

ANNES 1

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Perjeta 420 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kunnett wieħed ta' 14 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) permeżż ta' teknoloġija tat-tfassil tad-DNA.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Likwidu ċar sa kemmxejn ikaŋgi, bla kulur sa isfar ċar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kanċer Bikri tas-Sider

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

- kura neoadjuvant ta' pazjenti adulti b'kanċer tas-sider pożittiv għal HER2, avanzat lokalment, infjammatorju, jew ta' stadju bikri li għandu riskju għoli ta' rikorrenza (ara sezzjoni 5.1).
- kura *adjuvant* ta' pazjenti adulti b'kanċer bikri tas-sider pożittiv għal HER2 li għandhom riskju għoli ta' okkorrenza mill-ġdid (ara sezzjoni 5.1)

Kanċer Metastatiku tas-Sider

Perjeta huwa indikat għall-użu flimkien ma' trastuzumab u docetaxel f'pazjenti adulti b'kanċer tas-sider li ma jistax jitneħħa, 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 jingħata

Perjeta għandha tinbeda biss taħt is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fl-għoti ta' sustanzi kontra l-kanċer. Perjeta għandu jingħata minn professjonist fil-qasam mediku mħejji biex jimmaniġġja anafilassi u f'ambjent fejn hemm disponibbli b'mod immedjat faċilitajiet sħaħ ta' risuxxittazzjoni.

Požoloġija

Pazjenti kkurati b'Perjeta 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 riproduċibbli, l-ittejtjar għandu jsir f'laboratorju speċjalizzat, li jista' jiżgura validazzjoni tal-proċeduri tal-ittejtjar. Għal struzzjonijiet sħaħ dwar l-eżekuzzjoni u l-interpretazzjoni tal-analiżi jekk jogħġbok irreferi għall-fuljetti fil-pakkett ta' analiżi validati għall-ittejtjar ta' HER2.

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

Perjeta u trastuzumab għandhom jingħataw sekwenzjalment u ma jistgħux jiġu mhallta fl-istess borża tal-infużjoni. Perjeta u trastuzumab jistgħu jingħataw fi kwalunkwe ordni. Meta mogħti ma' Perjeta rakkomandazzjoni hija li tiġi segwita skeda ta' 3 ġimgħat għal trastuzumab mogħti bhala:

- infużjoni IV b'doża għolja tal-bidu (*initial loading dose*) ta' trastuzumab 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 taħt il-ġilda ta' trastuzumab permezz ta' injezzjoni (600 mg) kull 3 ġimgħat irrispettivament mill-piż tal-ġisem tal-pazjent.

F'pazjenti li jirċievu taxane, Perjeta u trastuzumab għandhom jingħataw qabel taxane.

Meta jingħata ma' Perjeta, 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' jingħata b'doża ta' 100 mg/m² fuq skeda ta' 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 jingħata ma' Perjeta f'ambjent *adjuvant*, 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, Perjeta u trastuzumab għandhom jingħataw wara t-tlestija tal-kors sħiħ ta' anthracycline (ara sezzjoni 4.4).

Kanċer Metastatiku tas-Sider

Perjeta għandu jingħata flimkien ma' trastuzumab u docetaxel. It-trattament b'Perjeta u trastuzumab jista' jkompli anke jekk it-trattament b'docetaxel jitwaqqaf.

Kanċer Bikri tas-Sider

F'ambjent *neoadjuvant*, Perjeta għandu jingħata għal 3 sa 6 ċikli flimkien ma' trastuzumab u kimoterapija, bhala parti minn kors ta' kura komplut għall-kanċer bikri tas-sider (ara sezzjoni 5.1).

F'ambjent *adjuvant*, Perjeta 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) bhala 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. Perjeta 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 taħt.

Tabella 1 Rakkomandazzjonijiet dwar dozi ttardjati jew maqbuza

Żmien bejn żewġ infużjonijiet sekwenzjali	Perjeta	trastuzumab	
		IV	SC
< 6 ġimgħat	Id-doża ta' 420 mg ta' pertuzumab għandha tingħata malajr kemm jista' jkun. Tistenniex sad-doża ppjanata li jmiss. Wara dan, erġa' lura għall-iskeda ppjanata oriġinali.	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 oriġinali.	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 pertuzumab għandha terġa' tingħata bhala 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 Perjeta 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 l-kura matul perijodi ta' majelosoppressjoni riversibbli indotti minn kimoterapija iżda matul dan iż-żmien huma għandhom jiġu ssorveljati b'attenzjoni għall-komplikazzjonijiet ta' newtrogenija. Għal tibdil fid-doża ta' docetaxel u ta' kimoterapija oħra, ara l-SmPC rilevanti.

Jekk titwaqqaf il-kura b'trastuzumab, għandha titwaqqaf il-kura b'Perjeta.

Disfunzjoni tal-ventriklju tax-xellug

Perjeta u trastuzumab għandhom jitwaqqfu għal mill-inqas 3 ġimgħat għal kwalunkwe sinjali u sintomu li jissuġġerixxu insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (Perjeta 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' ≥ 50%. Perjeta u trastuzumab m'għandhomx jingħataw għal mill-inqas 3 ġimgħat għal:

- tnaqqis fl-LVEF għal inqas minn 40%.
- LVEF ta' 40%-45% assoċjat ma' tnaqqis ta' > 10% punti taħt il-valur ta' qabel il-kura.

Perjeta u trastuzumab jistgħu jerġġu jinbdew jekk l-LVEF ikun irkupra għal > 45%, jew għal 40-45% assoċjat ma' differenza ta' < 10% punti taħt il-valuri ta' qabel il-kura.

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). Perjeta 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 il-kura.

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

Pazjenti anzjani

Ma kienu osservati l-ebda differenzi globali fl-effikaċja ta' Perjeta f'pazjenti b'età ta' ≥ 65 u < 65 sena. M'hemmx bżonn 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' Perjeta f'pazjenti anzjani.

Pazjenti b'indeboliment renali

M'hemmx bżonn ta' aġġustamenti fid-doża ta' Perjeta f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif 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).

Pazjenti b'indeboliment epatiku

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

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

Għad-doża tal-bidu, il-perijodu ta' infużjoni rakkomandat huwa ta' 60 minuta. Jekk l-ewwel infużjoni tkun ittollerata tajjeb, infużjonijiet sussegwenti jistgħu jingħataw fuq perijodu 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 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 għal pertuzumab, jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traccabilità

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

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

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

Perjeta ma ġiex studjat f'pazjenti b': valur ta' LVEF ta' qabel il-kura 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 kura jew esponiment kumulattiv minn qabel għal anthracycline għal > 360 mg/m² ta' doxorubicin jew l-ekwivalenti tiegħu.

Evalwa LVEF qabel il-bidu ta' Perjeta u f'intervalli regolari waqt il-kura b'Perjeta (eż. darba waqt trattament *neoadjuvant* u kull 12-il ġimgħa f'ambjent *adjuvant* jew metastatiku) sabiex jiġi żgurat li l-LVEF huwa fil-limitu tan-normal. Jekk l-LVEF jonqos kif indikat fis-sezzjoni 4.2 u ma jitjiebx, jew ikompli jonqos fl-evalwazzjoni sussegwenti, twaqqif ta' Perjeta 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 bilanċjat kontra l-ħtieġa medika tal-pazjent individwali qabel l-użu ta' Perjeta 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 oġġla b'użu ta' Perjeta flimkien ma' anthracyclines milli b'użu sekwenzjali.

L-użu sekwenzjali ta' Perjeta (flimkien ma' trastuzumab u taxane) ġie evalwat wara l-komponent ta' epirubicin jew doxorubicin ta' hafna korsijiet ibbażati fuq anthracycline fl-istudji APHINITY u BERENICE. Madankollu, hija disponibbli biss *data* limitata dwar is-sigurtà dwar l-użu ta' Perjeta flimkien ma' anthracycline. Fl-istudju TRYPHAENA, Perjeta ngħata flimkien ma' epirubicin, bħala 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 irċievew dożi 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'Partjeta mogħti b'mod sekwenzjali (wara kimoterapija FEC).

Reazzjonijiet għall-infuzjoni

Perjeta kien assoċjat ma' reazzjonijiet għall-infuzjoni, 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' Perjeta hija rrakkomandata. Jekk isseħħ reazzjoni għall-infużjoni sinifikanti, l-infużjoni għandha tingħata aktar bil-mod jew titwaqqaf u għandhom jingħataw terapiji mediċi xierqa. Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati u mmonitorjati bir-reqqa sakemm is-sinjali u s-sintomi jgħaddu għal kollox. Għandu jiġi kkunsidrat twaqqif permanenti

f'pazjenti b'reazzjonijiet għall-infuzjoni severi. Din il-valutazzjoni klinika għandha tkun ibbażata fuq is-severità tar-reazzjoni ta' qabel u r-rispons għall-kura mogħtija għar-reazzjoni avversa (ara sezzjoni 4.2).

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva/anafilassi

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

Newtropenija bid-deni

Pazjenti kkurati b'Perjeta, trastuzumab u docetaxel huma f'riskju akbar ta' newtropenija bid-deni meta mqabbla ma' pazjenti kkurati bil-placebo, trastuzumab u docetaxel, speċjalment matul l-ewwel 3 ċikli ta' kura (ara sezzjoni 4.8). Fil-prova CLEOPATRA f'kanċer metastatiku tas-sider, l-inqas għadd ta' newtrofili kien simili f'pazjenti kkurati b'Perjeta u f'dawk ikkurati bil-placebo. L-inċidenza oġhla ta' newtropenija bid-deni f'pazjenti kkurati b'Perjeta kienet assoċjata mal-inċidenza oġhla ta' mukożite u dijarea f'dawn il-pazjenti. Għandha tiġi kkunsidrata kura sintomatika għal mukożite u dijarea. Ma kienu rrapportati l-ebda avvenimenti ta' newtropenija bid-deni wara l-waqfien ta' docetaxel.

Dijarea

Perjeta 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). Ittratta 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 tal-kura b'pertuzumab. Meta d-dijarea tkun ikkontrollata t-trattament b'pertuzumab jista' jerga' jinbeda mill-ġdid.

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 randomised, 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.

Hames 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 wieħed 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 Perjeta u għal 6 xhur wara l-aħħar doża ta' Perjeta.

Tqala

Hemm *data* limitata dwar l-użu ta' pertuzumab f' nisa tqal.

Studji f' annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3).

Perjeta mhux rakkomandat waqt it-tqala u f' nisa li jistgħu joħorgu tqal li mhumiex jużawkontraċettivi.

Treddiġh

Peress li IgG uman jitneħħa fil-halib uman u l-potenzjal ta' assorbiment u ħsara lit-tarbija mhux magħruf, għandha tittieħed deċiżjoni jekk twaqqafx it-treddiġh jew twaqqafx it-trattament, wara li jigi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddiġh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija ta' Perjeta għall-mara (ara sezzjoni 5.2).

Fertilità

Ma sarux studji speċifiċi dwar il-fertilità fuq l-annimali biex jigi evalwat l-effett ta' pertuzumab. Fi studji dwar l-effett tossiku minn dozi ripetuti f' xadini cynomolgus, ma setgħux jintlaħqu konklużjonijiet 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, Perjeta għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Jista' jsehħ sturdament waqt it-trattament b' Perjeta (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' Perjeta giet evalwata f' iktar minn 6,000 pazjent fi provi ta' Fażi I, II u III f' pazjenti b' diversi tumuri malinni u li kienu kkurati primarjament b' Perjeta flimkien ma' sustanzi antineoplastiċi oħra. Dawn l-istudji inkludew il-provi piviali CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417), TRYPHAENA (n=225), u APHINITY (n=4804) [miġbura f' Tabella 2]. Is-sigurtà ta' Perjeta 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 Perjeta ngħatax bhala monoterapija jew flimkien ma' sustanzi anti-neoplastiċi.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f' tabella

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

- CLEOPATRA, fejn Perjeta ngħata flimkien ma' docetaxel u trastuzumab lill-pazjenti b' kanċer metastatiku tas-sider (n=453)
- NEOSPHERE (n=309) u TRYPHAENA (n=218), fejn Perjeta neoadjuvant ingħata flimkien ma' trastuzumab u kimoterapija lill-pazjenti b' kanċer avanzat lokament, infjammatorju, jew kanċer bikri tas-sider.
- APHINITY, fejn Perjeta *adjuvant* 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 Perjeta ntuża flimkien ma' trastuzumab u kimoterapija, huwa diffiċli biex wiehed ikun ċert dwar ir-relazzjoni kawżali ta' avveniment avvers għall-prodott mediċinali partikolari.

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

Komuni hafna ($\geq 1/10$)

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 hafna ($< 1/10,000$)

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

F'kull sezzjoni ta' frekwenza u SOC, l-ADRs huma mnizzla skont is-serjeta taghhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

L-aktar ADRs komuni ($\geq 30\%$) minn din id-*data* migbura kienu dijarea, alopecja, 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 kkurati b'Perjeta fi provi klinici^, u fl-ambjent ta' wara t-Tqeghid fis-suq††

Sistema tal-klassifika tal-organi	<i>Komuni Hafna</i>	<i>Komuni</i>	<i>Mhux Komuni</i>	<i>Rari</i>
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Nazofaringite	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 immuni	Reazzjoni għall-infuzjoni ^{oo} , *	Sensittività eċċessiva ^o , * Sensittività eċċessiva għall-medicina ^o , *	Reazzjoni anafilattika ^o , *	Sindrome ta' rilaxx ta' citokina ^{oo}
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Tnaqqis fl-aptit			Sindrome ta' lisi tat-tumur†
Disturbi psikjatriċi	Insomnija			
Disturbi fis-sistema nervuza	Newropatija periferali Ugigh ta' ras Disgewsja Newropatija periferali tas-sensi Sturdament Parastezija			
Disturbi fl-għajnejn	Zieda fid-dmugh			
Disturbi fil-qalb		Disfunzjoni tal-ventriklu tax-xellug**	Insufficjenza tal-qalb kongestiva**	
Disturbi vaskulari	Fawra ta' shana			
Disturbi respiratorji, toraciċi u medjastinali	Soghla Epistassi Qtugh ta' nifs		Marda tal-interstizzju tal-pulmun Effuzjoni fil-plewra	

Sistema tal-klassifika tal-organi	<i>Komuni Hafna</i>	<i>Komuni</i>	<i>Mhux Komuni</i>	<i>Rari</i>
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea Rimettar Stomatite Tqalligh Stitikezza Dispepsja Ugħigh addominali			
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Alopeċja Raxx Disturb fid-dwiefer Ħakk Ġilda xotta			
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Mijaġġja Artraġġja Ugħigh fl-estrematijiet			
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Infjammazzjoni tal-mukuża Edima periferali Deni Għeja Astinja	Sirdat Ugħigh Edima		

^ Tabella 2 turi *data* miġbura mill-perjodu kollu tal-kura f'CLEOPATRA (data meta waqfet tingabar id-*data* 11 ta' Frar 2014; numru medjan ta' ċikli ta' Perjeta kien ta' 24); u mill-perjodu ta' kura *neoadjuvant* f'NEOSPHERE (numru medjan ta' ċikli ta' Perjeta kien ta' 4, tul il-gruppi ta' kura kollha) u TRYPHAENA (numru medjan ta' ċikli ta' Perjeta kien ta' 3 - 6 tul il-gruppi ta' kura) u mill-perjodu ta' trattament ta' APHINITY (in-numru medjan ta' ċikli ta' Perjeta kien 18).

* Ġew irrappurtati ADRs b'riżultat fatali.

** Għall-perjodu kollu tal-kura tul 1-4 studji. L-inċidenza ta' disfunzjoni tal-ventriklju tax-xellug u insuffiċjenza tal-qalb kongestiva tirrifletti t-Termini Ppreferuti MedDRA rrappurtati 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 il-kura tal-istudju kienet oġhla fil-grupp ikkurat bil-plaċebo milli fil-grupp ikkurat b'Perjeta (8.6% u 6.6%, rispettivament). L-inċidenza ta' LVD sintomatika kienet ukoll aktar baxxa fil-grupp ikkurat b'Perjeta (1.8% fil-grupp ikkurat bi plaċebo vs. 1.5% fil-grupp ikkurat b'Perjeta) (ara sezzjoni 4.4).

Fil-prova *neoadjuvant* NEOSPHERE, fejn il-pazjenti rċevew 4 ċikli ta' Perjeta bhala kura *neoadjuvant*, l-inċidenza ta' LVD (matul il-perjodu kollu tal-kura) kienet oġhla fil-grupp ikkurat b'Perjeta, trastuzumab u docetaxel (7.5%) meta mqabbel mal-grupp ikkurat bi trastuzumab u docetaxel (1.9%). Kien hemm każ wiehed ta' LVD sintomatika fil-grupp ikkurat b'Perjeta u trastuzumab.

Fil-prova *neoadjuvant* TRYPHAENA, l-inċidenza ta' LVD (matul il-perijodu kollu tal-kura) kienet ta' 8.3% fil-grupp ikkurat b'Perjeta flimkien ma' trastuzumab u FEC (5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide) segwit minn Perjeta flimkien ma' trastuzumab u docetaxel; 9.3% fil-grupp ikkurat b'Perjeta flimkien ma' trastuzumab u docetaxel wara FEC; u 6.6% fil-grupp ikkurat b'Perjeta flimkien ma' TCH (docetaxel, carboplatin u trastuzumab). L-inċidenza ta' LVD sintomatika (insuffiċjenza kongestiva tal-qalb) kienet ta' 1.3% fil-grupp ikkurat b'Perjeta flimkien ma' trastuzumab u docetaxel wara FEC (dan jeskludi pazjenta li kellha LVD sintomatika waqt kura b'FEC qabel ma rċiviet Perjeta flimkien ma' trastuzumab u docetaxel) u wkoll 1.3% fil-grupp ikkurat b'Perjeta flimkien ma' TCH. L-ebda pazjent fil-grupp ikkurat b'Perjeta flimkien ma' trastuzumab u FEC segwit minn Perjeta flimkien ma' trastuzumab u docetaxel ma kellu LVD sintomatika.

Fil-perjodu *neoadjuvant* 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 Perjeta flimkien ma' trastuzumab u paclitaxel u l-ebda pazjent (0%) ma kellu LVD sintomatika fil-grupp ittrattat b'FEC segwit minn Perjeta 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 Perjeta flimkien ma' trastuzumab u paclitaxel u ta' 3.5% fil-grupp ittrattat b'FEC segwit minn Perjeta 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% mil-linja bażi u għal <50% kienet <1% (0.8% tal-pazjenti ttrattati b'Perjeta vs 0.4% tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo). Mill-pazjenti li kellhom insuffiċjenza sintomatika tal-qalb, 62.5% tal-pazjenti ttrattati b'Perjeta 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% mil-linja bażi u għal <50% kien irrappurtat fi 2.7% tal-pazjenti ttrattati b'Perjeta u fi 2.9% tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo, li minnhom 84.4% tal-pazjenti ttrattati b'Perjeta 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 jsehh waqt l-infużjoni jew fil-jum tal-infużjoni. Fil-prova piviali CLEOPATRA, id-doża inizjali ta' Perjeta ngħatat gurnata qabel trastuzumab u docetaxel biex tippermetti l-eżami ta' reazzjonijiet assoċjati ma Perjeta. Fl-ewwel jum meta ngħata biss Perjeta, il-frekwenza globali ta' reazzjonijiet għall-infużjoni kienet ta' 9.8% fil-grupp ikkurat bil-plaċebo u ta' 13.2% fil-grupp ikkurat b'Perjeta, bil-maġġoranza tar-reazzjonijiet għall-infużjoni jkunu hfief jew moderati. Ir-reazzjonijiet għall-infużjoni l-aktar komuni ($\geq 1.0\%$) fil-grupp ikkurat b'Perjeta kienu deni, sirdat, għeja, ugiġh 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 ikkurat b'Perjeta ($\geq 1.0\%$) kienu għeja, diġewżja, sensitività eċċessiva għall-mediċina, mijalġja u rimettar (ara sezzjoni 4.4).

Fil-provi *neoadjuvant* u *adjuvant*, Perjeta ngħata fl-istess gurnata bħall-mediċini ta' kura tal-istudju l-oħra fiċ-ċikli kollha. Reazzjonijiet għall-infużjoni sehħew fi 18.6% - 25.0% tal-pazjenti fl-ewwel jum ta' għoti ta' Perjeta (flimkien ma' trastuzumab u kimoterapija). It-tip u s-severità tal-avvenimenti kienu konsistenti ma' dawk osservati f'CLEOPATRA fiċ-ċikli meta Perjeta ngħata fl-istess jum bħal 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 tal-kura kienet ta' 9.3% fil-grupp ikkurat bil-plaċebo u ta' 11.3% fil-grupp ikkurat b'Perjeta, li minnhom 2.5% u 2.0% kienu ta' NCI-CTCAE Grad 3-4, rispettivament. B'mod ġenerali, 2 pazjenti fil-grupp ikkurat bil-plaċebo u 4 pazjenti fil-grupp ikkurat b'Perjeta kellhom avvenimenti deskritti bħala anafilassi mill-investigatur (ara sezzjoni 4.4).

B'mod ġenerali, il-maġġoranza tar-reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva kienu hfief jew moderati fis-severità u għaddew meta kkurati. Ibbażat fuq modifiki magħmula lill-kura taht studju, il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet kienu stmati bħala sekondarji għall-infużjonijiet ta' docetaxel.

Fil-provi *neoadjuvant* u *adjuvant*, avvenimenti ta' sensitività eċċessiva/anafilassi kienu konsistenti ma' dawk osservati f'CLEOPATRA. F'NEOSPHERE, żewġ pazjenti fil-grupp ikkurat b'Perjeta u docetaxel kellhom anafilassi. Kemm fil-prova TRYPHAENA kif ukoll f'APHINITY, il-frekwenza globali ta' sensitività eċċessiva/anafilassi kienet oġhla fil-grupp ikkurat b'Perjeta 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' kura kellhom mill-inqas avveniment lewkopeniku wiehed (63.0% tal-pazjenti fil-grupp ikkurat b'Perjeta u 58.3% tal-pazjenti fil-grupp ikkurat bil-plaċebo), li l-maġġoranza tagħhom kienu avvenimenti newtrogeniċi. Newtrogenija bid-deni seħħet fi 13.7% tal-pazjenti kkurati b'Perjeta u f'7.6% tal-pazjenti ikkurati bil-plaċebo. Fiż-żewġ gruppi ta' kura, 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' kura meta mqabbel ma' pazjenti ta' razze oħra u minn reġjuni ġeografiki oħra. Fost il-pazjenti Asjatiċi, l-inċidenza ta' newtrogenija bid-deni kienet ogħla fil-grupp ikkurat b'Perjeta (25.8%) meta mqabbel mal-grupp ikkurat bil-plaċebo (11.3%).

Fil-prova NEOSPHERE, 8.4% tal-pazjenti kkurati b'Perjeta, trastuzumab u docetaxel *neoadjuvant* kellhom newtrogenija bid-deni meta mqabbel ma' 7.5% tal-pazjenti kkurati b'trastuzumab u docetaxel. Fil-prova TRYPHAENA, newtrogenija bid-deni seħħet fi 17.1% tal-pazjenti kkurati b'Perjeta + TCH *neoadjuvant*, u f'9.3% tal-pazjenti kkurati b'Perjeta, trastuzumab u docetaxel *neoadjuvant* wara FEC. Fi TRYPHAENA, l-inċidenza ta' newtrogenija bid-deni kienet ogħla f'pazjenti li rċevew sitt cikli ta' Perjeta meta mqabbel ma' pazjenti li rċevew tliet cikli ta' Perjeta, 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 *neoadjuvant*. F'NEOSPHERE, 8.3% tal-pazjenti Asjatiċi kkurati b'Perjeta, trastuzumab u docetaxel *neoadjuvant* kellhom newtrogenija bid-deni meta mqabbel ma' 4.0% tal-pazjenti Asjatiċi kkurati b'trastuzumab u docetaxel *neoadjuvant*.

Fil-prova APHINITY, newtrogenija bid-deni seħħet fi 12.1% tal-pazjenti ttrattati b'Perjeta 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 f'pazjenti Asjatiċi ttrattati b'Perjeta meta mqabbla ma' razze oħra (15.9% tal-pazjenti ttrattati b'Perjeta u 9.9% tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo).

Dijarea

Fil-prova pivali CLEOPATRA f'kanċer metastatiku tas-sider, dijarea seħħet f'68.4% tal-pazjenti kkurati b'Perjeta u f'48.7% tal-pazjenti kkurati bil-plaċebo. Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti kienu ta' severità ħafifa sa moderata u seħħew fl-ewwel ftit cikli ta' kura. L-inċidenza ta' dijarea ta' NCI-CTCAE Grad 3-4 kienet ta' 9.3% fil-pazjenti kkurati b'Perjeta kontra 5.1% fil-pazjenti kkurati bil-plaċebo. It-tul medjan tal-itwal episodju kien ta' 18-il ġurnata fil-pazjenti kkurati b'Perjeta u ta' 8 ijiem fil-pazjenti kkurati bil-plaċebo. Avvenimenti ta' dijarea irrispondew tajjeb għall-immaniġġar proattiv b'sustanzi kontra d-dijarea.

Fil-prova NEOSPHERE, dijarea seħħet f'45.8% tal-pazjenti kkurati b'Perjeta, trastuzumab u docetaxel *neoadjuvant* meta mqabbel ma' 33.6% tal-pazjenti kkurati b'trastuzumab u docetaxel. Fil-prova TRYPHAENA, dijarea seħħet f'72.3% tal-pazjenti kkurati b'Perjeta+TCH *neoadjuvant* u f'61.4% tal-pazjenti kkurati b'Perjeta, trastuzumab u docetaxel *neoadjuvant* 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'Perjeta (71.2%) meta mqabbel mal-grupp tal-plaċebo (45.2%). Dijarea ta' Grad ≥ 3 kienet irrappurtata f'9.8% tal-pazjenti fil-grupp ta' Perjeta 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' Perjeta 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' Perjeta vs. 9.2% tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo fil-perjodu ta' terapija mmirat wara l-kimoterapija).

Raxx

Fil-prova piviali CLEOPATRA f'kanċer metastatiku tas-sider, raxx seħħ f'51.7% tal-pazjenti kkurati b'Perjeta, meta mqabbel ma' 38.9% ta' pazjenti kkurati 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 kura topika jew orali għall-akne.

Fil-prova NEOSPHERE, raxx seħħ f'40.2% tal-pazjenti kkurati b'Perjeta, trastuzumab u docetaxel *neoadjuvant* meta mqabbel ma' 29.0% tal-pazjenti kkurati b'trastuzumab u docetaxel. Fil-prova TRYPHAENA, raxx seħħ f'36.8% tal-pazjenti kkurati b'Perjeta + TCH *neoadjuvant* u f'20.0% tal-pazjenti kkurati b'Perjeta, trastuzumab u docetaxel *neoadjuvant* wara FEC. L-inċidenza ta' raxx kienet oġhla f'pazjenti li rċewew sitt ċikli ta' Perjeta meta mqabbel ma' pazjenti li rċewew tliet ċikli ta' Perjeta, indipendenti mill-kimoterapija mogħtija.

Fil-prova APHINITY, l-avveniment avvers ta' raxx seħħ f'25.8% tal-pazjenti fil-grupp ta' Perjeta 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' kura (86.3% tal-pazjenti kkurati b'Perjeta u 86.6% tal-pazjenti kkurati 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 kkurati b'Perjeta, trastuzumab u docetaxel *neoadjuvant* meta mqabbel ma' 84.5% f'pazjenti kkurati 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 kkurati b'Perjeta + TCH *neoadjuvant* u 77.0% f'pazjenti kkurati b'Perjeta, trastuzumab u docetaxel *neoadjuvant* 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 ttrattati b'Perjeta, trastuzumab u kimoterapija meta mqabbla ma' 39.1% f'pazjenti ttrattati 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, disġewżja, 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 rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Id-doża massima ttollerata ta' Perjeta ma ġietx determinata. Fi provi kliniċi, doži waħdanin oġhla minn 25 mg/kg (1727 mg) ma ġewx ittestjati.

F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati mill-viċin għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi u għandha tinbada kura sintomatika xierqa.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

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-etero dimerizzazzjoni dipendenti mil-ligand ta' HER2 ma' membri oħra tal-familja HER, inkluż EGFR, HER3 u HER4. B'riżultat ta' dan, pertuzumab jinibixxi is-sinjalar intraċellulari mibdija mil-ligand permezz ta' żewġ rotot ta' sinjalar ewlenin, kinase tal-proteina attivat minn mitogen (MAP) u phosphoinositide 3-kinase (PI3K). Inibizzjoni ta' dawn ir-rotot ta' sinjalar jista' jirriżulta fi twaqqif tat-tkabbir taċ-ċelluli u apoptożi, rispettivament. Barra minn hekk, pertuzumab jikkawża ċitotossicità medjata miċ-ċellula dipendenti mill-antikorp (ADCC).

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

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' Perjeta f'kanċer tas-sider pożittiv għal HER2 hija sostnuta minn prova randomised ta' fażi III u prova ta' fażi II bi grupp wiehed dwar kanċer metastatiku tas-sider, żewġ provi *neoadjuvant* randomised ta' fażi II f'kanċer bikri tas-sider (waħda b'kontroll), prova *neoadjuvant* ta' fażi II mhux randomised, u prova randomised ta' fażi III f'ambjent *adjuvant*.

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

Perjeta flimkien ma' trastuzumab u docetaxel

CLEOPATRA (WO20698) hija prova klinika ta' fażi III b'aktar minn ċentru wiehed, randomised, double-blind u kkontrollata bil-plaċebo li twettqet fuq 808 pazjent b'kanċer tas-sider li ma jistax jitneħħa, 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' Perjeta fuq metastasi fil-moħħ. Hemm *data* limitata hafna disponibbli dwar pazjenti b'marda rikorrenti lokalment li ma tistax titneħħa. Il-pazjenti kienu randomised 1:1 biex jirċievu plaċebo + trastuzumab + docetaxel jew Perjeta + trastuzumab + docetaxel.

Perjeta u trastuzumab ingħataw bħala dozi standard fuq skeda ta' kull 3 ġimghat. Il-pazjenti kienu kkurati b'Perjeta u trastuzumab sal-progressjoni tal-marda, irtirar tal-kunsens jew tossicità li ma tistax tiġi mmaniġġata. Docetaxel ingħata bħala doża tal-bidu ta' infużjoni fil-vini ta' 75 mg/m² 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) kif evalwata minn faċilità ta' stima indipendenti (IRF) u definita bħala ż-żmien mid-*data* ta' meta kienu randomised sad-*data* ta' progressjoni tal-marda jew mewt (minn kwalunkwe kawża) jekk il-mewt sehħet fi żmien 18-il

gimgha 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 l-ħin sal-progressjoni tas-sintomi skont il-kwestjonarju FACT B dwar il-Kwalità tal-Ħajja.

Madwar nofs il-pazjenti f'kull grupp ta' kura kellhom marda pożittiva għar-riċettur tal-ormon (definita bħala pożittiva għar-riċettur tal-estrogen (ER - *oestrogen receptor*) u/jew pożittiva għar-riċettur tal-progesteron (PgR- *progesterone receptor*) u madwar nofs il-pazjenti f'kull grupp ta' kura kienu rċevew terapija awżiljarja jew *neoadjuvant* minn qabel. Il-biċċa l-kbira ta' dawn il-pazjenti kienu rċevew terapija ta' anthracycline minn qabel u 11% tal-pazjenti kollha kienu rċevew trastuzumab qabel. Total ta' 43% tal-pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' kura kienu rċevew radjuterapija. LVEF medjan tal-pazjenti fil-linja bazi 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 ikkurat b'Perjeta. 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	Plaċebo + trastuzumab + docetaxel n = 406	Perjeta + 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: 10.8% [4.2,17.5]	0.0011
Pazjenti li rrispondew***	233 (69.3%)	275 (80.2%)		
95% CI għal ORR	[64.1;74.2]	[75.6;84.3]		
Rispons komplut (CR)	14 (4.2%)	19 (5.5%)		
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		
Gimghat 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.

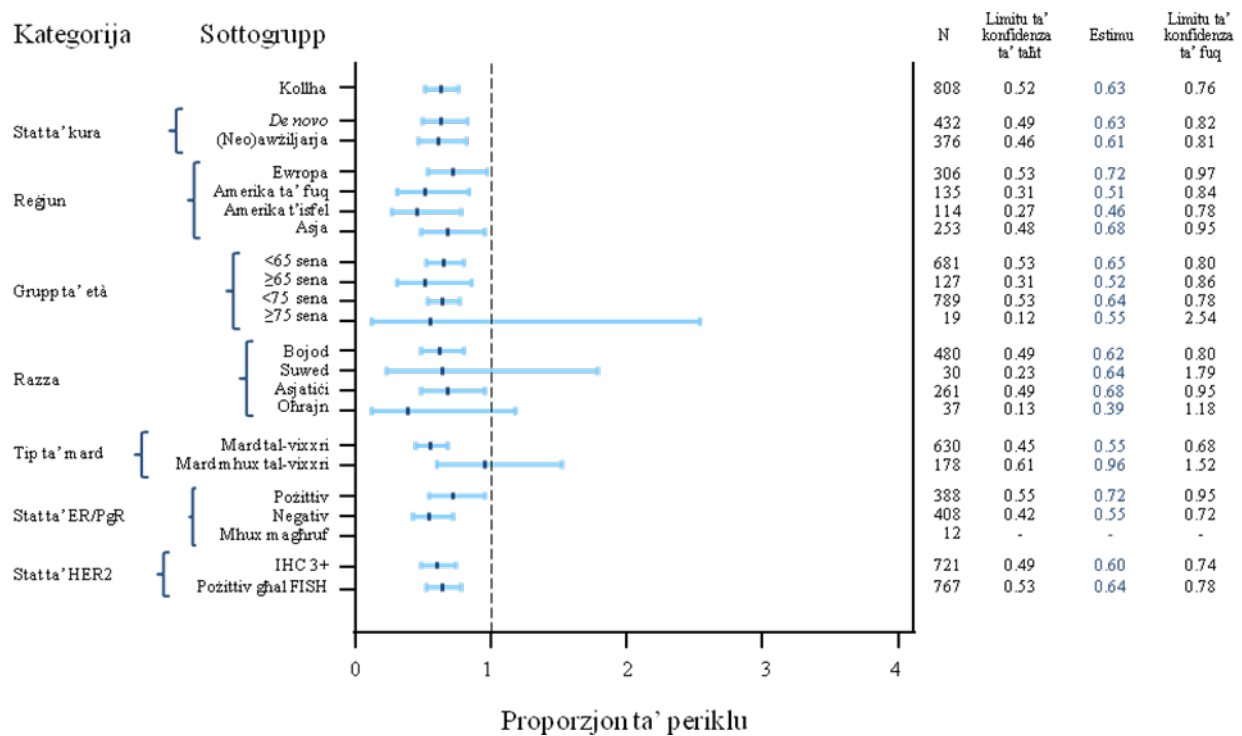
*** Pazjenti bl-aħjar rispons globali ta' CR jew PR ikkonfermat minn RECIST.

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

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

Riżultati konsistenti kienu osservati fost is-sottogruppi ta' pazjenti speċifikati minn qabel kollha inkluz is-sottogruppi bbażati fuq fatturi ta' stratifikazzjoni ta' reġjun ġeografiku u terapija awżiljarja/*neoadjuvant* minn 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 minn qabel li ma kinetx tinkludi trastuzumab (n = 288).

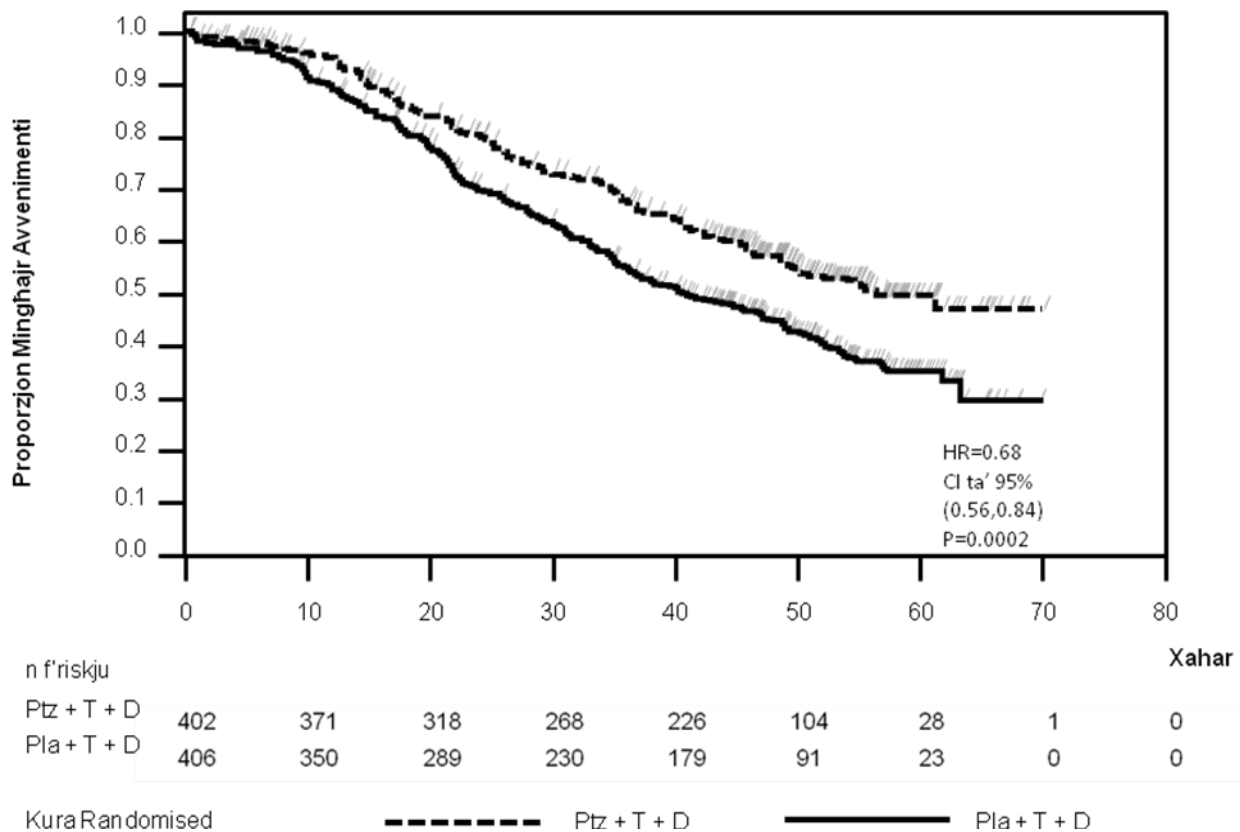
Figura 1 PFS evalwata minn IRF skont is-sotto grupp tal-pazjent



L-analizi finali ta' OS immexxija mill-avveniment twettqet meta 389 pazjent kienu mietu (221 fil-grupp ikkurat bil-plaċebo u 168 fil-grupp ikkurat b'Perjeta). Il-benefiċċju statistikament sinifikanti f'OS favur il-grupp ikkurat b'Perjeta, osservat qabel f'analizi interim ta' OS (imwettqa sena wara l-analizi primarja), inżamm (HR 0.68, p = 0.0002 test log-rank). Il-ħin medjan sal-mewt kien ta' 40.8 xhur fil-grupp ikkurat bil-plaċebo u 56.5 xhur fil-grupp ikkurat b'Perjeta (ara Tabella 3, Figura 2).

Analizi deskrittiva ta' OS li twettqet fi tmiem l-istudju meta kienu mietu 515-il pazjent (280 fil-grupp ittrattat bil-plaċebo u 235 fil-grupp ittrattat b'Perjeta) uriet li l-benefiċċju statistikament sinifikanti ta' OS favur il-grupp ittrattat b'Perjeta nżamm 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 ittrattat bil-plaċebo] kontra 57.1 xhur [il-grupp ittrattat b'Perjeta]). L-istimi tas-sopravivenza tal-punt ta' riferiment wara 8 snin kienu ta' 37% fil-grupp ittrattat b'Perjeta u ta' 23% fil-grupp ittrattat bil-plaċebo.

Figura 2 Kurva Kaplan-Meier ghas-Sopravivenza Globali Mmexxija mill-Avveniment



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

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

Informazzjoni addizzjonali ta' appoġġ mill-prova klinika

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

BO17929 kien studju ta' fażi II, mhux randomised f' pazjenti b' kanċer metastatiku tas-sider li t-tumuri tagħhom kienu avanzaw waqt kura b' trastuzumab.

Kura b' Perjeta u trastuzumab wasslet għal rata ta' rispons ta' 24.2%, b' 25.8% oħra tal-pazjenti kellhom stabbilizzazzjoni tal-marda li damet mill-inqas 6 xhur, li jindika li Perjeta huwa attiv wara progressjoni fuq trastuzumab.

Kanċer bikri tas-Sider

Trattament Neoadjuvant

Fl-ambjent *neoadjuvant*, kanċers tas-sider avanzati 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 metastasi fil-glandoli tal-limfa.

L-indikazzjoni fil-kura *neoadjuvant* 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 jstabbilixxux 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'aktar minn ċentru wiehed, multinazzjonali, randomised u kkontrollata b'Perjeta li twettaq fuq 417-il pazjenta femminili adulta b'kanċer tas-sider pożittiv għal HER2, li kien għadu kif ġie ddiġanostikat, bikri, infjammatorju jew lokalment avanzat (T2-4d; tumur primarju b'dijametru ta' > 2cm) li ma kinux irċewew terapija b'trastuzumab, kimoterapija jew radjoterapija minn qabel. Pazjenti b'metastasi, kanċer tas-sider bilaterali, fatturi ta' riskju kardijaċi klinikament importanti (ara sezzjoni 4.4) jew LVEF < 55% ma kinux inkluzi. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom inqas minn 65 sena.

Il-pazjenti kienu randomised biex jirċievu wiehed minn dawn il-korsijiet *neoadjuvant* għal 4 ċikli qabel il-kirurgija:

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

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

Perjeta ngħata 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 Perjeta 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 kawkażi (71%)) u l-pazjenti kollha kienu nisa. Globalment 7% tal-pazjenti kellhom kanċer tas-sider infjammatorju, 32% kellhom kanċer tas-sider avanzat lokalment u 61% kellhom kanċer tas-sider operabbli. Madwar nofs il-pazjenti f'kull grupp ta' kura kellhom marda pożittiva għar-riċettur tal-ormoni (definita bħala pożittiva għal ER u/jew pożittiva għal PgR).

Ir-riżultati tal-effikaċja huma pprezentati f'Tabella 4. Kien osservat titjib statistikament sinifikanti fir-rata ta' pCR (ypT0/is) f'pazjenti li rċewew Perjeta 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 disinn konsistenti ta' riżultati rrispettivament mid-definizzjoni tal-pCR. Id-differenza fir-rata ta' pCR hija meqjusa li x'aktarx titraduċi 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'Perjeta (Perjeta flimkien ma' trastuzumab u docetaxel imqabbel ma' patients 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 jittieħdu konkluzjonijiet konkreti iżda r-rata ta' pCR kienet ogħla f'pazjenti li rċewew Perjeta flimkien ma' trastuzumab u docetaxel.

TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA hija prova klinika ta' fażi II, b'aktar minn ċentru wieħed u randomised li twettqet fuq 225 pazjenta femminili adulta b'kanċer tas-sider pożittiv għal HER2 avanzat lokalment, operabbli jew infjammatorju (T2-4d; tumor primarju b'dijamtru ta' > 2cm) li ma kinux irċevew trastuzumab, kimoterapija jew radjoterapija minn qabel. Pazjenti b'metastasi, kanċer tas-sider bilaterali, fatturi ta' riskju kardijaċi klinikament importanti (ara sezzjoni 4.4) jew LVEF < 55% ma kinux inklużi. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom inqas minn 65 sena. Il-pazjenti kienu randomised biex jirċievu wieħed minn tliet korsijiet *neoadjuvant* qabel il-kirurgija kif ġej:

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

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

Perjeta ngħata 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 ikkurat b'Perjeta flimkien ma' TCH, docetaxel ingħata fil-vini b'doża ta' 75 mg/m² (ma kienet permessa l-ebda zieda) u carboplatin (AUC 6) ingħata fil-vini kull tliet ġimgħat. Wara l-kirurgija l-pazjenti kollha rċevew trastuzumab biex titkompla sena waħda ta' terapija.

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

Id-demografiċi kienu bbilanċjati tajjeb bejn il-gruppi (età medjana kienet ta' 49-50 sena, il-maġġoranza kienu Kawkażi [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' kura 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 fit-3 gruppi ta' kura kollha (ara Tabella 4). Kien osservat disinn konsistenti ta' riżultati rrispettivament 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 wieħed jasal għal konkluzjonijiet konkreti.

Tabella 4 NEOSPHERE (WO20697) u TRYPHAENA (BO22280): Deskrizzjoni fil-qosor tal-Effikaċja (Popolazzjoni b'Intenzjoni li tiġi Kkurata)

Parametru	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
	Trastuzumab +Docetaxel N=107	Perjeta+ Trastuzumab + Docetaxel N=107	Perjeta+ Trastuzumab N=107	Perjeta +Docetaxel N=96	Perjeta+ Trastuzumab+ FEC→ Perjeta+ Trastuzumab + Docetaxel N=73	FEC→ Perjeta+ Trastuzumab + Docetaxel N=75	Perjeta +TCH N=77
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 Perjeta+ Trastuzumab+ Docetaxel)	NA	NA	NA
Rata ta' pCR fis-sider u l-glandola tal-limfa (ypT0/is N0)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 N0n (%) [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 Klinikus 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. Kura ta' Perjeta+Trastuzumab+Docetaxel u Perjeta+Trastuzumab huma mqabbla ma' Trastuzumab+Docetaxel waqt li Perjeta+Docetaxel hija mqabbla ma' Perjeta+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'agġustament għall-multipliċità Simes.
5. Rispons kliniku jirrappreżenta pazjenti bl-ahjar rispons globali ta' CR jew PR matul il-perjodu *neoadjuvant* (fil-leżjoni primarja tas-sider)

BERENICE (WO29217)

BERENICE hija prova mhux randomised, open-label, multicentrika, multinazzjonali, ta' Fazi II li twettqet fuq 401 pazjent b'kanċer tas-sider pożittiv għal HER2, avanzat lokalment u infjammatorju jew b'kanċer tas-sider fi stadju bikri (b'tumuri primarji b'dijametru ta' > 2 cm jew marda pożittiva għall-glandoli).

L-istudju BERENICE inkluda żewġ gruppi paralleli ta' pazjenti. Pazjenti meqjusa adattati għal trattament *neoadjuvant* 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' Perjeta flimkien ma' trastuzumab u paclitaxel
- Grupp B - 4 ċikli ta' FEC segwiti minn 4 ċikli ta' Perjeta flimkien ma' trastuzumab u docetaxel.

Wara l-kirurgija l-pazjenti kollha rċevew Perjeta u trastuzumab fil-vini kull 3 ġimgħat biex titlesta sena wahda ta' terapija.

Il-punt finali primarju tal-prova BERENICE huwa s-sigurtà kardijaka fil-perjodu *neoadjuvant* 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 *neoadjuvant* (ara sezzjoni 4.4 u 4.8).

Trattament Adjuvant

Fl-ambjent adjuvant, 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 għall-glandoli limfatiċi jew negattiva għar-riċettur tal-ormon.

APHINITY (BO25126)

APHINITY hija prova ta' Fazi III, b'aktar minn ċentru wieħed, randomised, double blind, ikkontrollata bil-placebo li twettqet fuq 4804 pazjenti b'kanċer bikri tas-sider pożittiv għal HER2 li kellhom it-tumuri primarji tagħhom imneħħija permezz ta' kirurgija qabel randomisation. Il-pazjenti mbagħad ġew randomised biex jirċievu Perjeta jew placebo, flimkien ma' trastuzumab *adjuvant* u kimoterapija. L-investigaturi għażlu wieħed mill-korsijiet ta' kimoterapija bbażata fuq anthracycline jew mhux ibbażata fuq anthracycline li ġejjin 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

Perjeta 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 minn randomisation sal-ewwel okkorrenza ta' rikorrenza ta' kanċer tas-sider ipsilaterali lokali jew reġjonali invażiv, rikorrenza f'post ieħor, kanċer tas-sider kontralaterali invażiv jew mewt minn kwalunkwe kawża. 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-demografici kienu bbilancjati 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 Kawkażi (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 randomised biex jirċievu Perjeta meta mqabbla ma' pazjenti randomised 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 randomised għall-grupp ta' Perjeta 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

	Perjeta + trastuzumab + Kimoterapija N=2400	Plaċebo + 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 inkluż 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

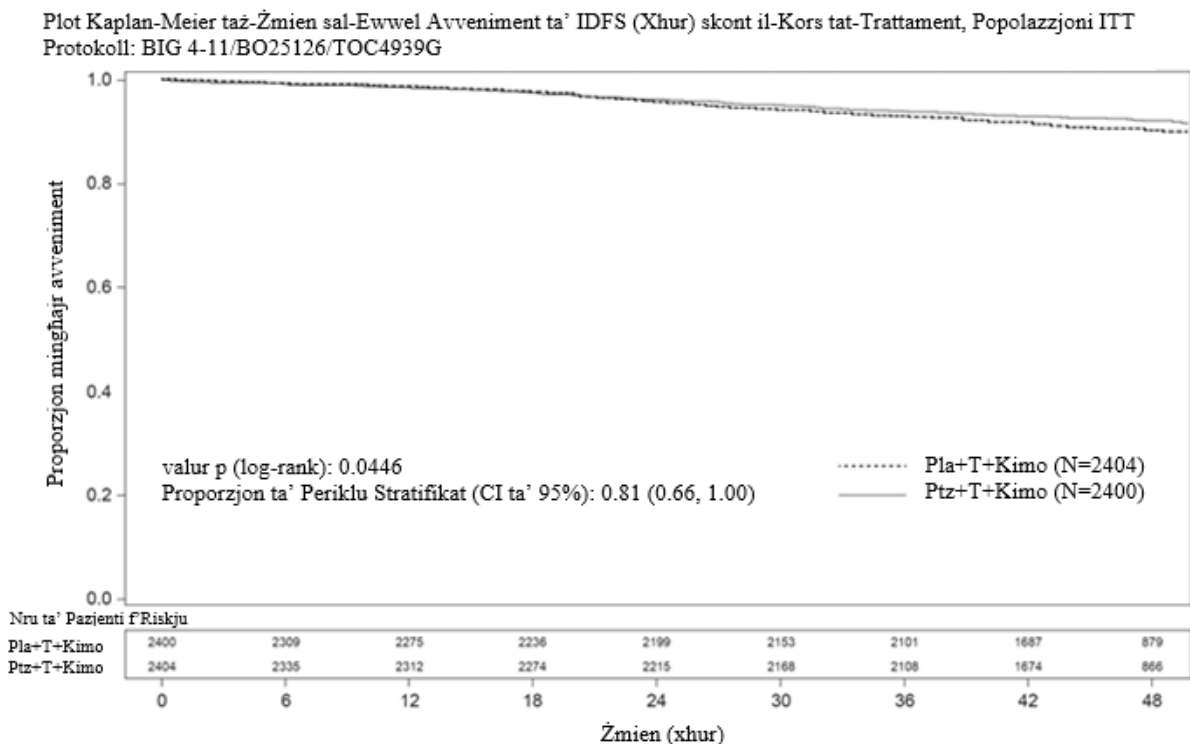
* Analizi primarja tas-Sopravivenza Mingħajr Marda Invażiva, data meta waqfet l-analizi 19 ta' Diċembru 2016.

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

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

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 (Perjeta); T= trastuzumab.

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

Riżultati tal-Analiżi tas-Sottogrupp

Fiż-żmien tal-analiżi primarja, il-benefiċċji ta' Perjeta kienu aktar evidenti f'sottogrupperi 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'sottogrupperi 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%)
	Perjeta + 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 Analiżi ta' sottogrupp speċifikat minn qabel minghajr aġġustament għal paraguni multipli, għalhekk, ir-riżultati huma kkunsidrati bħala deskrittivi.

L-estimi 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'Perjeta kontra pazjenti ttrattati bi placebo, rispettivament. Fis-sottogrupp bi glandoli limfatiċi negattivi, l-estimi 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'Perjeta kontra pazjenti ttrattati bi placebo, rispettivament. Fis-sottogrupp negattiv għar-riċettur tal-ormoni, l-estimi 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'Perjeta kontra pazjenti ttrattati bi placebo, rispettivament. Fis-sottogrupp pożittiv għar-riċettur tal-ormoni l-estimi 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'Perjeta 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-puntegġi tal-funzjoni fiżika, tal-istat tas-saħħa globali u tad-dijarea tal-pazjenti wrew bidla klinikament sinifikanti matul il-kimoterapija fiż-żewġ gruppi ta' trattament. It-tnaqqis medju mil-linja bażi f'dak iż-żmien għall-funzjoni fiżika kien -10.7 (CI ta' 95% -11.4, -10.0) fil-grupp ta' Perjeta 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' Perjeta 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' Perjeta kontra +9.2 (CI ta' 95% 8.2, 10.2) fil-grupp tal-placebo.

Minn hemm 'il quddiem fiż-żewġ gruppi l-puntegġi 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' Perjeta. Iż-żieda ta' Perjeta ma' trastuzumab flimkien ma' kimoterapija ma affettwatx il-funzjoni tar-rwol globali tal-pazjenti matul il-kors tal-istudju.

Immunogeniċità

Pazjenti fil-prova pivalitali CLEOPATRA ġew ittestjati f'punti ta' hin multipli għall-antikorpi kontra l-medicina (ADA - *anti-drug antibodies*) għal Perjeta. 3.3% (13/389 pazjent) tal-pazjenti kkurati b'Perjeta u 6.7% (25/372 pazjent) tal-pazjenti kkurati bil-placebo ittestjaw pożittivi għall-ADA. F'BERENICE, 4.1% (16/392) tal-pazjenti kkurati b'Perjeta kellhom riżultat pożittiv għal ADA. L-ebda wieħed minn dawn il-pazjenti ma kellu reazzjonijiet anafilattiċi/ta' sensitività eċċessiva li kienu relatati b'mod ċar ma' ADA.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat l-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Perjeta 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 Perjeta bħala sustanza waħedha jew flimkien ma' sustanzi oħra, b'dożi li varjaw minn 2 sa 25 mg/kg mogħtija kull 3 ġimgħat bħala infużjoni fil-vini fuq medda ta' 30-60 minuta.

Assorbiment

Perjeta 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' 3.1 l u 2.46 l, rispettivament.

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

It-tneħħija (CL) medjana ta' pertuzumab kienet ta' 0.235 litri/kuljum u *1-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).

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

Ma saret l-ebda prova dwar indeboliment renali b'Perjeta. Ibbażat fuq ir-riżultati tal-analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-esponiment għal pertuzumab f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif (tneħħija tal-kreatinina [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 ssuġġerit l-ebda differenza PK ibbażata fuq l-età, sess u etniċità (Ġappuniżi kontra daww mhux Ġappuniżi). Albumin u l-piż dgħif tal-ġisem fil-linja bażi kienu l-ko-varjabbli 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 analiżi tas-sensittività mwettqa b'doża u kors irrakkomandati ta' Perjeta wera li f'valuri estremi ta' dawn iż-żewġ ko-varjabbli, ma kien hemm l-ebda impatt sinifikanti fuq il-kapaċità biex jintlahqu l-koncentrazzjonijiet immirati fi stat fiss identifikati f'mudelli prekliniċi ta' xenograft tat-tumur. Għalhekk, ibbażat fuq dawn il-ko-varjabbli, m'hemmx bżonn li jiġi aġġustat id-dożaġġ ta' Perjeta.

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 jaasal 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) 19 sa GD 50) b'doži tal-bidu ta' 30 sa 150 mg/kg segwit 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, ibbažata fuq C_{max} . Għoti ta' pertuzumab fil-vini minn GD19 sa GD50 (perijodu ta' organoġenesi) kien tossiku għall-embriju, b'żidiet dipendenti mid-doža fl-imwiet tal-embriju jew tal-fetu minn GD25 sa GD70. L-inċidenza ta' telf tal-embriju jew fetu kienet ta' 33, 50, u 85% għal xadini femminili tqal ikkurati 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, ibbažat fuq C_{max}). Maċ-ċesarja f'GD100, fil-gruppi kollha ddožati 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-ventrikl (1 minn 6 fil-grupp ta' 30 mg/kg), ħajt ventrikulari irqiq (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 kkurati 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 ġeneralment kienu ttollerati tajjeb. B'doži ta' 15 mg/kg u oġhla, kienet innutata dijarea ħafifa u intermittenti assoċjata mal-kura. F'subset ta' xadini, dožaġġ kroniku (7 sa 26 doža kull ġimgħa) irriżulta f'episodji ta' dijarea bi tnixxija severa. Id-dijarea kienet immaniġġgata (bl-eċċezzjoni ta' ewtanażja ta' annimal wieħed, 50 mg/kg/doža) b'kura ta' sapport inkluz terapija fil-vini ta' sostituzzjoni ta' fluwidi.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Acetic acid, glacial
L-Histidine
Sucrose
Polysorbate 20
Ilma għall-Injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

2 snin.

Soluzzjoni dilwita

Stabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu kienet dimostrata għal 24 siegħa f'temperatura ta' 30°C u sa 30 jum f'temperatura ta' 2°C sa 8°C milqugħ mid-dawl.

Mill-aspett mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża' immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-ħin u l-kondizzjonijiet ta' ħażna 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 sseħx taħt kondizzjonijiet asettiċi kkontrollati u validati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2°C-8°C).

Tagħmlux fil-friza.

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

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

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

Kunjett (Hġieg Tip I) b'tapp (lastku butyl) fih 14 ml ta' soluzzjoni.

Pakkett ta' kunjett wiehed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

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

Perjeta huwa għall-użu ta' darba biss u jingħata fil-vini permezz ta' infużjoni.

Il-kunjett m'għandux jithawwad. 14 ml ta' koncentrat ta' Perjeta 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-dilwazzjoni, ml wiehed ta' soluzzjoni għandu jkun fih madwar 3.02 mg ta' pertuzumab (840 mg/278 ml) għad-doża tal-bidu li għalija huma meħtieġa żewġ kunjetti u madwar 1.59 mg ta' pertuzumab (420 mg/264 ml) għad-doża ta' manteniment fejn huwa meħtieġ kunjett wiehed. Il-borża għandha tinqaleb ta' taħt fuq bil-mod biex tithallat is-soluzzjoni u tiġi evitata li tiffirma ragħwa.

Prodotti mediċinali parenterali għandhom 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 għandha 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.

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

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

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

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

EU/1/13/813/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 04 ta' Marzu 2013

Data tal-aħħar tiġdid: 8 ta' Diċembru 2017

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

- A. 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 GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza(i) bijoloġika(ċi) attiva(i)

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

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

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

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

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

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla 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' farmakovigilanza 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 (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiż-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
<p>Studju dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES): Sabiex tiġi pprovduta <i>data</i> dwar l-effikaċja fit-tul f' termini ta' DFS u OS, l-MAH għandu jissottometti r-riżultati tal-istudju BO25126 (APHINITY), paragon randomised, b'aktar minn ċentru wieħed, double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo ta' kimoterapija flimkien ma' trastuzumab flimkien ma' plaċebo kontra kimoterapija flimkien ma' trastuzumab flimkien ma' pertuzumab b'ħala terapija awżiljarja f' pazjenti b'kanċer primarju tas-sider operabbli pożittiv għal HER2</p>	<p>Novembru 2025</p>

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Perjeta 420 mg koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
pertuzumab

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

Kunnett wiehed ta' 14 ml fih 420 mg ta' pertuzumab f'koncentrazzjoni ta' 30 mg/ml.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Acetic acid, glacial, L-histidine, sucrose u polysorbate 20.
Ilma għall-injezzjonijiet

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini wara d-dilwizzjoni
Thawwadx
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

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigg (2°C - 8°C)
Tagħmlux fil-friza
Żomm il-kunnett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

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

EU/1/13/813/001

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Perjeta 420 mg koncentrat 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 ml

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

Perjeta 420 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni pertuzumab

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tinghata din il-medicina 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 Perjeta u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Perjeta
3. Kif għandek tinghata Perjeta
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Perjeta
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Perjeta u għalxiex jintuża

Perjeta fih is-sustanza attiva pertuzumab u jintuża biex jikkura 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 u l-fwied (metastasizza) u ma kienx ikkurat minn qabel b'medicini kontra l-kanċer (kimoterapija) jew medicini oħra maħsuba biex jehlu ma' HER2, jew il-kanċer ikun tfaċċa mill-ġdid fis-sider wara kura minn qabel.
- Il-kanċer ma jkunx infirex għal partijiet oħra tal-ġisem u l-kura tkun se tinghata qabel ma ssehh il-kirurgija (kura qabel il-kirurgija hija msejja terapija *neoadjuvant*)
- Il-kanċer ma jkunx infirex għal partijiet oħra tal-ġisem u l-kura tkun se tinghata wara l-kirurgija (kura wara l-kirurgija hija msejja terapija *adjuvant*)

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

Kif jahdem Perjeta

Perjeta huwa tip ta' medicina li tissejjah "Antikorp monoklonali" li tehel ma' miri speċifiċi fil-ġisem tiegħek u fuq iċ-ċelluli tal-kanċer.

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

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tinghata Perjeta

M'ghandekx tinghata Perjeta

- Jekk inti allergiku għal pertuzumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tinghata Perjeta jekk:

- Qatt kellek problemi fil-qalb (bħal insuffiċjenza tal-qalb, kura għal taħbit tal-qalb irregolari serju, pressjoni għolja mhux ikkontrollata, attakk tal-qalb reċenti) - it-tabib tiegħek se jagħmel testijiet biex jiċċekkja jekk qalbek hux qed taħdem tajjeb.
- Qatt kellek problemi fil-qalb waqt kura precedenti b'trastuzumab.
- Qatt irċevejt medicina kimoterapewtika li taġmel 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'Perjeta.

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

Reazzjonijiet għall-infużjoni

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

Newtopenija bid-deni (Numru baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm flimkien ma' deni)

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

Dijarea

Trattament b' Perjeta 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 kondizzjoni fejn il-gisem tiegħek jipproduci aktar purgar maħlul minn normal. Jekk ikollok dijarea severa waqt li tkun qed tirċievi t-trattament kontra l-kanċer tiegħek, it-tabib tiegħek jista' jibdix fuq trattament kontra d-dijarea u jista' jwaqqaf il-kura tiegħek b'Perjeta sakemm id-dijarea tkun ikkontrollata.

Użu fit-tfal u fl-adolesxenti

Perjeta 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'Perjeta huma aktar probabbli li jkollhom effetti sekondarji bħal tnaqqis fl-aptit, tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli ħomor tad-demmm, telf ta' piż, iħossuhom għajjenin, telf jew bidla fit-togħma, dgħufija, tirziġ, sensazzjonijiet ta' tneħħim jew tingiż li fil-biċċa l-kbira jaffettwaw ir-riġlejn u s-saqajn u dijarea, meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar minn 65 sena.

Mediċini oħra u Perjeta

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini li ksibt mingħajr riċetta u mediċini mill-ħxejjex.

Tqala u treddiġh

Qabel tibda l-kura, 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. Dawn se jagħtuk parir dwar il-benefiċċji u r-riskji għalik u għat-tarbija tiegħek li tieħu Perjeta waqt li inti tqila.

- Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk toħroġ tqila waqt kura b'Perjeta jew matul is-6 xhur wara li twaqqaf il-kura.
- Staqsi lit-tabib tiegħek dwar jekk tistax tredda' waqt jew wara kura b'Perjeta.

Perjeta jista' jagħmel ħsara lit-tarbija fil-gūf. Għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura b'Perjeta u għal 6 xhur wara li twaqqaf il-kura. Kellew lit-tabib tiegħek dwar l-aħjar kontraċezzjoni għalik.

Sewqan u thaddim ta' magni

Perjeta jista' jkollu effett żgħir fuq il-ħila tiegħek li ssuq jew thaddem magni.

Madankollu, jekk ikollok xi sturdament, reazzjonijiet għall-infuzjoni, reazzjonijiet allergiċi jew anafilattiċi, stenna sakemm dawn jgħaddu qabel issuq jew thaddem magni.

Sodium

Perjeta fih anqas minn 1 mmol sodium f'kull doża, jiġifieri essenzjalment hieles mis-sodium.

3. Kif għandek tinghata Perjeta

Meta tinghata din il-mediċina

Perjeta se jinghatalek minn tabib jew infermier fi sptar jew klinika.

- Jinghata permezz ta' dripp fil-vina (infuzjoni fil-vini) darba kull tliet ġimgħat.
- L-ammont ta' mediċina li tinghata u kemm iddum l-infuzjoni huma differenti għall-ewwel doża u għal dozi sussegwenti.
- In-numru ta' infuzjonijiet li se tinghata jiddependi fuq kif tirrispondi għall-kura u jekk tkunx qed tirċievi kura qabel jew wara l-kirurgija (terapija *neoadjuvant* jew *adjuvant*) jew għall-marda li tkun infirxet.
- Perjeta jinghata flimkien ma' kura oħra kontra l-kanċer (trastuzumab u kimoterapija).

Għall-ewwel infuzjoni:

- Se tinghata 840 mg ta' Perjeta fuq perijodu ta' 60 minuta. It-tabib jew infermier tiegħek se jiċċekkjaw jekk ikollox effetti sekondarji waqt l-infuzjoni tiegħek u għal 60 minuta wara l-infuzjoni.
- Se tinghata wkoll trastuzumab u kimoterapija.

Għall-infuzjonijiet sussegwenti kollha, jekk l-ewwel infuzjoni kienet ittollerata tajjeb:

- Se tinghata 420 mg ta' Perjeta fuq perijodu ta' 30 sa 60 minuta. It-tabib jew l-infermier tiegħek se jiċċekkjaw jekk ikollox effetti sekondarji waqt l-infuzjoni tiegħek u għal 30 sa 60 minuta wara l-infuzjoni.
- Se tinghata wkoll trastuzumab u kimoterapija.

Għal aktar informazzjoni dwar id-dożaġġ ta' trastuzumab u 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-mediċini, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek.

Jekk tinsa tiehu Perjeta

Jekk tinsa jew titef l-appuntament tiegħek biex tirċievi Perjeta għamel appuntament ieħor malajr kemm jista' jkun. Jekk għaddew 6 ġimgħat jew aktar mill-aħħar vista tiegħek se tingħatalek doża oġhla ta' Perjeta ta' 840 mg.

Jekk tieqaf tiehu Perjeta

Tiqafx tiehu din il-medicina qabel ma 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

Bhal 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 tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

- Dijarea severa hafna jew persistenti (7 episodji ta' ippurgar kuljum jew aktar).
- Tnaqqis fin-numru jew għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demem (muri f'test tad-demem), 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 tħossok imdardar (tqalligh), deni, sirdat, tħossok għajjen, uġigh ta' ras, telf ta' aptit, uġigh fil-ġogi u fil-muskoli, u fwawar ta' shana.
- Reazzjonijiet allergiċi u anafilattiċi (reazzjonijiet allergiċi aktar severi) b'sintomi li jistgħu jinkludu nefha fil-wiċċ u l-griżmejn, flimkien ma' diffikultà biex tiehu nifs. Rari hafna, mietu pazjenti minhabba reazzjonijiet anafilattiċi waqt infużjoni ta' Perjeta.
- Problemi fil-qalb (insufficjenza tal-qalb) b'sintomi li jistgħu jinkludu sogħla, qtugħ ta' nifs u nefha (żamma ta' fluwidu) fir-riglejn jew fid-dirgħajn.
- Sindrome ta' lisi tal-tumur (kondizzjoni li tista' sseħħ meta ċ-ċelluli tal-kanċer imutu malajr, li tikkawża bidliet fil-livelli ta' minerali u metaboliti osservati f'test tad-demem). Is-sintomi jistgħu jinkludu problemi fil-kliewi (dgħufija, qtugħ ta' nifs, għeja u konfużjoni), problemi fil-qalb (rata mhux normali tal-qalb b'tahbit 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 wiehed mill-effetti sekondarji elenkati fuq.

Effetti sekondarji oħra jinkludu:

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

- Dijarea
- Telf ta' xagħar
- Dardir jew rimettar
- Tħossok għajjen
- Raxx
- Infjammazzjoni tal-apparat diġestiv tiegħek (eż. uġigh fil-ħalq)
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor tad-demem – muri f'test tad-demem
- Uġigh fil-ġogi jew fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli
- Stitikezza
- Tnaqqis fl-aptit
- Telf jew bidla fit-togħma
- Deni
- Għekiesi jew partijiet oħra tal-ġisem minfuhin minhabba li l-ġisem tiegħek iżzomm wisq ilma

- Ma tkunx tista' torqod
- Fwawar ta' shana
- Sensazzjonijiet ta' dgħjufija, tirziħ, tneħħim jew tingiż li jaffettwaw l-aktar is-saqajn u r-riglejn
- Fsada mill-immieher
- Sogħla
- Hruq ta' stonku
- Ġilda xotta, bil-ħakk jew tixbaħ l-akne
- Problemi fid-dwiefer
- Uġiġħ fil-grizmejn, immieher aħmar, juġġha jew iqattar, sintomi jixbħu lill-influenza u deni
- Żieda fid-dmugħ
- Deni assoċjat ma' livelli baxxi b'mod perikoluż ta' tip ta' ċelluli bojod tad-demħ (newtrofili)
- Uġiġħ fil-ġisem, fid-dirgħajn, fir-riglejn u fiż-żaqq
- Qtuġħ ta' nifs
- Thossok sturdut

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

- Sensazzjoni ta' tirziħ, tingiż jew tneħħim fis-saqajn jew fl-idejn; uġiġħ qawwi jixbah daqqiet ta' sikkina, itektek, b'sensazzjoni ta' ffrizjar jew ta' hruq; sensazzjoni ta' wġiġħ minn xi haġa li m'għandhiex tkun ta' wġiġħ bħal mess haħfif; tnaqqis fil-kapaċità li thoss bidliet fis-shana jew fil-kesħa; telf ta' bilanċ jew ta' koordinazzjoni
- Infjammazzjoni taħt id-difer fejn jiltaqa' id-difer mal-ġilda
- Infezzjoni fil-widnejn, fl-immieher jew fil-gerżuma
- Kondizzjoni fejn il-ventriku tax-xellug tal-qalb ikun funzjonalment indebolit flimkien ma' sintomi jew mingħajr sintomi

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

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

Jekk ikollok xi sintomu minn dawk elenkati fuq wara li tkun waqfet il-kura b'Perjeta, għandek tkellem lit-tabib tiegħek immedjatament u tinfirmah jew tinfirmaha li kont ikkurat b'Perjeta.

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Perjeta

Perjeta se jiġi maħzun 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 JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xaħar.
- Aħzen fi friġġ (2°C - 8°C).
- Tagħmlux fil-friża.
- Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

- Tużax din il-medicina jekk tinnota xi frak fil-likwidu jew ikollha kulur mhux tas-soltu (jekk jogħġbok ara sezzjoni 6).
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'ghadekx tuża. Dawn il-mizuri jghinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Perjeta

- 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 glacial acetic acid, L-histidine, sucrose, polysorbate 20 u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Perjeta u l-kontenut tal-pakkett

Perjeta huwa konċentrat ta' soluzzjoni għall-infużjoni. Huwa likwidu ċar sa kemmxejn lewn il-perla (iġangġi), bla kulur sa isfar ċar. Huwa disponibbli f'kunjett tal-ħġieġ li fih 14 ml ta' konċentrat. Kull pakkett fih kunjett wiehed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

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

Il-Manifattur

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

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

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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