiċità li ma tistax tiġi mmanigġgata. Docetaxel ingħata bhala doża tal-bidu ta' 75 mg/m² bhala infużjoni fil-vini kull tliet ġimghat għal mill-inqas 6 ċikli. Id-doża ta' docetaxel setgħet tiġi miżjuda għal 100 mg/m² skont id-diskrezzjoni tal-investigatur jekk id-doża tal-bidu kienet ittollerata tajjeb.

Il-punt finali primarju tal-istudju kien sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *progression-free survival*) kif evalwata minn faċilità ta' stima indipendenti (IRF - *independent review facility*) u definita bhala ż-żmien mid-data ta' meta saret l-għażla arbitrarja 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. Punti finali sekondarji tal-effikaċja kienu sopravivenza globali (OS - *overall survival*), PFS (stmata 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 (definita bhala pożittiva għar-riċettur tal-estrogen (ER - *oestrogen receptor*) u/jew pożittiva għar-riċettur tal-proġesteron (PgR - *progesterone receptor*) u madwar nofs il-pazjenti f'kull grupp ta' trattament kienu rċeview terapija aġġuvanti jew neoaġġuvanti minn qabel. Il-biċċa l-kbira ta' dawn il-pazjenti kienu rċeview terapija ta' anthracycline qabel u 11% tal-pazjenti kollha kienu rċeview trastuzumab qabel. Total ta' 43% tal-pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' trattament kienu rċeview radjuterapija qabel. LVEF medjan tal-pazjenti fil-linja baži kienet ta' 65.0% (firxa 50% - 88%) fiż-żewġ gruppi.

Ir-riżultati tal-effikaċja mill-istudju CLEOPATRA huma miġbura fil-qosor f'Tabella 3. Titjib statistikament sinifikanti f'PFS evalwata minn IRF intwera fil-grupp trattat b'pertuzumab meta mqabbel mal-grupp trattat bil-placebo. Ir-riżultati ta' PFS evalwata mill-investigatur kienu simili għal dawk osservati għal PFS evalwata minn IRF.

Tabella 3 Sommarju tal-effikaċja mill-istudju CLEOPATRA

| Parametru | Placebo + trastuzumab + docetaxel n = 406 | Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel n = 402 | HR (95% CI) | Valur p |
|---|--|---|---------------------|---------|
| Sopravivenza Mingħajr Progressjoni (valutazzjoni indipendenti) – punt finali primarju* | | | | |
| numru ta' pazjenti b'avveniment Xhur medjana | 242 (59%) 12.4 | 191 (47.5%) 18.5 | 0.62 [0.51;0.75] | <0.0001 |
| Sopravivenza globali - punt finali sekondarju** | | | | |
| numru ta' pazjenti b'avveniment Xhur medjana | 221 (54.4%) 40.8 | 168 (41.8%) 56.5 | 0.68 [0.56;0.84] | 0.0002 |
| Rata ta' Rispons Oġġettiv (ORR)^ - punt finali sekondarju | | | | |
| numru ta' pazjenti b'marda li tista' titkejjel | 336 | 343 | Differenza f'ORR: | 0.0011 |
| Pazjenti li rrispondew*** 95% CI għal ORR | 233 (69.3%) [64.1;74.2] | 275 (80.2%) [75.6;84.3] | 10.8% | |

| Parametru | Plaċebo + trastuzumab + docetaxel n = 406 | Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel n = 402 | HR (95% CI) | Valur p |
|---------------------------|---|--|-------------|---------|
| Rispons komplut (CR) | 14 (4.2%) | 19 (5.5%) | [4.2,17.5] | |
| Rispons parzjali (PR) | 219 (65.2%) | 256 (74.6%) | | |
| Marda Stabbli (SD) | 70 (20.8%) | 50 (14.6%) | | |
| Marda progressiva (PD) | 28 (8.3%) | 13 (3.8%) | | |
| Tul tar-Rispons †^ | | | | |
| n= | 233 | 275 | | |
| Ġimgħat medjana | 54.1 | 87.6 | | |
| 95% CI għal Medjan | [46;64] | [71;106] | | |

* Analizi primarja tas-sopravivenza mingħajr progressjoni, data meta waqfet l-analizi 13 ta' Mejju 2011.

** Analizi finali tas-sopravivenza globali mmexxija mill-avveniment, data meta waqfet l-analizi 11 ta' Frar 2014.

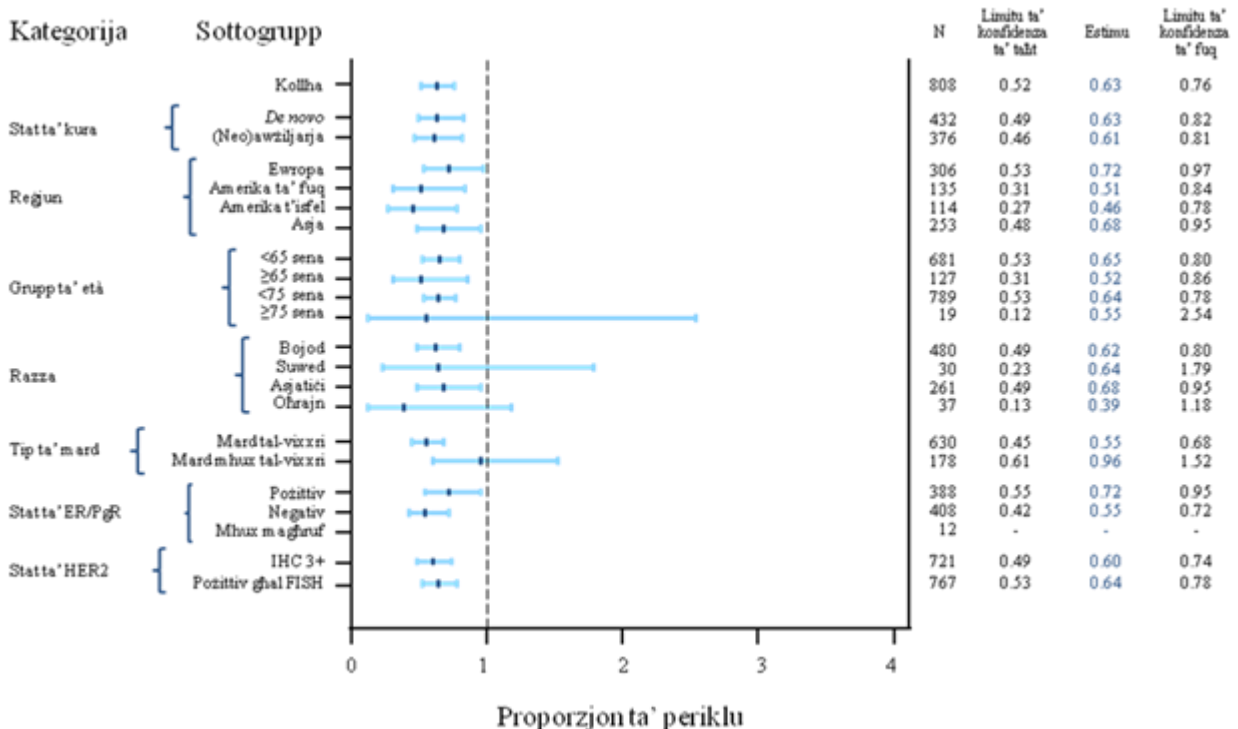
*** Pazjenti bl-aħjar rispons globali ta' CR jew PR ikkonfermat minn RECIST.

† Evalwat f'pazjenti skont l-Aħjar Rispons Globali ta' CR jew PR

^ Rata ta' rispons oġġettiv u tul tar-rispons huma bbażati fuq valutazzjonijiet tat-tumur evalwati minn IRF

Riżultati konsistenti kienu osservati fost is-sottogrupperi ta' pazjenti speċifikati minn qabel kollha inkluz is-sottogrupperi bbażati fuq fatturi ta' stratifikazzjoni ta' reġjun ġeografiku u terapija aġġuvanti/neoaġġuvanti qabel jew kanċer metastatiku tas-sider de novo (ara Figura 1). Analizi esploratorja post hoc uriet li għall-pazjenti li kienu rċevew trastuzumab qabel (n = 88), il-proporzjon ta' periklu għal PFS evalwat minn IRF kien ta' 0.62 (95% CI 0.35, 1.07), meta mqabbel ma' 0.60 (95% CI 0.43, 0.83) għall-pazjenti li kienu rċevew terapija qabel li ma kinetx tinkludi trastuzumab (n = 288).

Figura 1 PFS evalwata minn IRF skont is-sotto grupp tal-pazjent

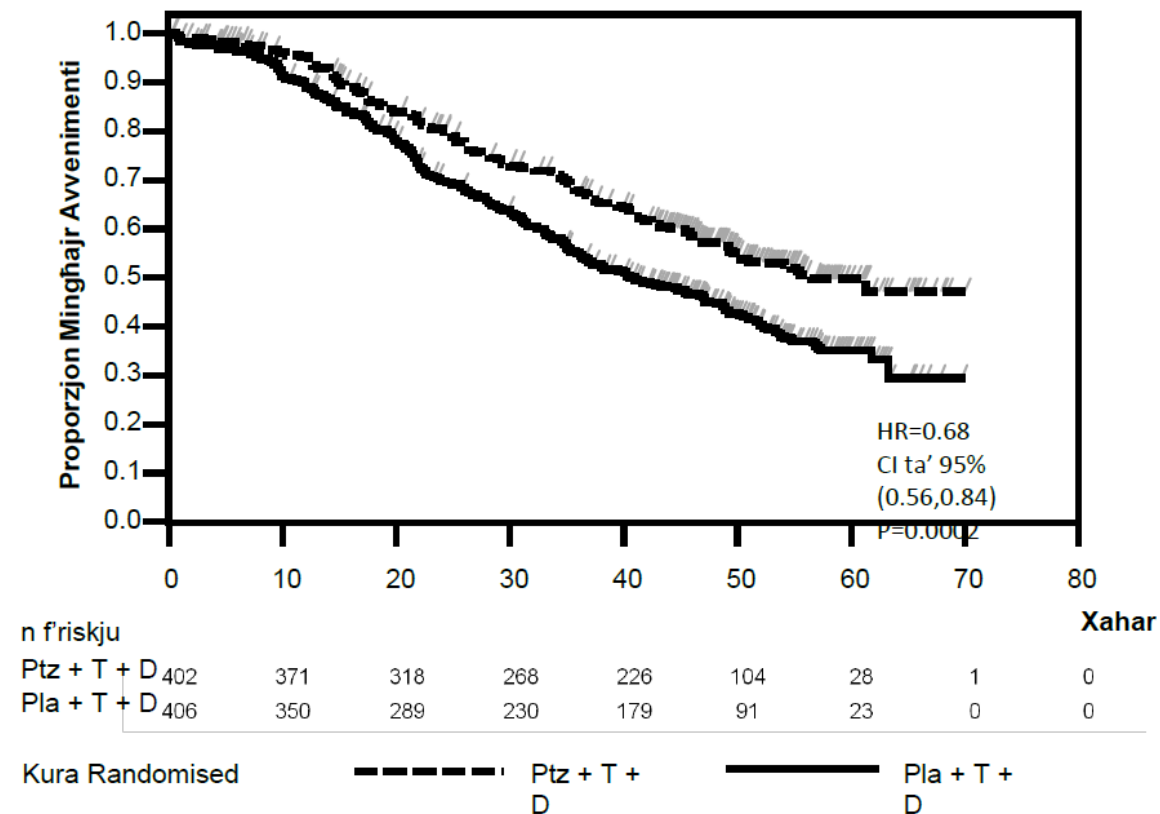


L-analizi finali ta' OS immexxija mill-avveniment twettqet meta 389 pazjent kienu mietu (221 fil-grupp trattat bil-plaċebo u 168 fil-grupp trattat b'pertuzumab). Il-benefiċċju statistikament sinifikanti f'OS favur il-grupp trattat b'pertuzumab, osservat qabel f'analizi interim ta' OS (imwettqa sena wara

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 trattat bil-plaċebo u 56.5 xhur fil-grupp trattat b'pertuzumab (ara Tabella 3, Figura 2).

Analiżi deskrittiva ta' OS li twettqet fi tmiem l-istudju meta kienu mietu 515-il pazjent (280 fil-grupp trattat bil-plaċebo u 235 fil-grupp trattat b'pertuzumab) uriet li l-benefiċċju statistikament sinifikanti ta' OS favur il-grupp ittrattat b'pertuzumab inżamm maż-żmien wara segwitu medjan ta' 99 xahar (HR 0.69, test *log-rank* $p < 0.0001$; żmien medjan sal-mewt ta' 40.8 xhur [il-grupp trattat bil-plaċebo] kontra 57.1 xhur [il-grupp trattat 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 2 Kurva Kaplan-Meier għas-Sopravivenza Globali Mmexxija mill-Avveniment



HR= proporzjon ta' periklu; CI= intervall ta' kunfidenza; Pla= plaċebo; Ptz= pertuzumab; T= trastuzumab (Herceptin); D= docetaxel.

Ma nstabu l-ebda differenzi statistikament sinifikanti bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament fil-Kwalità tal-Ħajja Relatata mas-Saħħa kif evalwat mill-puntegġi FACT-B TOI-PFB.

Informazzjoni addizzjonali ta' appoġġ mill-prova klinika

BO17929 – prova bi grupp wiehed dwar kancer metastatiku tas-sider

BO17929 kien studju ta' fażi II, mhux b'għażla arbitrara f'pazjenti b'kancer metastatiku tas-sider li t-tumuri tagħhom kienu avanzaw waqt trattament b'trastuzumab. Trattament b'pertuzumab u trastuzumab wassal għal rata ta' rispons ta' 24.2%, b'25.8% ohra tal-pazjenti kellhom stabbilizzazzjoni tal-marda li damet mill-inqas 6 xhur, li jindika li pertuzumab huwa attiv wara progressjoni fuq trastuzumab.

Kancer Bikri tas-Sider

Trattament Neoagġuvanti

Fl-ambjent neoagġuvanti, kanċers tas-sider avvanzati lokalment u infjammatorji huma kkunsidrati bħala ta' riskju għoli irrispettivament mill-istat tar-riċettur tal-ormoni. F'kanċer tas-sider ta' stadju bikri, fl-istima tar-riskju għandhom jiġu kkunsidrati d-daqs tat-tumur, il-grad, l-istat tar-riċettur tal-ormoni u l-metastasi fil-glandoli tal-limfa.

L-indikazzjoni fit-trattament neoagġuvanti ta' kanċer tas-sider hija bbażata fuq dimostrazzjoni ta' titjib fir-rata ta' rispons patoloġiku komplut, u xejriet lejn titjib fis-sopravivenza hielsa mill-marda li madanakollu ma jistabilixxux jew ikejlu b'mod preċiż benefiċċju rigward riżultati fit-tul, bħal sopravivenza globali jew sopravivenza hielsa mill-marda.

NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE huwa prova ta' fażi II, b'hafna ċentri, multinazzjonali, b'għażla arbitrarja u kkontrollata b'pertuzumab li twettqet fuq 417-il pazjenta femminili adulta b'kanċer tas-sider pożittiv għal HER2, li kien għadu kif gie ddiġanjostikat, bikri, infjammatorju jew lokalment avvanzat (T2-4d; tumur primarju b'dijametru ta' > 2 ċm) li ma kinux irċewew terapija b'trastuzumab, kimoterapija jew radjuterapija qabel. Pazjenti b'metastasi, kanċer tas-sider bilaterali, fatturi ta' riskju kardijaċi klinikament importanti (ara sezzjoni 4.4) jew LVEF < 55% ma kinux inkluzi. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom inqas minn 65 sena.

Il-pazjenti intgħażlu b'mod arbitrarju biex jirċievu wiehed minn dawn il-korsijiet neoagġuvanti għal 4 ċikli qabel il-kirurgija:

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

L-għażla arbitrarja kienet stratifikata skont it-tip ta' kanċer tas-sider (operabbli, avvanzat lokalment jew infjammatorju) u pożittività għal ER jew PgR.

Poherdy ingħata fil-vini b'doża inizjali ta' 840 mg, segwit minn 420 mg kull tliet ġimgħat. Trastuzumab ingħata fil-vini b'doża inizjali ta' 8 mg/kg, segwit minn 6 mg/kg kull tliet ġimgħat. Docetaxel ingħata fil-vini b'doża inizjali ta' 75 mg/m² segwit minn 75 mg/m² jew 100 mg/m² (jekk ittollerat) kull 3 ġimgħat. Wara l-kirurgija l-pazjenti kollha rċewew 3 ċikli ta' 5-fluorouracil (600 mg/m²), epirubicin (90 mg/m²), cyclophosphamide (600 mg/m²) (FEC) mogħtija fil-vini kull tliet ġimgħat, u trastuzumab mogħti fil-vini kull tliet ġimgħat biex tintemm sena waħda ta' terapija. Pazjenti li rċewew biss pertuzumab flimkien ma' trastuzumab qabel il-kirurgija sussegwentement irċewew kemm FEC kif ukoll docetaxel wara l-kirurgija.

Il-punt finali primarju tal-istudju kien ir-rata ta' rispons patoloġiku komplut (pCR - *pathological complete response*) fis-sider (ypT0/is). Punti finali sekondarji tal-effikaċja kienu r-rata ta' rispons kliniku, ir-rata ta' kirurgija ta' konservazzjoni tas-sider (tumuri T2-3 biss), sopravivenza mingħajr il-marda (DFS - *disease-free survival*), u PFS. Rati esploratorji addizzjonali ta' pCR kienu jinkludu l-istat tal-glandoli (ypT0/isN0 u ypT0N0).

Id-demografiċi kienu bbilanċjati sewwa (l-età medjana kienet ta' 49-50 sena, il-maġġoranza kienu kawkaši (71%)) u l-pazjenti kollha kienu nisa. Globalment 7% tal-pazjenti kellhom kanċer infjammatorju tas-sider, 32% kellhom kanċer tas-sider avvanzat lokalment u 61% kellhom kanċer tas-sider operabbli. Madwar nofs il-pazjenti f'kull grupp ta' trattament kellhom marda pożittiva għar-riċettur tal-ormoni (definita bħala pożittiva għal ER u/jew pożittiva għal PgR).

Ir-riżultati tal-effikaċja huma ppreżentati f'Tabella 4. Kien osservat titjib statistikament sinifikanti fir-rata ta' pCR (ypT0/is) f'pazjenti li rċewew pertuzumab flimkien ma' trastuzumab u docetaxel meta mqabbel ma' pazjenti li rċewew trastuzumab u docetaxel (45.8% kontra 29.0%, valur p = 0.0141).

Kien osservat mudell konsistenti ta' riżultati irrispettivament mid-definizzjoni tal-pCR. Id-differenza fir-rata ta' pCR hija meqjusa li x'aktarx tittraduċi f' differenza klinikament sinifikanti fir-riżultati fit-tul u hija appoġġjata minn xejriet pożittivi f' PFS (HR 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 imqabbel 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 operabbli kontra marda avanzata lokalment. Kien hemm ftit wisq pazjenti b' kanċer tas-sider infjammatorju biex wiehed jasal għal konkluzjonijiet konkreti iżda r-rata ta' pCR kienet oġhla f' pazjenti li rċeview pertuzumab flimkien ma' trastuzumab u docetaxel.

TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA hija prova klinika ta' fażi II, b' hafna ċentri u b' għażla arbitrarja li twettqet fuq 225 pazjenta femminili adulta b' kanċer tas-sider pożittiv għal HER2 avanzat lokalment, operabbli jew infjammatorju (T2-4d; tumor primarju b' dijametru ta' > 2cm) li ma kinux irċeview trastuzumab, kimoterapija jew radjoterapija qabel. Pazjenti b' metastasi, kanċer tas-sider bilaterali, fatturi ta' riskju kardijaċi klinikament importanti (ara sezzjoni 4.4) jew LVEF < 55% ma kinux inkluzi. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom inqas minn 65 sena. Il-pazjenti ntgħażlu b' mod arbitrarju biex jirċievu wiehed minn tliet korsijiet neoagġuvanti qabel il-kirurgija kif ġej:

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

L-għażla arbitrarja kienet stratifikata skont it-tip ta' kanċer tas-sider (operabbli, avanzat lokalment jew infjammatorju) u pożittività għal ER u/jew PgR.

Poherdy ingħata fil-vini b' doża inizjali ta' 840 mg, segwit minn 420 mg kull tliet ġimgħat. Trastuzumab ingħata fil-vini b' doża inizjali ta' 8 mg/kg, segwit minn 6 mg/kg kull tliet ġimgħat. FEC (5-fluorouracil [500 mg/m²], epirubicin [100 mg/m²], cyclophosphamide [600 mg/m²]) ingħataw fil-vini kull tliet ġimgħat għal 3 ċikli. Docetaxel ingħata bħala infużjoni IV b' doża inizjali ta' 75 mg/m² kull tliet ġimgħat bl-għażla li jiġi miżjud għal 100 mg/m² fid-diskrezzjoni tal-investigatur jekk id-doża tal-bidu tkun ittollerata tajjeb. Madankollu, fil-grupp trattat b' pertuzumab flimkien ma' TCH, docetaxel ingħata fil-vini b' doża ta' 75 mg/m² (ma kienet permessa l-ebda żieda) u carboplatin (AUC 6) ingħata fil-vini kull tliet ġimgħat. Wara l-kirurgija l-pazjenti kollha rċeview trastuzumab biex titkompla sena waħda ta' terapija.

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

Id-demografici kienu bbilanċjati tajjeb bejn il-gruppi (età medjana kienet ta' 49-50 sena, il-maġġoranza kienu Kawkasi [77%]) u l-pazjenti kollha kienu nisa. Globalment 6% tal-pazjenti kellhom kanċer tas-sider infjammatorju, 25% kellhom kanċer tas-sider avanzat lokalment u 69% kellhom kanċer tas-sider operabbli. Madwar nofs il-pazjenti f' kull grupp ta' trattament kellhom marda pożittiva għal ER u/jew pożittiva għal PgR.

Meta mqabbel ma' data ppublikata għall-korsijiet simili mingħajr pertuzumab, kienu osservati rati għolja ta' pCR f' kull wiehed mit-3 gruppi ta' trattament (ara Tabella 4). Kien osservat mudell konsistenti ta' riżultati irrispettivament mid-definizzjoni tal-pCR użata. Ir-rati tal-pCR kienu aktar baxxi fis-sottogrupp ta' pazjenti b' tumuri pożittivi għar-riċettur tal-ormon (firxa 46.2% sa 50.0%) milli f' pazjenti b' tumuri negattivi għar-riċettur tal-ormon (firxa 65.0% sa 83.8%).

Ir-rati ta' pCR kienu simili fil-pazjenti b'marda operabbli u marda avanzata lokalment. Kien hemm ftit wisq pazjenti b'kanċer tas-sider infjammatorju biex wiehed jasal għal konkluzjonijiet konkreti.

Tabella 4 NEOSPHERE (WO20697) u TRYPHAENA (BO22280): Deskrizzjoni fil-qosor tal-Effikaċja (Popolazzjoni b'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%] ¹ | 31 (29.0%) [20.6; 38.5] | 49 (45.8%) [36.1; 55.7] | 18 (16.8%) [10.3; 25.3] | 23 (24.0%) [15.8; 33.7] | 45 (61.6%) [49.5; 72.8] | 43 (57.3%) [45.4; 68.7] | 51 (66.2%) [54.6; 76.6] |
| Differenza fir-rati ta' pCR ² [CI ta' 95%] ³ | | +16.8 % [3.5; 30.1] | -12.2 % [-23.8; -0.5] | -21.8 % [-35.1; -8.5] | NA | NA | NA |
| Valur p (b'korrezzjoni Simes għat-test CMH) ⁴ | | 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 l-glandola tal-limfa (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] |
| ypT0 NO n (%) [CI ta' 95%] | 13 (12.1%) [6.6; 19.9] | 35 (32.7%) [24.0; 42.5] | 6 (5.6%) [2.1; 11.8] | 13 (13.2%) [7.4; 22.0] | 37 (50.7%) [38.7; 62.6] | 34 (45.3%) [33.8; 57.3] | 40 (51.9%) [40.3; 63.5] |
| Rispons Kliniku ⁵ | 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 kampjun binomju wiehed bl-użu tal-metodu Pearson-Clopper.
2. Trattament ta' Pertuzumab+Trastuzumab+Docetaxel u Pertuzumab+Trastuzumab huma mqabbla ma' Trastuzumab+ Docetaxel waqt 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 Hauck-Anderson.
4. Valur p mit-test Cochran-Mantel-Haenszel, b'aggustament għall-multiplikità Simes.
5. Rispons kliniku jirrapprezenta pazjenti bl-aħjar rispons globali ta' CR jew PR matul il-perjodu neoagġuvanti (fil-leżjoni primarja tas-sider)

BERENICE (WO29217)

BERENICE hija prova mhux b'għażla arbitrarja, open-label, b'hafna centri, multinazzjonali, ta' Fażi II li twettqet fuq 401 pazjent b'kanċer tas-sider pożittiv għal HER2, avanzat lokalment, infjammatorju jew fi stadju bikri (bit-tumuri primarji b'dijametru ta' > 2 ċm jew marda pożittiva għall-glandoli).

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

- Grupp A – 4 ċikli ta' *dose dense* doxorubicin u cyclophosphamide darbtejn fil-ġimgħa segwiti minn 4 ċikli ta' pertuzumab flimkien ma' trastuzumab u paclitaxel.
- Grupp 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 fil-vini kull 3 ġimgħat biex titlesta sena waħda ta' terapija.

Il-punt finali primarju tal-prova BERENICE huwa s-sigurtà kardijaka fil-perjodu neoagġuvanti tal-prova. Il-punt finali primarju tas-sigurtà kardijaka, jiġifieri l-inċidenza ta' LVD ta' NYHA Klassi III/IV u t-tnaqqis f'LVEF, kien konsistenti mad-*data* preċedenti fl-ambjent neoagġuvanti (ara sezzjoni 4.4 u 4.8).

Trattament Agġuvanti

Fl-ambjent agġuvanti, ibbażat fuq *data* mill-istudju APHINITY, pazjenti b'kanċer bikri tas-sider pożittiv għal HER2 b'riskju għoli ta' rikorrenza huma definiti bħala dawk b'marda pożittiva fil-glandoli limfatiċi jew negattiva għar-riċettur tal-ormon.

APHINITY (BO25126)

APHINITY hija prova ta' Fażi III, b'ħafna ċentri, b'għażla arbitrarja, *double-blind*, ikkontrollata bil-plaċebo li twettqet fuq 4804 pazjenti b'kanċer bikri tas-sider pożittiv għal HER2 li kellhom it-tumuri primarji tagħhom imneħħija permezz ta' kirurgija qabel l-għażla arbitrarja. Il-pazjenti mbagħad intgħażlu b'mod arbitrarju biex jirċievu pertuzumab jew plaċebo, flimkien ma' trastuzumab agġuvanti u kimoterapija. L-investigaturi għażlu wieħed mill-korsijiet li ġejjin ta' kimoterapija bbażata fuq anthracycline jew mhux ibbażata fuq anthracycline għall-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 fil-ġimgħa
- 4 ċikli ta' AC jew epirubicin u cyclophosphamide (EC), segwiti minn 3 jew 4 ċikli ta' docetaxel jew 12-il ċiklu ta' paclitaxel fil-ġimgħa
- 6 ċikli ta' docetaxel flimkien ma' carboplatin

Pertuzumab u trastuzumab ingħataw fil-vini (ara sezzjoni 4.2) kull 3 ġimgħat b'bidu f'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 mmaniġġjata. Ingħataw dozi 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 marda invażiva (IDFS - *invasive disease-free survival*), definit bħala ż-żmien mill-għażla arbitrarja sal-ewwel okkorrenza ta' rikorrenza ta' kanċer tas-sider ipsilaterali lokali jew reġionali invażiv, rikorrenza f'post ieħor, kanċer tas-sider kontralaterali invażiv, jew mewt minn kwalunkwe kawża. Punti finali sekondarji tal-effikaċja kienu IDFS inkluż it-tieni kanċer primarju mhux tas-sider, sopravivenza globali (OS - *overall survival*), sopravivenza mingħajr il-marda (DFS - *disease-free survival*), intervall mingħajr rikorrenza (RFI - *recurrence-free interval*) u intervall mingħajr rikorrenza f'postijiet oħra (DRFI - *distant recurrence-free interval*).

Id-demografiċi kienu bbilanċjati tajjeb bejn iż-żewġ gruppi ta' 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-ormoni (64%), u kienu Kawkasi (71%).

Wara segwitu medjan ta' 45.4 xhur, l-istudju APHINITY wera tnaqqis ta' 19% (proporzjon ta' periklu [HR - *hazard ratio*] = 0.81; CI ta' 95% 0.66, 1.00 valur p 0.0446) fir-riskju ta' rikorrenza jew mewt f'pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju biex jirċievu pertuzumab meta mqabbla ma' pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju biex jirċievu placebo.

Wara segwitu medjan ta' 101.2 xhur (8.4 snin), fit-tielet analiżi interim ta' OS, in-numru ta' mwiet fil-pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju għall-grupp ta' pertuzumab kien ta' 168 mewta [7.0%] meta mqabbel ma' 202 imwiet [8.4%] fil-grupp tal-placebo; HR=0.83, CI ta' 95% [0.68, 1.02].

Ir-riżultati tal-effikaċja mill-prova APHINITY huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 5 u fil-Figura 3.

Tabella 5 Effikaċja Globali: Popolazzjoni ITT

| | Pertuzumab + trastuzumab + Kimoterapija N=2400 | Placebo + trastuzumab + Kimoterapija N=2404 |
|---|---|--|
| <i>Punt Finali Primarju</i> | | |
| Sopravivenza Mingħajr Marda Invażiva (IDFS)* | | |
| 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 ¹) | 0.0446 | |
| Rata ta' 3 snin mingħajr avveniment ² [CI ta' 95%] | 94.1 [93.1, 95.0] | 93.2 [92.2, 94.3] |
| <i>Punti Finali Sekondarji¹</i> | | |
| IDFS inkluz it-tieni kanċer primarju mhux tas-sider* | | |
| 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 ¹) | 0.0430 | |
| Rata ta' 3 snin mingħajr avveniment ² [CI ta' 95%] | 93.5 [92.5, 94.5] | 92.5 [91.4, 93.6] |
| Sopravivenza Mingħajr il-Marda (DFS)* | | |
| 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 ¹) | 0.0327 | |
| Rata ta' 3 snin mingħajr avveniment ² [CI ta' 95%] | 93.4 [92.4, 94.4] | 92.3 [91.2, 93.4] |
| Sopravivenza Globali (OS)** | | |
| Numru (%) ta' pazjenti b'avveniment | 168 (7.0%) | 202 (8.4%) |
| HR [CI ta' 95%] | 0.83 [0.68, 1.02] | |

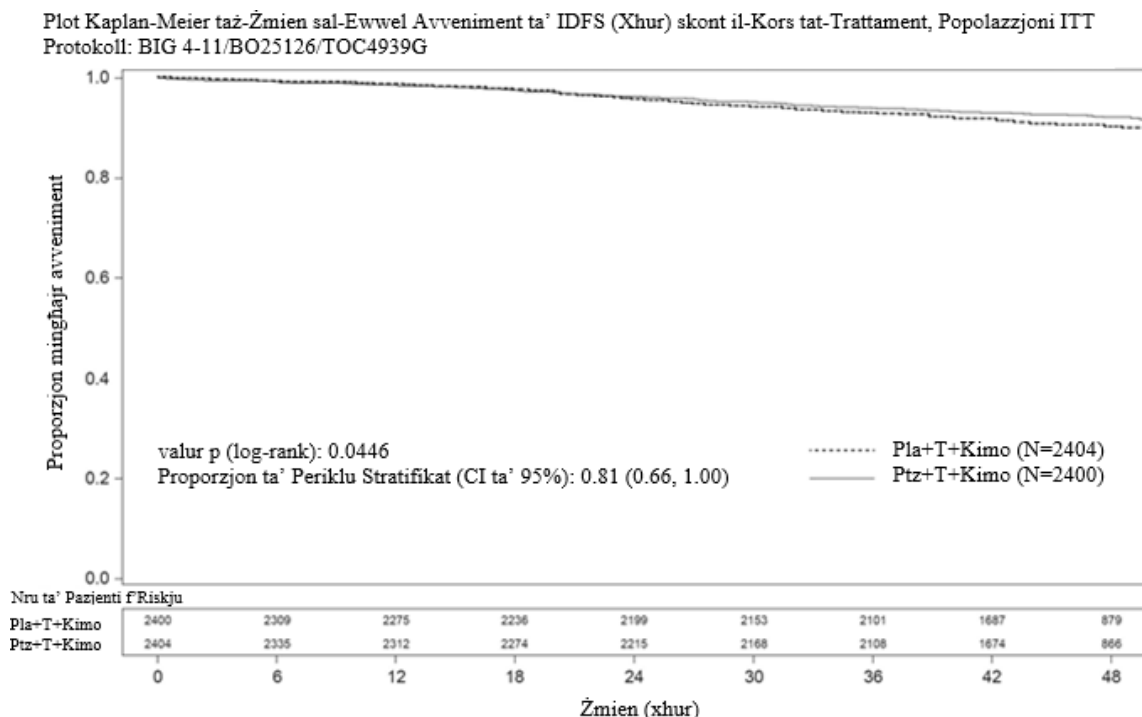
Tifsira għat-taqsiriet (Tabella 5): HR: Proporzjon ta' Periklu; CI: Intervall ta' Kunfidenza

* Analizi primarja tas-Sopravivenza Mingħajr Marda Invażiva, data meta waqfet l-analiżi 19 ta' Diċembru 2016.

** *Data* mit-tielet analiżi interim għas-sopravivenza globali, data meta waqfet l-analiżi 10 ta' Jannar 2022.

1. L-analiżi kollha stratifikati skont l-istat tal-glandoli, il-verżjoni tal-protokoll, l-istat tar-riċettur ċentrali tal-ormoni, u l-kors ta' kimoterapija aġġuvanti.
2. Rata ta' 3 snin mingħajr avveniment derivata mill-estimi Kaplan-Meier.

Figura 3 Kurva Kaplan-Meier ta' Sopravivenza Minghajr Marda Invażiva



IDFS= Sopravivenza minghajr marda invażiva; CI= intervall ta' kunfidenza; Pla= plaċebo; Ptz= pertuzumab; T= trastuzumab.

L-estimu ta' IDFS wara 4 snin kien ta' 92.3% fil-grupp trattat b'pertuzumab kontra 90.6% fil-grupp trattat bil-plaċebo. Fiz-żmien tal-estimu s-segwitu medjan kien ta' 45.4 xhur.

Riżultati tal-Analiżi tas-Sottogrupp

Fiz-żmien tal-analiżi primarja, il-benefiċċji ta' pertuzumab kienu aktar evidenti f'sottogruppi ta' pazjenti b'riskju għoli ta' okkorrenza mill-ġdid: pazjenti b'marda bi glandoli pożittivi jew marda negattiva għar-riċettur tal-ormoni (ara Tabella 6).

Tabella 6 Riżultati tal-effikaċja f'sottogruppi skont l-istat tal-glandoli u l-istat tar-riċettur tal-ormoni¹

| Popolazzjoni | Numru ta' avvenimenti ta' IDFS/N Totali (%) | | HR mhux stratifikat (CI ta' 95%) |
|-------------------------------------|---|--------------------------------------|----------------------------------|
| | Pertuzumab + trastuzumab + kimoterapija | Plaċebo + trastuzumab + kimoterapija | |
| Stat tal-glandoli | | | |
| Pożittiv | 139/1503 (9.2%) | 181/1502 (12.1%) | 0.77 (0.62, 0.96) |
| Negattiv | 32/897 (3.6%) | 29/902 (3.2%) | 1.13 (0.68, 1.86) |
| Stat tar-riċettur tal-ormoni | | | |
| Negattiv | 71/864 (8.2%) | 91/858 (10.6%) | 0.76 (0.56, 1.04) |
| Pożittiv | 100/1536 (6.5%) | 119/1546 (7.7%) | 0.86 (0.66, 1.13) |

¹ Analizi ta' sottogrupp speċifikat minn qabel minghajr aġġustament għal paraguni multipli, għalhekk, ir-riżultati huma kkunsidrati bħala deskrittivi.

L-istimi tar-rati ta' IDFS fis-sottogrupp bi glandoli limfatiċi pożittivi kienu 92.0% kontra 90.2% wara 3 snin u 89.9% vs. 86.7% wara 4 snin f'pazjenti ttrattati b'pertuzumab kontra pazjenti ttrattati bi placebo, rispettivament. Fis-sottogrupp bi glandoli limfatiċi negattivi, l-istimi tar-rati ta' IDFS kienu 97.5% kontra 98.4% wara 3 snin u 96.2% kontra 96.7% wara 4 snin f'pazjenti ttrattati b'pertuzumab kontra pazjenti ttrattati bi placebo, rispettivament. Fis-sottogrupp negattiv għar-riċettur tal-ormoni, l-istimi tar-rati ta' IDFS kienu 92.8% kontra 91.2% wara 3 snin u 91.0% kontra 88.7% wara 4 snin f'pazjenti ttrattati b'pertuzumab kontra pazjenti ttrattati bi placebo, rispettivament. Fis-sottogrupp pożittiv għar-riċettur tal-ormoni l-istimi tar-rati ta' IDFS kienu 94.8% kontra 94.4% wara 3 snin u 93.0% kontra 91.6% wara 4 snin f'pazjenti ttrattati b'pertuzumab kontra pazjenti ttrattati bi placebo, rispettivament.

Riżultati Rrappurtati mill-Pazjent (PRO - Patient Reported Outcomes)

Punti finali sekondarji jinkludu l-valutazzjoni tal-istat ta' saħħa globali, rwol u funzjoni fiżika, u sintomi tat-trattament irrappurtati mill-pazjent bl-użu tal-kwestjonarji EORTC QLQ-C30 u EORTC QLQ-BR23. Fl-analiżi tar-riżultati rrappurtati mill-pazjent, differenza ta' 10 punti kienet meqjusa 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-tnaqqs medju mil-linja bażi f'dak iż-żmien għall-funzjoni fiżika kien -10.7 (CI ta' 95%, -11.4, -10.0) fil-grupp ta' pertuzumab u -10.6 (CI ta' 95% -11.4, -9.9) fil-grupp tal-placebo; l-istat tas-saħħa globali kien -11.2 (CI ta' 95% -12.2, -10.2) fil-grupp ta' pertuzumab u -10.2 (CI ta' 95% -11.1, -9.2) fil-grupp tal-placebo. 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-placebo.

Minn hemm 'il quddiem fiż-żewġ gruppi l-punteġġi tal-funzjoni fiżika u tal-istat ta' saħħa globali reġġu lura għal-livelli fil-linja bażi waqt 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.

Immunogeniċità

Jistgħu jiżviluppaw antikorpi kontra pertuzumab waqt it-trattament b'pertuzumab. Ma giet osservata l-ebda korrelazzjoni apparenti tal-iżvilupp tal-antikorpi mar-rispons kliniku jew mar-reazzjonijiet avversi.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat l-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'pertuzumab f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kanċer tas-sider (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni saret b'*data* minn 481 pazjent minn provi kliniċi differenti (fażi I, II u III), b'diversi tipi ta' tumuri malinni avanzati li kienu rċevew pertuzumab bħala sustanza waħedha jew flimkien ma' sustanzi oħra, b'dożi ta' pertuzumab li varjaw minn 2 sa 25 mg/kg mogħtija kull 3 ġimgħat bħala infużjoni fil-vini fuq medda ta' 30-60 minuta.

Assorbiment

Pertuzumab jingħata bħala infużjoni fil-vini.

Distribuzzjoni

Matul l-istudji kliniċi kollha, il-volum ta' distribuzzjoni tal-kompartiment ċentrali (V_c) u periferali (V_p) f'pazjent tipiku, kien ta' 3.11 litru u 2.46 litru, rispettivament.

Bijotrasformazzjoni

Il-metabolizmu ta' pertuzumab ma ġiex studjat b'mod dirett. Antikorpi jiġu mneħħija prinċipalment minn katabolizmu.

Eliminazzjoni

It-tneħħija (CL) medjana ta' pertuzumab kienet ta' 0.235 litri/kuljum u *l-half-life* medjana kienet ta' 18-il ġurnata.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Pertuzumab wera farmakokinetika lineari fil-firxa tad-doża rakkomandata.

Pazjenti anzjani

Ibbażat fuq l-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma kienet osservata l-ebda differenza sinifikanti fil-farmakokinetika ta' pertuzumab bejn pazjenti < 65 sena (n=306) u pazjenti ≥ 65 sena (n=175).

Indeboliment tal-kliewi

Ma saret l-ebda prova dedikata dwar indeboliment renali b'pertuzumab. Ibbażat fuq ir-riżultati tal-analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-esponiment għal pertuzumab f'pazjenti b'indeboliment renali hafif (tneħħija tal-krejinina [CLcr] ta' 60 sa 90 ml/min, N=200) u moderat (CLcr ta' 30 sa 60 ml/min, N=71) kien simili għal dak f'pazjenti b'funzjoni renali normali (CLcr aktar minn 90 ml/min, N=200). Ma kienet osservata l-ebda relazzjoni bejn CLcr u l-esponiment għal pertuzumab fil-firxa ta' CLcr (27 sa 244 ml/min).

Popolazzjonijiet speċjali oħra

L-analizi PK tal-popolazzjoni ma ssuġġeriet l-ebda differenza PK ibbażata fuq l-età, sess u etniċità (Ġappuniżi kontra dawk mhux Ġappuniżi). L-albumina u l-piż dgħif tal-ġisem fil-linja bażi kienu l-kovarjabbli l-aktar sinifikanti li nfluwenzaw CL. CL naqset f'pazjenti b'koncentrazzjonijiet ta' albumin fil-linja bażi oġhla u żdiedet f'pazjenti b'piż tal-ġisem dgħif akbar. Madankollu analizi tas-sensittività mwettqa bid-doża u l-iskeda rakkomandati ta' pertuzumab wera li f'valuri estremi ta' dawn iż-żewġ kovarjabbli, ma kien hemm l-ebda impatt sinifikanti fuq il-kapaċità biex jintlaħqu l-koncentrazzjonijiet fi stat fiss fil-mira identifikati f'mudelli prekliniċi ta' xenograft tat-tumur. Għalhekk, ibbażat fuq dawn il-kovarjabbli, m'hemmx bżonn li jiġi aġġustat id-dożaġġ ta' pertuzumab.

Ir-riżultati PK ta' pertuzumab fl-istudji NEOSPHERE u APHINITY kienu konsistenti mal-previżjonijiet mill-mudell preċedenti tal-PK tal-popolazzjoni. Ma kinux osservati differenzi fil-PK ta' pertuzumab f'pazjenti b'kanċer bikri tas-sider meta mqabbla ma' pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider.

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

Ma sarux studji speċifiċi dwar il-fertilità fuq l-annimali biex jiġi evalwat l-effett ta' pertuzumab. Wiehed ma jistgħax jasal għall-konkluzjoni definittiva dwar l-effetti avversi fuq l-organi riproduttivi maskili minn studju dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti f'xadini cynomolgus.

Saru studji dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva f'xadini cynomolgus tqal (Jum ta' Tqala (GD, *Gestational Day*) 19 sa GD 50) b'doži tal-bidu ta' 30 sa 150 mg/kg segwiti minn doži darbtejn fil-ġimgħa ta' 10 sa 100 mg/kg. Dawn il-livelli ta' doža rriżultaw f'esponimenti klinikament rilevanti ta' 2.5 sa 20 darba aktar mid-doža rakkomandata fil-bniedem, ibbażata fuq C_{max}. Għoti ta' pertuzumab fil-vini minn GD19 sa GD50 (perjodu ta' organoġenesi) kien tossiku għall-embriju, b'żidiet dipendenti mid-doža fl-imwiet tal-embriju jew tal-fetu minn GD25 sa GD70. L-incidENZA ta' telf tal-embriju jew fetu kienet ta' 33, 50, u 85% għal xadini femminili tqal trattati b'doži ta' pertuzumab darbtejn fil-ġimgħa ta' 10, 30, u 100 mg/kg, rispettivament (2.5 sa 20-darba akbar mid-doža rakkomandata fil-bniedem, ibbażata fuq C_{max}). Maċ-ċesarja f'GD100, fil-gruppi kollha ddożati b'pertuzumab kien osservat tnaqqis fil-fluwidu tal-borqom, tnaqqis fil-piż relattiv tal-pulmun u tal-kliewi u evidenza mikroskopika ta' ipoplażija tal-kliewi konsistenti ma' żvilupp ittardjat tal-kliewi. Barra dan, konsistenti ma' restrizzjonijiet tat-tkabbir tal-fetu, sekondarji għal tnaqqis fil-fluwidu tal-borqom, kienu innutati wkoll ipoplażija tal-pulmun (1 minn 6 fil-grupp ta' 30 mg/kg u 1 minn 2 fil-grupp ta' 100 mg/kg), difetti fis-septum tal-ventriklu (1 minn 6 fil-grupp ta' 30 mg/kg), ħajt ventrikulari rqiq (1 minn 2 fil-grupp ta' 100 mg/kg) u difetti skeletali minuri (estern - 3 minn 6 fil-grupp ta' 30 mg/kg). Esponiment għal pertuzumab kien irrappurtat fil-frieħ mill-gruppi trattati kollha, f'livelli ta' 29% sa 40% tal-livelli fis-serum tal-omm f'GD100.

F'xadini cynomolgus, għoti fil-vini ta' kull ġimgħa ta' pertuzumab b'doži sa 150 mg/kg/doža generalment kienu ttollerati tajjeb. B'doži ta' 15-il mg/kg u oġhla, kienet innutata dijarea ħafifa u intermittenti assoċjata mat-trattament. F'subset ta' xadini, dożaġġ kroniku (7 sa 26 doža kull ġimgħa) irriżulta f'episodji ta' dijarea bi tnixxija severa. Id-dijarea kienet immanigġata (bl-eċċezzjoni ta' ewtanażja ta' annimal wieħed, 50 mg/kg/doža) b'kura ta' sapport inkluż terapija ta' sostituzzjoni ta' fluwidi fil-vini.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

L-Histidine
L-Histidine hydrochloride monohydrate
Sorbitol (E420)
Polysorbate 20 (E432)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

M'għandhiex tintuża soluzzjoni ta' glucose (5%) biex jiġi dilwit pertuzumab peress li huwa kimikament u fiżikament instabbli f'soluzzjonijiet bħal dawn.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief daww imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

3 snin.

Soluzzjoni dilwita

Wara d-dilwizzjoni, l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu kienet dimostrata għal 48 siegħa f'temperatura ta' 2°C sa 8°C segwita minn 24 siegħa f'temperatura ta' 30°C protetta mid-dawl. Mill-

aspett mikrobijoloġiku, il-prodott irid jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-hin u l-kondizzjonijiet ta' hażna waqt l-użu qabel jingħata huma r-responsabbiltà ta' minn qed juża' l-prodott, u normalment m'għandhomx ikunu itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, sakemm id-dilwizzjoni ma sseħħx taħt kondizzjonijiet asemiċi kkontrollati u validati.

6.4 Prekawzzjonijiet speċjali għall-hażna

Aħżen fi friġġ (2°C-8°C).

Tagħmlux fil-friza.

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

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

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

Kunjett (ħġieg tal-borosilicate tat-Tip I) b'tapp (lastku tal-chlorobutyl) fih 14-il ml ta' soluzzjoni. Pakkett ta' kunjett wieħed.

6.6 Prekawzzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Pertuzumab ma fih l-ebda preservattiv kontra l-mikrobi. Għalhekk, wieħed għandu joqgħod attent biex tiġi żgurata l-isterilità tas-soluzzjoni għall-infużjoni ppreparata u għandu jiġi ppreparat minn professjonist fil-qasam tas-saħħa.

Pertuzumab huwa għall-użu ta' darba biss.

Il-kunjett m'għandux jithawwad. 14-il ml ta' konċentrat ta' pertuzumab għandhom jittelgħu mill-kunjett bl-użu ta' labra u siringa sterili u jiġu dilwiti f'borża għall-infużjoni ta' 250 ml tal-PVC jew tal-polyolefin mingħajr PVC ta' soluzzjoni għall-infużjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride. Wara d-dilwizzjoni, ml wieħed ta' soluzzjoni għandu jkun fih madwar 3.02 mg ta' pertuzumab (840 mg/278 ml) għad-doża tal-bidu li għaliha huma meħtieġa żewġ kunjetti u madwar 1.59 mg ta' pertuzumab (420 mg/264 ml) għad-doża ta' manteniment fejn huwa meħtieġ kunjett wieħed.

Il-borża trid tinqaleb ta' taħt fuq bil-mod biex tithallat is-soluzzjoni u tiġi evitata li tiffurma ragħwa.

Prodotti mediċinali parenterali jridu jiġu spezzjonati viżwalment għall-frac u tibdil fil-kulur qabel l-għoti. Jekk ikunu osservati frac jew bidla fil-kulur, is-soluzzjoni m'għandiex tintuża. Ladarba l-infużjoni tkun ippreparata trid tingħata immedjatament (ara sezzjoni 6.3).

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.

Pertuzumab huwa kompatibbli ma' boroż tal-polyvinylchloride (PVC) jew tal-polyolefin mingħajr PVC inkluż polyethylene.

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

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Il-Pajjiżi l-Baxxi

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

EU/1/25/2008/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 ta' April 2026

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA 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. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Shanghai Henlius Biologics Co., Ltd.
Building 1, No. 182
Wenjun Road, Songjiang District,
Shanghai, iċ-Ċina

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

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
The Netherlands

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 REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

Ir-rekwiziti 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.

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' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Poherdy 420 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
pertuzumab

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

Kull kunjett ta' 14-il ml fih 420 mg ta' pertuzumab f'konċentrazzjoni ta' 30 mg/ml.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

L-Histidine
L-Histidine hydrochloride monohydrate
Sorbitol
Polysorbate 20
Ilma għall-injezzjonijiet

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
420 mg/14-il ml
1 x 14-il ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini wara d-dilwizzjoni.
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 jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Pazjenti b'intolleranza ereditarja għall-fructose (HFI, *hereditary fructose intolerance*) m'għandhomx
jinghataw din il-mediċina minhabba li fiha sorbitol. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigg.
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

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Il-Pajjiżi l-Baxxi

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

EU/1/25/2008/001

13. NUMRU TAL-LOTT

LOT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

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

Poherdy 420 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
pertuzumab
IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Użu għal ġol-vini wara d-dilwizzjoni

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

LOT

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

420 mg/14-il ml

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Poherdy 420 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Pertuzumab

▼ 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 tibda tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Poherdy u għalxiex jintuża

Poherdy fih is-sustanza attiva pertuzumab u jintuża biex jittratta pazjenti adulti b'kanċer tas-sider meta:

- Il-kanċer tas-sider ikun identifikat li huwa “pożittiv għal HER2” – it-tabib tiegħek se jittestjak għal dan.
- Il-kanċer ikun infirex għal partijiet oħra tal-ġisem bħall-pulmun jew il-fwied (metastasizza) u ma kienx ġie trattat qabel b'mediċini kontra l-kanċer (kimoterapija) jew mediċini oħra maħsuba biex jehlu ma' HER2, jew il-kanċer ikun tfaċċa mill-ġdid fis-sider wara trattament qabel.
- Il-kanċer ma jkunx infirex għal partijiet oħra tal-ġisem u t-trattament ikun se jingħata qabel ma ssir operazzjoni (trattament qabel l-operazzjoni huwa msejjaħ terapija neoaġġuvanti)
- Il-kanċer ma jkunx infirex għal partijiet oħra tal-ġisem u t-trattament ikun se jingħata wara l-operazzjoni (trattament wara l-operazzjoni huwa msejjaħ terapija aġġuvanti)

Flimkien ma' Poherdy se tirċievi wkoll trastuzumab u mediċini msejja kimoterapija. Informazzjoni dwar dawn il-mediċini hija deskritta f'fuljetti ta' tagħrif separati. Staqsi lit-tabib jew lill-infermier biex jagħtuk informazzjoni dwar dawn il-mediċini oħra.

Kif jaħdem Poherdy

Poherdy huwa tip ta' mediċina li tissejjaħ “antikorp monoklonali” li tehel ma' miri speċifiċi fil-ġisem tiegħek u fuq iċ-ċelluli tal-kanċer.

Poherdy jagħraf u jehel ma' mira msejja “riċettur 2 tal-fattur ta' tkabbir epidermali uman” (HER2). HER2 jinstab f'ammonti kbar fuq is-superfiċje ta' xi ċelluli tal-kanċer fejn jistimula t-tkabbir tagħhom. Meta Poherdy jehel ma' ċelluli tal-kanċer b'HER2, jista' jnaqqas jew iwaqqaf iċ-ċelluli tal-kanċer milli jikbru, jew jista' joqtolhom.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Poherdy

M'għandekx tingħata Poherdy

- Jekk inti allergiku għal pertuzumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżzla fis-sezzjoni 6).
- Jekk għandek intolleranza ereditarja għall-fructose (HFI, *hereditary fructose intolerance*), kundizzjoni ġenetika pjuttost rari fejn l-enzima li tkisser il-fructose ma tiġix prodotta.

Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tingħata Poherdy.

Twissijiet u prekawzjonijiet

It-trattament b'Poherdy jista' jaffettwa l-qalb. Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tingħata Poherdy:

- Jekk qatt kellek problemi fil-qalb (bħal insuffiċjenza tal-qalb, trattament għal taħbit tal-qalb irregolari serju, pressjoni għolja mhux ikkontrollata, attakk tal-qalb reċenti), se tiġi ċċekkjata l-funzjoni ta' qalbek qabel u waqt it-trattament b'pertuzumab u t-tabib tiegħek se jagħmel testijiet biex jiċċekkja jekk qalbek hux qed taħdem tajjeb.
- Jekk qatt kellek problemi fil-qalb waqt trattament preċedenti b'trastuzumab.
- Jekk qatt irċevejt medicina kimoterapewtika li tagħmel parti mill-klassi li tissejjaħ anthracyclines, eż. doxorubicin jew epirubicin – dawn il-medicini jistgħu jagħmlu ħsara lill-muskolu tal-qalb u jżidu r-riskju ta' problemi tal-qalb b'pertuzumab.

Jekk xi wieħed minn ta' fuq japplika għalik (jew jekk m'intix ċert), kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tingħata pertuzumab. Ara sezzjoni 4 "Effetti sekondarji serji" għal aktar dettalji dwar isinjali ta' problemi fil-qalb li għandek toqgħod attent għalihom.

Reazzjonijiet għall-infuzjoni

Jistgħu jseħhu reazzjonijiet għall-infuzjoni, reazzjonijiet allergiċi jew anafilattiċi (reazzjonijiet allergiċi aktar severi). It-tabib jew l-infermier tiegħek se jiċċekkjaw għall-effetti sekondarji waqt l-infuzjoni tiegħek u għal 30 sa 60 minuta wara. Jekk ikollok xi reazzjoni serja, it-tabib tiegħek jista' jwaqqaf it-trattament b'pertuzumab. Rari hafna, mietu pazjenti minhabba reazzjonijiet anafilattiċi waqt infuzjoni ta' pertuzumab. Ara sezzjoni 4 "Effetti sekondarji serji" għal aktar dettalji dwar reazzjonijiet għall-infuzjoni li għandek toqgħod attent għalihom waqt l-infuzjoni u wara.

Newtropsenja bid-deni (Numru baxx ta' ċelluli bojod tad-demem flimkien ma' deni)

Meta pertuzumab jingħata ma' trattamenti oħra għall-kanċer (trastuzumab u kimoterapija), in-numru ta' ċelluli bojod tad-demem jista' jonqos u jista' jitla' d-deni (temperatura għolja). Jekk għandek infjammazzjoni tal-apparat diġestiv (eż. uġiġħ fil-halq jew dijarea) tista' tkun aktar probabbli li tiżviluppa dan l-effett sekondarju.

Dijarea

Trattament b' pertuzumab jista' jikkawża dijarea severa. Pazjenti b'età ta' aktar minn 65 sena għandhom riskju ogħla ta' dijarea meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar minn 65 sena. Dijarea hija kundizzjoni fejn il-ġisem tiegħek jipproduċi aktar ippurgar maħlul minn normal. Jekk ikollok dijarea severa waqt li tkun qed tirċievi t-trattament tiegħek kontra l-kanċer, it-tabib jista' jibdix fuq trattament kontra d-dijarea u jista' jwaqqaf it-trattament tiegħek b'pertuzumab sakemm id-dijarea tkun ikkontrollata.

Użu fit-tfal u fl-adolessenti

Pertuzumab m'għandux jinghata lill-pazjenti b'età inqas minn 18-il sena peress li m'hemmx informazzjoni dwar kif jaħdem f'dan il-grupp ta' età.

Użu fl-anzjani

Pazjenti b'età ta' aktar minn 65 sena li huma ttrattati b'pertuzumab huma aktar probabbli li jkollhom effetti sekondarji bħal tnaqqis fl-aptit, tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor tad-dem, telf ta' piż, iħossuhom għajjenin, telf jew bidla fit-togħma, dgħufija, sensazzjonijiet ta' titrix tnemnim jew tingiż li fil-biċċa l-kbira jaffettwaw is-saqajn u r-riġlejn u dijarea, meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar minn 65 sena.

Mediċini oħra u Poherdy

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

Tqala u treddiġh

Qabel tibda t-trattament, għandek tgħid lit-tabib 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 jagħtuk parir dwar il-benefiċċji u r-riskji għalik u għat-tarbija tiegħek li tieħu pertuzumab waqt li inti tqila.

- Għid lit-tabib tiegħek minnufih, jekk toħroġ tqila waqt it-trattament b'pertuzumab jew matul is-6 xhur wara li twaqqaf it-trattament.
- Staqsi lit-tabib tiegħek dwar jekk tistax tredda' waqt jew wara t-trattament b'pertuzumab.

Pertuzumab jista' jagħmel ħsara lit-tarbija fil-guġ. Għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'pertuzumab u għal 6 xhur wara li twaqqaf it-trattament. Kellem lit-tabib tiegħek dwar l-aħjar kontraċezzjoni għalik.

Sewqan u tħaddim ta' magni

Pertuzumab jista' jkollu effett żgħir fuq il-ħila tiegħek li ssuq jew tħaddem magni. Madankollu, jekk ikollok xi sturdament, reazzjonijiet għall-infużjoni, reazzjonijiet allergiċi jew anafilattiċi, stenna sakemm dawn jgħaddu qabel issuq jew tħaddem magni.

Poherdy fih sodium

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

Madankollu, qabel ma tinghata Poherdy, dan jiġi dilwit f'soluzzjoni għall-infużjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride. Kellem lit-tabib tiegħek jekk qiegħed fuq dieta b'ammont baxx ta' melħ.

Poherdy fih sorbitol

Sorbitol huwa sors ta' fructose. Jekk inti għandek intolleranza ereditarja għall-fructose (*hereditary fructose intolerance* - HFI), disturb ġenetiku rari, inti m'għandekx tinghata din il-mediċina. Pazjenti b'HFI ma jistgħux ikissru l-fructose, li jista' jikkawża effetti sekondarji serji.

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek qabel ma tinghata din il-mediċina jekk inti għandek HFI.

Poherdy fih polysorbate

Poherdy fih 0.2 mg ta' polysorbate 20 li huwa ekwivalenti għal 2.8 mg f'kull kunjett. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allergiji magħrufa.

3. Kif għandek tingħata Poherdy

Meta tingħata din il-medicina

Poherdy se jingħatalek minn tabib jew infermier fi sptar jew klinika.

- Jingħata permezz ta' dripp fil-vina (infużjoni fil-vini) darba kull tliet ġimgħat.
- L-ammont ta' medicina li tingħata u kemm iddum l-infużjoni huma differenti għall-ewwel doża u għal doži sussegwenti.
- In-numru ta' infużjonijiet li se tingħata jiddependi fuq kif tirrispondi għat-trattament u jekk tkunx qed tirċievi trattament qabel jew wara l-operazzjoni (terapija neoagġuvanti jew agġuvanti) jew għall-marda li tkun infirxet.
- Pertuzumab jingħata flimkien ma' trattamenti oħra kontra l-kanċer (trastuzumab u kimoterapija).

Għall-ewwel infużjoni:

- Se tingħata 840 mg ta' pertuzumab fuq perijodu ta' 60 minuta. It-tabib jew l-infermier tiegħek se jiċċekkjaw għal effetti sekondarji waqt l-infużjoni tiegħek u għal 60 minuta wara.
- Se tingħata wkoll trastuzumab u kimoterapija.

Għall-infużjonijiet sussegwenti kollha, jekk l-ewwel infużjoni kienet ittollerata tajjeb:

- Se tingħata 420 mg ta' pertuzumab fuq perijodu ta' 30 sa 60 minuta. It-tabib jew l-infermier tiegħek se jiċċekkjaw għal effetti sekondarji waqt l-infużjoni tiegħek u għal 30 sa 60 minuta wara.
- Se tingħata wkoll trastuzumab u kimoterapija.

Għal aktar informazzjoni dwar id-dożaġġ ta' trastuzumab u l-kimoterapija (li jistgħu jikkawżaw effetti sekondarji ukoll), jekk jogħġbok irreferi għall-fuljett ta' tagħrif ta' dawn il-prodotti. Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar dawn il-medicini, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

Jekk tinsa tiegħu Poherdy

Jekk tinsa jew tifle l-appuntament tiegħek biex tirċievi pertuzumab aghmel appuntament ieħor malajr kemm jista' jkun. Jekk għaddew 6 ġimgħat jew aktar mill-aħħar vista tiegħek se tingħatalek doża oġġla ta' pertuzumab ta' 840 mg.

Jekk tieqaf tiegħu Poherdy

Tiqafx tiegħu din il-medicina qabel ma l-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek. Huwa importanti li tingħata l-infużjonijiet kollha li ġew irrakkomandati lilek.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Effetti sekondarji serji

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk tinnotta xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

- Dijarea severa hafna jew persistenti (7 episodji ta' ippurjar kuljum jew aktar).
- Tnaqqis fin-numru jew ammont baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm (muri f' test tad-demmm), flimkien ma' deni jew mingħajru, li jista' jżid ir-riskju ta' infezzjoni.
- Reazzjonijiet għall-infużjoni b'sintomi li jistgħu jkunu ħfief jew aktar severi jistgħu jinkludu li thossok imdardar (tqalligh), deni, tkexkix ta' bard, thossok għajjen, uġigh ta' ras, telf ta' aptit, uġigh fil-ġogi u fil-muskoli, u fwawar ta' sħana.
- Reazzjonijiet allergiċi u anafilattiċi (reazzjonijiet allergiċi aktar severi) b'sintomi li jistgħu jinkludu nefha fil-wieċ u l-grizmejn, flimkien ma' diffikultà biex tieħu nifs. Rari hafna, mietu pazjenti minħabba reazzjonijiet anafilattiċi waqt infużjoni ta' pertuzumab.
- Problemi fil-qalb (insuffiċjenza tal-qalb) b'sintomi li jistgħu jinkludu sogħla, qtugh ta' nifs u nefha (żamma ta' fluwidu) fir-riglejn jew fid-dirgħajn.
- Sindrome ta' lisi tat-tumur (kondizzjoni li tista' sseħħ meta ċ-ċelluli tal-kanċer imutu malajr, li tikkawża bidliet fil-livelli ta' minerali u metaboliti murija f' test tad-demmm). Is-sintomi jistgħu jinkludu problemi fil-kliewi (dgħufija, qtugh ta' nifs, għeja u konfużjoni), problemi fil-qalb (tferfir tal-qalb b'taħbit tal-qalb aktar mgħaġġel jew aktar bil-mod), aċċessjonijiet, rimettar jew dijarea u tingiż fil-ħalq, fl-idejn jew fis-saqajn

Għid tabib jew infermier minnufih jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji elenkati fuq.

Effetti sekondarji ohra jinkludu:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10):

- Dijarea
- Telf ta' xagħar
- Dardir jew rimettar
- Thossok għajjen
- Raxx
- Infjammazzjoni tal-apparat diġestiv tiegħek (eż. uġigh fil-ħalq)
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor tad-demmm – muri f' test tad-demmm
- Uġigh fil-ġogi jew fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli
- Stitikezza
- Tnaqqis fl-aptit
- Telf jew bidla fit-togħma
- Deni
- Għekiesi jew partijiet ohra tal-ġisem minfuħin minħabba li l-ġisem tiegħek iżzomm wisq ilma
- Ma tkunx tista' torqod
- Fwawar ta' sħana
- Sensazzjonijiet ta' dgħufija, titrix, tnefnim jew tingiż li jaffettwaw l-aktar is-saqajn u r-riglejn
- Fsada mill-immieher
- Sogħla
- Ħruq ta' stonku
- Ġilda xotta, bil-ħakk jew tixbah l-akne
- Problemi fid-dwiefer
- Uġigh fil-grizmejn, imnieher aħmar, juġġha jew iqattar, sintomi jixbħu lill-influenza u deni
- Żieda fil-produzzjoni tad-dmugh
- Deni assoċjat ma' livelli baxxi b'mod perikoluż ta' tip ta' ċelluli bojod tad-demmm (newtrofili)
- Uġigh fil-ġisem, fid-dirgħajn, fir-riglejn u fiż-żaqq
- Qtugh ta' nifs
- Thossok sturdut

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10):

- Sensazzjoni ta' titrix, tingiż jew tnefnim fis-saqajn jew fl-idejn; uġigh qawwi jixbah daqqiet ta' sikkina, itektek, b'sensazzjoni ta' ffriżar jew ta' ħruq; sensazzjoni ta' wġigh minn xi ħaġa li m'għandhiex tkun ta' wġigh bħal mess ħafif; tnaqqis fil-kapaċità li thoss bidliet fis-sħana jew fil-kesħa; telf ta' bilanċ jew ta' koordinazzjoni

- Infjammazzjoni taht id-difer fejn jiltaqa' id-difer mal-ġilda
- Infezzjoni fil-widnejn, fl-immieher jew fil-gerżuma
- Kondizzjoni fejn il-ventriklju tax-xellug tal-qalb ikun funzjonalment indebolit bis-sintomi jew mingħajr sintomi

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

- Sintomi fis-sider bħal soġħla xotta jew qtuġħ ta' nifs (sinjali possibbli ta' marda tal-interstizju tal-pulmun, kondizzjoni ta' ħsara lit-tessuti madwar il-boroż tal-arja fil-pulmun)
- Fluwidu madwar il-pulmun li jikkawża diffikultà biex tieħu n-nifs

Jekk ikollok xi wieħed mis-sintomi ta' fuq wara li jkun twaqqaf it-trattament b'pertuzumab, għandek tkellem lit-tabib tiegħek immedjatament u tinfirmah jew tinfirmaha li kont ġejt trattat b'pertuzumab.

Xi wħud mill-effetti sekondarji li jkollok jistgħu jkunu kkawżati mill-kanċer tas-sider tiegħek. Jekk tingħata pertuzumab ma' trastuzumab u kimoterapija fl-itess waqt, xi effetti sekondarji jistgħu wkoll ikunu kkawżati minn dawn il-mediċini oħra.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mħuwix 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-mediċina.

5. Kif taħżen Poherdy

Poherdy se jiġi maħżun minn professjonisti fil-qasam mediku fi sptar jew klinika. Id-dettalji tal-ħażna huma kif ġej:

- Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna ta' barra 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.
- Tużax din il-mediċina jekk tinnota xi frak fil-likwidu jew ikollha kulur mhux tas-soltu (jekk jogħġbok ara sezzjoni 6).
- Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Poherdy

- Is-sustanza attiva hi pertuzumab. Kull kunjett fih total ta' 420 mg pertuzumab f'koncentrazzjoni ta' 30 mg/ml.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, sorbitol (E420, ara sezzjoni 2 "Poherdy fih sorbitol"), polysorbate 20 (E432, ara sezzjoni 2 "Poherdy fih polysorbate") u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Poherdy u l-kontenut tal-pakkett

Poherdy huwa konċentrat ta' soluzzjoni għall-infużjoni. Huwa likwidu ċar sa kemxejn ikaṅgi, bla kulur sa isfar ċar. Huwa disponibbli f'kunjett tal-ħgieg li fih 14-il ml ta' konċentrat. Kull pakkett fih kunjett wiehed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Il-Pajjiżi l-Baxxi

II-Manifattur

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
The Netherlands

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad- Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

N.V. Organon
Τηλ: +30-216 6008607

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'.

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