

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Perjeta 420 mg concentrato per soluzione per infusione.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino di concentrato da 14 ml contiene 420 mg di pertuzumab corrispondenti ad una concentrazione di 30 mg/ml.

Dopo la diluizione 1 ml di soluzione contiene circa 3,02 mg di pertuzumab per la dose iniziale e circa 1,59 mg per la dose di mantenimento (vedere paragrafo 6.6).

Pertuzumab è un anticorpo IgG1 monoclonale umanizzato prodotto nelle cellule di mammiferi (ovaio di criceto cinese) tramite tecnologia DNA ricombinante.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Liquido da trasparente a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### Carcinoma mammario metastatico

Perjeta è indicato in associazione con trastuzumab e docetaxel in pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo, non operabile, metastatico o localmente recidivato, non trattati in precedenza con terapia anti-HER2 o chemioterapia per la malattia metastatica.

#### Trattamento neoadiuvante del carcinoma mammario

Perjeta è indicato in associazione con trastuzumab e chemioterapia per il trattamento neoadiuvante di pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo, localmente avanzato, infiammatorio o allo stadio iniziale ad alto rischio di recidiva (vedere paragrafo 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Perjeta è soggetto a prescrizione medica specialistica e la terapia deve essere iniziata solo sotto la supervisione di un medico esperto nella somministrazione di farmaci antitumorali. Perjeta deve essere somministrato da personale sanitario preparato a gestire l'anafilassi e in un ambiente in cui siano immediatamente disponibili le apparecchiature per la rianimazione.

#### Posologia

I pazienti trattati con Perjeta devono presentare uno stato di tumore HER2 positivo, definito da un punteggio all'immunoistochimica (IHC) di 3+ e/o un rapporto  $\geq 2,0$  secondo la valutazione mediante ibridazione in situ (ISH) eseguita con un test convalidato.

Per garantire il raggiungimento di risultati accurati e riproducibili, i test devono essere eseguiti in un laboratorio specializzato, che può assicurare la validazione delle procedure d'analisi. Per le istruzioni complete sull'esecuzione e interpretazione dei test fare riferimento al foglio illustrativo dei test HER2 validati.

La dose di carico iniziale raccomandata di pertuzumab è di 840 mg da somministrare per infusione endovenosa in 60 minuti, seguita successivamente da una dose di mantenimento di 420 mg somministrata ogni 3 settimane nell'arco di 30-60 minuti.

Per quanto riguarda il trastuzumab da somministrare in combinazione con pertuzumab, la dose di carico iniziale raccomandata di trastuzumab è di 8 mg/kg di peso corporeo somministrato per infusione endovenosa seguita successivamente da una dose di mantenimento di 6 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane.

Per quanto riguarda il docetaxel da somministrare in combinazione con pertuzumab, la dose iniziale raccomandata di docetaxel è di 75 mg/m<sup>2</sup>, da somministrare successivamente ogni 3 settimane. La dose di docetaxel può essere aumentata progressivamente fino a 100 mg/m<sup>2</sup> nei cicli successivi, se la dose iniziale è ben tollerata (se docetaxel è usato in associazione a carboplatino, trastuzumab e pertuzumab, la dose del farmaco non deve essere incrementata progressivamente).

I medicinali devono essere somministrati in sequenza e non miscelati nella stessa sacca di infusione. Perjeta e trastuzumab possono essere somministrati in qualsiasi ordine. Quando il paziente viene trattato con docetaxel, questo deve essere somministrato dopo Perjeta e trastuzumab. Si raccomanda un periodo di osservazione di 30-60 minuti dopo ogni infusione di Perjeta e prima dell'inizio delle successive infusioni di trastuzumab o docetaxel (vedere paragrafo 4.4).

#### *Carcinoma mammario metastatico*

I pazienti devono essere trattati con Perjeta e trastuzumab fino alla progressione della malattia o allo sviluppo di tossicità non gestibile.

#### *Trattamento neoadiuvante del carcinoma mammario*

Perjeta deve essere somministrato da 3 a 6 cicli in associazione con trastuzumab e chemioterapia nell'ambito di un regime neoadiuvante per il trattamento del carcinoma mammario in fase iniziale. Dopo l'intervento chirurgico i pazienti devono essere sottoposti a terapia adiuvante a base di trastuzumab per completare 1 anno di trattamento (vedere paragrafo 5.1)..

#### *Dosi ritardate/omesse*

Se il periodo di tempo trascorso tra due infusioni successive è inferiore a 6 settimane, la dose da 420 mg di pertuzumab deve essere somministrata appena possibile senza considerare la successiva dose pianificata.

Se il periodo di tempo trascorso tra due infusioni successive è di 6 settimane o superiore, deve essere somministrata nuovamente la dose di carico iniziale di 840 mg di pertuzumab in infusione endovenosa da 60 minuti, seguita successivamente da una dose di mantenimento di 420 mg somministrata ogni 3 settimane nell'arco di 30-60 minuti.

#### *Adattamento della dose*

Per Perjeta non sono raccomandate riduzioni della dose.

I pazienti possono continuare la terapia durante i periodi di mielosoppressione reversibile indotta da chemioterapia ma devono essere attentamente monitorati per potenziali complicanze neutropeniche che potrebbero insorgere in questo lasso di tempo. Per le modifiche della dose di docetaxel e di altri chemioterapici, vedere il relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP).

Per trastuzumab non sono raccomandate riduzioni della dose; vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di trastuzumab.

Se il trattamento con trastuzumab viene interrotto si deve sospendere anche la terapia con Perjeta.

Se viene interrotto il trattamento con docetaxel, il trattamento con Perjeta e trastuzumab può continuare fino alla progressione della malattia o allo sviluppo di tossicità non gestibile nel setting metastatico.

#### *Disfunzione del ventricolo sinistro*

Il trattamento con Perjeta e trastuzumab deve essere sospeso per almeno 3 settimane in caso di:

- segni e sintomi suggestivi di insufficienza cardiaca congestizia (il trattamento con Perjeta deve essere interrotto se l'insufficienza cardiaca congestizia viene confermata)
- una diminuzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) fino a meno del 40%
- LVEF di 40%-45% associata a una diminuzione di  $\geq 10$  punti % al di sotto dei valori pre-trattamento.

La somministrazione di Perjeta e trastuzumab può essere ripresa se la LVEF è ritornata a  $>45\%$  o 40-45% associata ad una riduzione di  $<10$  punti % al di sotto del valore pre-trattamento.

Se dopo una nuova valutazione entro circa 3 settimane, la LVEF non è migliorata o è ulteriormente peggiorata, occorre prendere in seria considerazione la sospensione di Perjeta e trastuzumab, a meno che si ritenga che i benefici per il singolo paziente superino i rischi (vedere paragrafo 4.4).

#### *Pazienti anziani*

Sono disponibili dati limitati sulla sicurezza e l'efficacia di Perjeta in pazienti di età  $\geq 65$  anni. Non sono state osservate differenze significative nella sicurezza e nell'efficacia di Perjeta tra i pazienti anziani di età compresa tra i 65 e i 75 anni e i pazienti adulti di età  $<65$  anni. Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani di età  $\geq 65$  anni. I dati in pazienti di età  $>75$  anni sono molto limitati.

#### *Funzionalità renale compromessa*

Non sono necessari aggiustamenti della dose di trastuzumab in pazienti con compromissione della funzionalità renale lieve o moderata. Non è possibile fornire raccomandazioni per la dose in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale a causa dei limitati dati farmacocinetici disponibili (vedere paragrafo 5.2).

#### *Funzionalità epatica compromessa*

La sicurezza e l'efficacia di Perjeta non sono state studiate in pazienti con compromissione della funzionalità epatica. Non è possibile fornire specifiche raccomandazioni per la dose.

#### *Popolazione pediatrica*

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

#### Modo di somministrazione

Perjeta deve essere somministrato mediante infusione endovenosa. Non deve essere somministrato in push o bolo endovenoso. Per le istruzioni sulla diluizione di Perjeta prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.2 e 6.6.

Per la dose iniziale, la durata di infusione raccomandata è di 60 minuti. Se la prima infusione è ben tollerata, quelle successive possono essere somministrate nell'arco di 30-60 minuti (vedere paragrafo 4.4).

## Reazioni all'infusione

Se il paziente sviluppa una reazione all'infusione, è possibile rallentare la velocità di infusione o sospendere l'infusione (vedere paragrafo 4.8). L'infusione può essere ripresa una volta che i sintomi si siano placati. Anche il trattamento con ossigeno, beta agonisti, antistaminici, somministrazione rapida di liquidi per via e.v. e antipiretici può contribuire ad alleviare i sintomi.

## Reazioni di ipersensibilità/anafilassi

Se il paziente manifesta una reazione di grado 4 secondo i Criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi del National Cancer Institute (NCI-CTCAE) (anafilassi), broncospasmo o sindrome da distress respiratorio acuto, l'infusione deve essere interrotta immediatamente e in via definitiva (vedere paragrafo 4.4).

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### Tracciabilità

Per migliorare la tracciabilità dei prodotti medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere registrati chiaramente.

#### Disfunzione del ventricolo sinistro (inclusa insufficienza cardiaca congestizia)

Sono state riferite diminuzioni della LVEF con medicinali che bloccano l'attività di HER2, compreso Perjeta. I pazienti trattati in precedenza con antracicline o radioterapia nell'area del torace possono essere a maggior rischio di diminuzione della LVEF. Nello studio registrativo CLEOPATRA condotto in pazienti affette da carcinoma mammario metastatico, Perjeta in associazione con trastuzumab e docetaxel non è stato associato a un aumento dell'incidenza di disfunzione sistolica ventricolare sinistra sintomatica (LVD) o diminuzioni della LVEF rispetto al placebo, trastuzumab e docetaxel (vedere paragrafo 4.8).

Nella fase neoadiuvante dello studio NEOSPHERE, l'incidenza di LVD è risultata superiore nei gruppi trattati con Perjeta rispetto a quanto osservato nei gruppi a cui non è stato somministrato il farmaco. È stata inoltre riscontrata una maggiore incidenza di riduzione della LVEF nelle pazienti trattate con Perjeta in associazione con trastuzumab e docetaxel; in tutte le pazienti la LVEF è tornata a valori  $\geq 50\%$ . I risultati sono stati simili in altri studi clinici nel setting neoadiuvante (vedere paragrafo 5.1).

Perjeta non è stato valutato in pazienti con: valore pre-trattamento della LVEF  $\leq 50\%$ , anamnesi di insufficienza cardiaca congestizia (CHF), diminuzioni della LVEF fino a  $< 50\%$  durante la terapia adiuvante precedente con trastuzumab o condizioni che potrebbero compromettere la funzionalità del ventricolo sinistro, quali ipertensione non controllata, infarto miocardico recente, grave aritmia cardiaca che necessiti di trattamento o precedente esposizione ad una dose cumulativa di antracicline  $> 360 \text{ mg/m}^2$  di doxorubicina o equivalente.

È opportuno valutare la LVEF prima dell'inizio di Perjeta e durante il trattamento con Perjeta (ogni 3 cicli nel setting metastatico e ogni 2 cicli nel setting neoadiuvante) per assicurare che la LVEF rientri entro i limiti normali istituzionali. Se la LVEF è  $< 40\%$  o  $40-45\%$  associata a  $\geq 10$  punti % al di sotto del valore pre-trattamento, Perjeta e trastuzumab devono essere sospesi e deve essere eseguita una nuova valutazione della LVEF entro circa 3 settimane. Se la LVEF non è migliorata o è ulteriormente peggiorata, si devono sospendere Perjeta e trastuzumab, a meno che si ritenga che i benefici per il singolo paziente superino i rischi (vedere paragrafo 4.2).

Il rischio cardiaco deve essere attentamente valutato e bilanciato con la necessità medica del singolo paziente prima di utilizzare Perjeta in associazione con un'antraciclina. I dati di sicurezza disponibili dallo studio TRYPHAENA relativi alla somministrazione sequenziale o concomitante di Perjeta con epirubicina, come parte del regime FEC (vedere paragrafi 4.8 e 5.1) sono limitati. I dati attinenti alla sicurezza cardiaca ricavati dallo studio BERENICE, nel quale i pazienti sono stati trattati sequenzialmente con epirubicina o doxorubicina seguite da Perjeta e trastuzumab, sono risultati compatibili con i dati precedentemente ottenuti nel setting neoadiuvante (vedere paragrafo 4.8).

Sebbene non riportato nello studio TRYPHAENA, sulla base delle attività farmacologiche di pertuzumab ed antracicline, l'uso concomitante di questi farmaci potrebbe portare ad un aumento del rischio di tossicità cardiaca rispetto all'uso sequenziale. In questo studio sono stati trattati con una bassa dose cumulativa di epirubicina, (vale a dire fino a 300 mg / m<sup>2</sup>) soltanto pazienti naïve alla chemioterapia, non sottoposti a chemioterapia aggiuntiva dopo l'intervento chirurgico.

### Reazioni all'infusione

Perjeta è stato associato a reazioni correlate all'infusione (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda l'attenta osservazione del paziente durante la prima infusione di Perjeta e nei 60 minuti successivi, nonché durante le infusioni seguenti di Perjeta e nei 30-60 minuti successivi. Se si verifica una reazione all'infusione significativa, l'infusione deve essere rallentata o interrotta e devono essere somministrate terapie mediche appropriate. I pazienti devono essere sottoposti ad attenta valutazione clinica ed essere strettamente monitorati fino alla completa risoluzione dei segni e dei sintomi. Nei pazienti che manifestano gravi reazioni all'infusione occorre prendere in considerazione l'interruzione permanente del trattamento. La valutazione clinica deve fondarsi sulla gravità della precedente reazione e sulla risposta alla terapia somministrata per la reazione avversa (vedere paragrafo 4.2).

### Reazioni di ipersensibilità/anafilassi

I pazienti devono essere sottoposti a stretta osservazione al fine di rilevare l'insorgenza di reazioni di ipersensibilità. In studi clinici condotti con Perjeta è stata riscontrata ipersensibilità grave, anafilassi compresa (vedere paragrafo 4.8). I medicinali per il trattamento di tali reazioni devono essere pertanto sempre disponibili per l'uso immediato, unitamente alle attrezzature di emergenza. La somministrazione di Perjeta deve essere definitivamente interrotta in caso di reazioni di ipersensibilità di grado 4 NCI-CTCAE (anafilassi), broncospasma o sindrome da distress respiratorio acuto (vedere paragrafo 4.2).

### Neutropenia febbrile

I pazienti trattati con Perjeta, trastuzumab e docetaxel sono a maggior rischio di sviluppare neutropenia febbrile rispetto ai pazienti trattati con placebo, trastuzumab e docetaxel, soprattutto durante i primi 3 cicli di trattamento (vedere paragrafo 4.8). Nello studio CLEOPATRA condotto sul carcinoma mammario metastatico, la conta dei neutrofili al nadir era simile nei pazienti del gruppo trattato con Perjeta e nei pazienti del gruppo trattato con placebo. La più alta incidenza di neutropenia febbrile nei pazienti trattati con Perjeta era associata ad una più elevata incidenza di mucosite e diarrea in questi pazienti. Deve essere considerato un trattamento sintomatico per la mucosite e la diarrea. Non è stato riferito alcun evento di neutropenia febbrile dopo l'interruzione del trattamento con docetaxel.

### Diarrea

Pertuzumab può indurre diarrea severa. In caso di insorgenza di diarrea severa dev'essere istituito un trattamento con antidiarroico e, in caso di mancato miglioramento, deve essere considerata l'interruzione del trattamento. Quando la diarrea è sotto controllo, il trattamento con pertuzumab può essere ripristinato.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

In un sottostudio dello studio registrativo randomizzato CLEOPATRA nel carcinoma mammario metastatico, condotto su 37 pazienti, non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra

pertuzumab e trastuzumab o tra pertuzumab e docetaxel. Inoltre, l'analisi farmacocinetica di popolazione non ha mostrato evidenza di interazione farmacologica tra pertuzumab e trastuzumab o tra pertuzumab e docetaxel. L'assenza di interazioni farmacologiche è stata confermata dai dati farmacocinetici dello studio NEOSPHERE nel setting neoadiuvante.

In quattro studi sono stati valutati gli effetti di pertuzumab sulla farmacocinetica di farmaci citotossici somministrati in concomitanza, docetaxel, gemcitabina, erlotinib e capecitabina. Non si è evidenziata alcuna interazione farmacocinetica tra pertuzumab e questi farmaci. La farmacocinetica di pertuzumab in questi studi è risultata sovrapponibile a quella osservata negli studi che prevedevano trattamenti in monoterapia.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Contracezione

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

##### Gravidanza

I dati sull'uso di pertuzumab nelle donne in gravidanza sono limitati. Studi sugli animali hanno mostrato una tossicità a livello della riproduzione (vedere paragrafo 5.3). Perjeta non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne potenzialmente fertili che non fanno uso di contraccettivi.

##### Allattamento

Poiché le IgG umane vengono secrete nel latte materno e il potenziale di assorbimento e danno per il neonato non è noto, deve essere sospeso l'allattamento al seno oppure il trattamento, tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e del beneficio della terapia con Perjeta per la madre (vedere paragrafo 5.2).

##### Fertilità

Non sono stati condotti studi specifici sugli animali per valutare l'effetto di pertuzumab sulla fertilità. In merito al rischio di reazioni avverse sul sistema riproduttivo maschile sono disponibili solo dati molto limitati provenienti da studi di tossicità a dose ripetuta. Non sono state osservate reazioni avverse nelle scimmie cynomolgus sessualmente mature esposte al pertuzumab.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Sulla base delle reazioni avverse riportate, Perjeta non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare o di usare macchinari. I pazienti che manifestano reazioni all'infusione devono essere avvisati di non guidare e di non utilizzare macchinari fino alla scomparsa dei sintomi.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Perjeta è stata valutata in oltre 2.000 pazienti negli studi randomizzati CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417) e TRYPHAENA (n=225) e in studi di fase I e di fase II condotti in pazienti affetti da varie neoplasie maligne e trattati prevalentemente con Perjeta in associazione con altri farmaci antineoplastici. Negli studi di fase I e II (compreso lo studio BERENICE), la sicurezza di Perjeta era sostanzialmente in linea con quella osservata negli studi CLEOPATRA, NEOSPHERE e TRYPHAENA (aggregati nella tabella 1), sebbene l'incidenza e le reazioni avverse da farmaco (ADR) più comuni variassero in funzione della somministrazione di Perjeta in monoterapia o in associazione con agenti antineoplastici.

## Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 1 sono riassunte le ADR osservate nello studio registrativo CLEOPATRA, in cui Perjeta è stato somministrato in associazione con docetaxel e trastuzumab a pazienti con carcinoma mammario metastatico, e negli studi in neoadiuvante NEOSPHERE e TRYPHAENA, nei quali Perjeta è stato somministrato in associazione con trastuzumab e chemioterapia a pazienti affette da carcinoma mammario in fase iniziale. Poiché Perjeta è somministrato con trastuzumab e chemioterapia, è difficile stabilire la relazione causale di un evento avverso a un medicinale specifico.

Le reazioni avverse da farmaco sono riportate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e le seguenti categorie di frequenza:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Molto rara ( $< 1/10.000$ )

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza e della Classe sistemico organica (SOC), le reazioni avverse sono riferite in ordine di gravità decrescente.

**Tabella 1 Sintesi delle reazioni avverse da farmaco osservate in pazienti trattate con Perjeta nel setting metastatico e neoadiuvante<sup>^</sup>**

| <b>Classificazione per sistemi e organi</b>       | <b><u>Molto comune</u></b>   | <b><u>Comune</u></b>  | <b><u>Non comune</u></b>  |
|---|--|---|---------------------------|
| Infezioni ed infestazioni                         | Infezione delle vie aeree superiori<br>Rinofaringite   | Paronichia  |                           |
| Patologie del sistema emolinfopoietico            | Neutropenia febbrile*<br>Neutropenia<br>Leucopenia<br>Anemia   |   |                           |
| Disturbi del sistema immunitario                  | Ipersensibilità/<br>reazione anafilattica°<br>Reazione all'infusione/sindrome da rilascio di citochine°° |   |                           |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione       | Riduzione dell'appetito †  |   |                           |
| Disturbi psichiatrici                             | Insonnia   |   |                           |
| Patologie del sistema nervoso                     | Neuropatia periferica<br>Cefalea †<br>Disgeusia  | Neuropatia periferica sensitiva<br><br>Capogiri   |                           |
| Patologie dell'occhio                             |  | Aumento della lacrimazione  |                           |
| Patologie cardiache                               |  | Disfunzione del ventricolo sinistro †<br>(inclusa insufficienza cardiaca congestizia**) |                           |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Tosse †  | Versamento pleurico<br>Dispnea†   | Pneumopatia interstiziale |



| <b>Classificazione per sistemi e organi</b>                              | <b><i>Molto comune</i></b>   | <b><i>Comune</i></b>   | <b><i>Non comune</i></b> |
|--|--|------------------------|--------------------------|
| Patologie gastrointestinali  | Diarrea †<br>Vomito †<br>Stomatite<br>Nausea †<br>Stipsi †<br>Dispepsia                                |                        |                          |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo                          | Alopecia<br>Eruzione cutanea †<br>Alterazioni ungueali   | Prurito<br>Pelle secca |                          |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo        | Mialgia<br>Artralgia   |                        |                          |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Mucosite/infiammazione delle mucose<br>Dolore †<br>Edema †<br>Piressia<br>Affaticamento †<br>Astenia † | Brividi                |                          |

<sup>^</sup> La Tabella 1 riporta i dati aggregati emersi dall'intero periodo di trattamento dello studio CLEOPATRA (cut-off dei dati all'11 febbraio 2014; numero mediano di cicli di Perjeta pari a 24) e dal periodo di trattamento neoadiuvante degli studi NEOSPHERE (numero mediano di cicli di Perjeta pari a 4 in tutti i bracci di trattamento) e TRYPHAENA (numero mediano di cicli di Perjeta pari a 3-6 in tutti i bracci di trattamento).

\* Includere le reazioni avverse con esito fatale.

\*\* Per l'intero periodo di trattamento nei 3 studi.

† Ad eccezione della neutropenia febbrile, della neutropenia, della leucopenia, dell'aumento della lacrimazione, della pneumopatia interstiziale, della paronichia e dell'alopecia, tutti gli eventi riportati in questa tabella sono stati rilevati in almeno l'1% dei pazienti che hanno partecipato agli studi clinici con Perjeta in monoterapia, sebbene lo sperimentatore non li abbia considerati necessariamente correlati a Perjeta. Eventi avversi molto comuni (riferiti in  $\geq 10\%$  dei pazienti trattati con Perjeta in monoterapia) sono contrassegnati nella Tabella con †.

° La reazione di ipersensibilità/anafilattica è definita da una serie di termini MedDRA.

°° La reazione all'infusione/sindrome da rilascio di citochine include una serie di differenti termini MedDRA all'interno di un intervallo di tempo, vedere il paragrafo sottostante "Descrizione delle reazioni selezionate".

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### *Disfunzione del ventricolo sinistro*

Nello studio registrativo CLEOPATRA nel carcinoma mammario metastatico l'incidenza della LVD durante il trattamento in studio è risultata superiore nel gruppo trattato con placebo rispetto al gruppo trattato con Perjeta (rispettivamente 8,6% e 6,6%). L'incidenza di LVD sintomatica è risultata a sua volta inferiore nel gruppo trattato con Perjeta (1,8% nel gruppo trattato con placebo versus 1,5% nel gruppo trattato con Perjeta) (vedere paragrafo 4.4).

Nello studio neoadiuvante NEOSPHERE, in cui alle pazienti sono stati somministrati 4 cicli di Perjeta come trattamento neoadiuvante, l'incidenza di LVD (nel corso dell'intero periodo di trattamento) è risultata superiore nel gruppo trattato con Perjeta, trastuzumab e docetaxel (7,5%) rispetto al gruppo trattato con trastuzumab e docetaxel (1,9%). Nel gruppo trattato con Perjeta e trastuzumab è stato osservato un caso di LVD sintomatica.

Nello studio neoadiuvante TRYPHAENA l'incidenza di LVD (nel corso dell'intero periodo di trattamento) è risultata dell'8,3% nel gruppo trattato con Perjeta + trastuzumab e FEC (seguiti da Perjeta + trastuzumab e docetaxel); del 9,3% nel gruppo trattato con Perjeta + trastuzumab e docetaxel dopo FEC e del 6,6% nel gruppo trattato con Perjeta in associazione con TCH. L'incidenza di LVD sintomatica (insufficienza cardiaca congestizia) è risultata dell'1,3% sia nel gruppo trattato con Perjeta + trastuzumab e docetaxel dopo FEC (ad esclusione di un paziente che ha manifestato LVD sintomatica durante il trattamento con FEC prima di ricevere Perjeta + trastuzumab e docetaxel) sia nel gruppo trattato con Perjeta in associazione con TCH. Nessun paziente del gruppo trattato con

Perjeta + trastuzumab e FEC seguiti da Perjeta + trastuzumab e docetaxel ha manifestato LVD sintomatica.

Nella fase neoadiuvante dello studio BERENICE, l'incidenza di LVD sintomatica di classe III/IV secondo la New York Heart Association (NYHA; insufficienza cardiaca congestizia secondo gli NCI-CTCAE v.4) si è attestata all'1,5% nel gruppo trattato con il regime *dose dense* doxorubicina e ciclofosfamide (AC) seguito da Perjeta + trastuzumab e paclitaxel, mentre nessun paziente (0%) ha manifestato LVD sintomatica nel gruppo trattato con il regime FEC seguito da Perjeta in associazione a trastuzumab e docetaxel. L'incidenza di LVD asintomatica (riduzione della frazione di eiezione secondo gli NCI-CTCAE v.4) si è attestata al 7% nel gruppo trattato con il regime *dose dense* AC seguito da Perjeta + trastuzumab e paclitaxel, e al 3,5% nel gruppo trattato con il regime FEC seguito da Perjeta + trastuzumab e docetaxel.

#### *Reazioni all'infusione*

Nello studio registrativo CLEOPATRA nel carcinoma mammario metastatico, una reazione all'infusione è stata definita come qualsiasi evento segnalato come reazione di ipersensibilità, reazione anafilattica, reazione acuta all'infusione o sindrome da rilascio di citochine verificatosi durante un'infusione o nello stesso giorno dell'infusione. Nello studio registrativo CLEOPATRA, la dose iniziale di Perjeta veniva somministrata il giorno prima della somministrazione di trastuzumab e docetaxel per permettere la valutazione delle reazioni associate a Perjeta. Nel primo giorno, in cui veniva somministrato solo Perjeta, la frequenza complessiva delle reazioni all'infusione è stata del 9,8% nel gruppo trattato con placebo e del 13,2% nel gruppo trattato con Perjeta; la maggior parte delle reazioni all'infusione è stata di intensità lieve o moderata. Le reazioni all'infusione più comuni ( $\geq 1,0\%$ ) nel gruppo trattato con Perjeta sono state ipertensione, brividi, affaticamento, cefalea, astenia, ipersensibilità e vomito.

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

Negli studi NEOSPHERE e TRYPHAENA nel setting neoadiuvante, Perjeta è stato, in tutti i cicli, somministrato lo stesso giorno degli altri trattamenti in studio. Le reazioni all'infusione erano in linea con quelle osservate nello studio CLEOPATRA nei cicli in cui Perjeta era somministrato lo stesso giorno di trastuzumab e docetaxel, inoltre la maggior parte di esse si è manifestata con intensità lieve o moderata.

#### *Reazioni di ipersensibilità/anafilassi*

Nello studio registrativo CLEOPATRA nel carcinoma mammario metastatico, la frequenza complessiva di eventi di ipersensibilità/anafilassi segnalati dallo sperimentatore durante l'intera durata del trattamento è stata del 9,3% tra i pazienti trattati con placebo e dell'11% tra i pazienti trattati con Perjeta, rispettivamente il 2,5% e il 2,0% dei quali di grado 3-4 NCI-CTCAE. Complessivamente, 2 pazienti del gruppo trattato con placebo e 4 pazienti del gruppo trattato con Perjeta hanno manifestato eventi descritti dallo sperimentatore come anafilassi (vedere paragrafo 4.4)

In generale, la maggior parte delle reazioni di ipersensibilità è stata di gravità lieve o moderata e si è risolta con il trattamento. In base alle modifiche apportate al trattamento dello studio, la maggior parte delle reazioni è stata valutata secondaria alle infusioni di docetaxel.

Negli studi NEOSPHERE e TRYPHAENA nel setting neoadiuvante, gli eventi di ipersensibilità/anafilassi erano in linea con quelli osservati nello studio CLEOPATRA. Nello studio NEOSPHERE due pazienti del gruppo trattato con Perjeta e docetaxel hanno sviluppato anafilassi. Nello studio TRYPHAENA la frequenza complessiva delle reazioni di ipersensibilità/anafilassi è risultata superiore nel gruppo trattato con Perjeta e TCH (13,2%). Il 2,6% di tali reazioni era di grado 3-4 NCI-CTCAE v.3.

#### *Neutropenia febbrile*

Nello studio clinico registrativo CLEOPATRA, la maggioranza dei pazienti di entrambi i gruppi di trattamento ha manifestato almeno un evento di leucopenia (63,0% dei pazienti del gruppo trattato con

Perjeta e 58,3% dei pazienti del gruppo trattato con placebo), di cui per lo più eventi di natura neutropenica (vedere paragrafo 4.4). Si è manifestata neutropenia febbrile nel 13,7% dei pazienti trattati con Perjeta e nel 7,6% dei pazienti trattati con placebo. In entrambi i gruppi di trattamento la proporzione di pazienti che ha manifestato neutropenia febbrile è risultata maggiore nel primo ciclo di terapia ed in seguito è diminuita costantemente. È stato osservato un aumento dell'incidenza di neutropenia febbrile tra i pazienti asiatici di entrambi i gruppi di trattamento rispetto ai pazienti di altre razze e di altre zone geografiche. Tra i pazienti asiatici l'incidenza di neutropenia febbrile è stata più alta nel gruppo trattato con Perjeta (25,8%) rispetto al gruppo trattato con placebo (11,3%).

Nello studio NEOSPHERE, l'8.4% dei paziente trattati con Perjeta neoadiuvante, trastuzumab e docetaxel ha manifestato neutropenia febbrile rispetto al 7.5% di pazienti trattati con trastuzumab e docetaxel. Nello studio TRYPHAENA, la neutropenia febrile si è osservata nel 17.1% dei pazienti trattati in neoadiuvante con Perjeta + TCH, e nel 9.3% dei pazienti trattati in neoadiuvante con Perjeta, trastuzumab e docetaxel dopo FEC. In TRYPHAENA, l'incidenza della neutropenia febbrile è stata più alta nei pazienti a cui sono stati somministrati sei cicli di Perjeta rispetto ai pazienti a cui sono stati somministrati tre cicli di Perjeta, indipendentemente dalla chemioterapia. Come per lo studio CLEOPATRA, è stata osservata una maggior incidenza di neutropenia e neutropenia febbrile tra i pazienti asiatici, rispetto ad altri pazienti, in entrambi gli studi in neoadiuvante. In NEOSPHERE, l'8.3% dei pazienti asiatici trattati in neoadiuvante con Perjeta, trastuzumab e docetaxel ha manifestato neutropenia febbrile rispetto al 4.0% dei pazienti asiatici trattati in neoadiuvante con trastuzumab e docetaxel.

#### *Diarrea*

Nello studio registrativo CLEOPATRA nel carcinoma mammario metastatico, si è manifestata diarrea nel 68,4% dei pazienti trattati con Perjeta e nel 48,7% dei pazienti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.4). La maggior parte degli eventi è stata di gravità da lieve a moderata e si è manifestata nei primi cicli di trattamento. L'incidenza di diarrea di grado 3-4 NCI-CTCAE è stata del 9,3% nei pazienti trattati con Perjeta rispetto al 5,1% dei pazienti trattati con placebo. La durata mediana dell'episodio più lungo è stata di 18 giorni nei pazienti trattati con Perjeta e di 8 giorni nei pazienti trattati con placebo. I casi di diarrea hanno risposto positivamente alla terapia con farmaci antidiarroici.

Nello studio NEOSPHERE, si è manifestata diarrea nel 45.8% dei pazienti trattati in neoadiuvante con Perjeta, trastuzumab e docetaxel rispetto al 33.6% dei pazienti trattati con trastuzumab e docetaxel. Nello studio TRYPHAENA, si è manifestata diarrea nel 72.3% dei pazienti trattati in neoadiuvante con Perjeta +TCH e nel 61.4% dei pazienti trattati in neoadiuvante con Perjeta, trastuzumab e docetaxel dopo FEC. In entrambi gli studi la maggior parte degli eventi è stata di severità da lieve a moderata.

#### *Rash*

Nello studio registrativo CLEOPATRA nel carcinoma mammario metastatico, si è manifestato rash nel 51,7% dei pazienti trattati con Perjeta rispetto al 38,9% dei pazienti trattati con placebo. La maggior parte degli eventi è stata di gravità di grado 1 o 2, si è manifestata nei primi due cicli e ha risposto alle terapie standard come il trattamento dell'acne per via topica o orale.

Nello studio NEOSPHERE, si è manifestato rash nel 40.2% dei pazienti trattati in neoadiuvante con Perjeta, trastuzumab e docetaxel rispetto al 29,0% dei pazienti trattati con trastuzumab e docetaxel. Nello studio TRYPHAENA, si è manifestato rash nel 36.8% dei pazienti trattati in neoadiuvante con Perjeta + TCH rispetto al 20,0% dei pazienti trattati in neoadiuvante con Perjeta trastuzumab e docetaxel dopo FEC. L'incidenza di rash è stata più alta nei pazienti a cui sono stati somministrati sei cicli di Perjeta rispetto ai pazienti a cui sono stati somministrati tre cicli di Perjeta, indipendentemente dalla chemioterapia.

#### *Anomalie di laboratorio*

Nello studio registrativo CLEOPATRA nel carcinoma mammario metastatico, l'incidenza di neutropenia di grado 3-4 NCI-CTCAE v. 3 era equilibrata tra i due gruppi di trattamento (86,3% dei

pazienti trattati con Perjeta e 86,6% dei pazienti trattati con placebo, incluso rispettivamente il 60,7% e il 64,8% di neutropenia di grado 4).

Nello studio NEOSPHERE, l'incidenza di neutropenia di grado 3-4 NCI-CTCAE v. 3 è stata del 74.5% in pazienti trattati in neoadiuvante con Perjeta, trastuzumab e docetaxel rispetto all'84.5% in pazienti trattati con trastuzumab e docetaxel, incluso rispettivamente il 50.9% e il 60.2% di neutropenia di grado 4. Nello studio TRYPHAENA, l'incidenza di neutropenia di grado 3-4 NCI-CTCAE v. 3 è stata di 85.3% in pazienti trattati in neoadiuvante con Perjeta + TCH e del 77.0% in pazienti trattati in neoadiuvante con Perjeta, trastuzumab e docetaxel dopo FEC, incluso rispettivamente il 66.7% e 59.5% di neutropenia di grado 4.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#)

#### **4.9 Sovradosaggio**

La dose massima tollerata di pertuzumab non è stata determinata. Nel corso di studi clinici non sono state valutate dosi singole maggiori di 25 mg/kg (1727 mg).

In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere monitorati attentamente per individuare segni o sintomi di reazioni avverse e deve essere iniziato un trattamento sintomatico appropriato.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: medicinali antineoplastici, anticorpi monoclonali, codice ATC: L01XC13

#### Meccanismo d'azione

Perjeta è un anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante mirato specificamente al dominio di dimerizzazione extracellulare (sottodominio II) del recettore del fattore di crescita epiteliale umano 2 (HER2) e, quindi, blocca la eterodimerizzazione ligando-dipendente di HER2 con altri membri della famiglia HER, compresi EGFR, HER3 e HER4. Di conseguenza, Perjeta inibisce la segnalazione intracellulare avviata dal ligando attraverso due principali vie di segnalazione: protein-chinasi attivata da mitogeni (MAP chinasi) e fosfoinositide 3-chinasi (PI3K). L'inibizione di queste vie di segnalazione può determinare rispettivamente l'arresto della crescita cellulare e l'apoptosi. Perjeta media inoltre la citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente (ADCC).

Sebbene Perjeta in monoterapia inibisca la proliferazione delle cellule tumorali umane, l'associazione di Perjeta e trastuzumab aumenta significativamente l'attività antitumorale nei modelli di xenotrapianto con iperespressione di HER2.

#### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di Perjeta nel carcinoma mammario HER2 positivo è sostenuta da uno studio di confronto randomizzato di fase III nel carcinoma mammario metastatico e da due studi di fase II (uno studio a braccio singolo nel carcinoma mammario metastatico e uno studio randomizzato di confronto nel setting neoadiuvante).

### Carcinoma mammario metastatico

#### *Perjeta in associazione con trastuzumab e docetaxel*

CLEOPATRA (WO20698) è uno studio clinico di fase III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto in 808 pazienti affetti da carcinoma mammario HER2 positivo non operabile, metastatico o localmente recidivato. I pazienti con fattori di rischio cardiaco clinicamente rilevanti non sono stati inclusi (vedere paragrafo 4.4). A causa dell'esclusione dei pazienti con metastasi al cervello non vi sono dati disponibili circa l'attività di Perjeta sulle metastasi cerebrali. Sono disponibili dati molto limitati in pazienti con malattia non resecabile localmente recidivata. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere placebo + trastuzumab + docetaxel o Perjeta + trastuzumab + docetaxel.

Perjeta e trastuzumab sono stati somministrati a dosi standard ogni 3 settimane. I pazienti sono stati trattati con Perjeta e trastuzumab fino a progressione di malattia, al ritiro del consenso o allo sviluppo di tossicità non gestibile. Docetaxel è stato somministrato a una dose iniziale di 75 mg/m<sup>2</sup> in infusione endovenosa ogni 3 settimane per almeno 6 cicli. La dose di docetaxel poteva essere aumentata fino a 100 mg/m<sup>2</sup> a discrezione dello sperimentatore, se la dose iniziale era stata ben tollerata.

L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata da un comitato di revisione indipendente e definita come il periodo di tempo trascorso dalla data di randomizzazione alla data della progressione di malattia o decesso (per qualsiasi causa) se verificatosi entro 18 settimane dall'ultima valutazione del tumore. Gli endpoint secondari di efficacia erano la sopravvivenza globale (OS), la PFS (valutata dallo sperimentatore), il tasso di risposta obiettiva (ORR), la durata della risposta e il tempo alla progressione dei sintomi secondo il questionario FACT-B sulla qualità della vita.

Circa la metà dei pazienti di ciascun gruppo di trattamento presentava malattia positiva ai recettori ormonali (definita come positiva al recettore degli estrogeni [ER] e/o positiva al recettore del progesterone [PgR]) e circa la metà dei pazienti di ciascun gruppo di trattamento era stata trattata in precedenza con terapia adiuvante o neoadiuvante. La maggior parte di questi pazienti era stata precedentemente trattata con terapia a base di antracicline e l'11% di tutti i pazienti era stato precedentemente trattato con trastuzumab. Complessivamente il 43% dei pazienti di entrambi i gruppi in trattamento era stato precedentemente sottoposto a radioterapia. La LVEF mediana dei pazienti al basale era del 65,0% (intervallo 50% - 88%) in entrambi i gruppi.

I risultati di efficacia dello studio CLEOPATRA sono riassunti nella Tabella 2. Nel gruppo trattato con Perjeta è stato dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS, valutata dalla commissione di revisione indipendente, rispetto al gruppo trattato con placebo. I risultati relativi alla PFS valutata dallo sperimentatore erano simili a quelli osservati per la PFS valutata dalla commissione di revisione indipendente.

**Tabella 2 Sintesi dell'efficacia nello studio CLEOPATRA**

| <b>Parametro</b>   | <b>Placebo+<br/>trastuzumab<br/>+ docetaxel<br/>n=406</b>                                 | <b>Perjeta+<br/>trastuzumab<br/>+ docetaxel<br/>n=402</b>                                 | <b>HR<br/>(IC al 95%)</b>                      | <b>Valore di p</b> |
|--|---|---|--|--------------------|
| <b>Sopravvivenza libera da<br/>progressione (revisione indipendente) –<br/>endpoint primario*</b><br>N. di pazienti con un evento<br>N. mediano di mesi  | 242 (59%)<br>12,4   | 191 (47,5%)<br>18,5   | 0,62<br>[0,51;0,75]                            | <0,0001            |
| <b>Sopravvivenza globale -<br/>endpoint secondario**</b><br>N. di pazienti con un evento*<br>N. mediano di mesi  | 221 (54,4%)<br>40,8   | 168 (41,8%)<br>56,5   | 0,68<br>[0,56; 0,84]                           | 0,0002             |
| <b>Tasso di risposta obiettiva<br/>(ORR)^ - endpoint secondario</b><br>N. di pazienti con malattia<br>misurabile<br>Pazienti che hanno risposto al<br>trattamento***<br>IC al 95% per ORR<br>Risposta completa (CR)<br>Risposta parziale (PR)<br>Malattia stabile (SD)<br>Progressione della malattia (PD) | 336<br>233 (69,3%)<br>[64,1; 74,2]<br>14 (4,2%)<br>219 (65,2%)<br>70 (20,8%)<br>28 (8,3%) | 343<br>275 (80,2%)<br>[75,6; 84,3]<br>19 (5,5%)<br>256 (74,6%)<br>50 (14,6%)<br>13 (3,8%) | Differenza<br>dell'ORR:<br>10,8%<br>[4,2,17,5] | 0,0011             |
| <b>Durata della Risposta †^</b><br>n=<br>N. mediano di settimane<br>IC al 95% per la mediana   | 233<br>54,1<br>[46;64]  | 275<br>87,6<br>[71;106]   |  |                    |

\* Analisi primaria della sopravvivenza libera da progressione, data di cut-off 13 maggio 2011.

\*\* Analisi finale della sopravvivenza globale, data di cut-off 11 febbraio 2014.

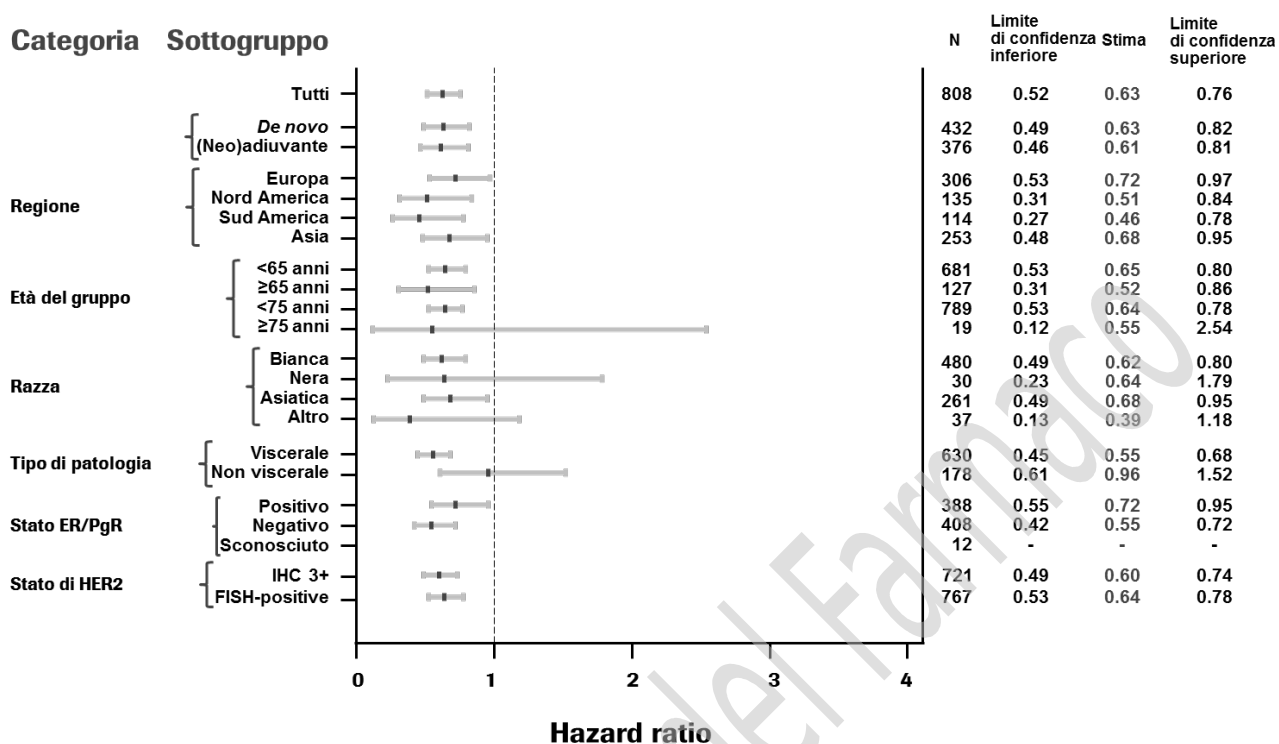
\*\*\* Pazienti con miglior risposta globale CR o PR confermata secondo i criteri RECIST.

† Parametro valutato nei pazienti con miglior risposta globale CR o PR.

^ Il tasso di risposta obiettiva e la durata della risposta sono basati su valutazioni del tumore effettuate dalla struttura di revisione indipendente.

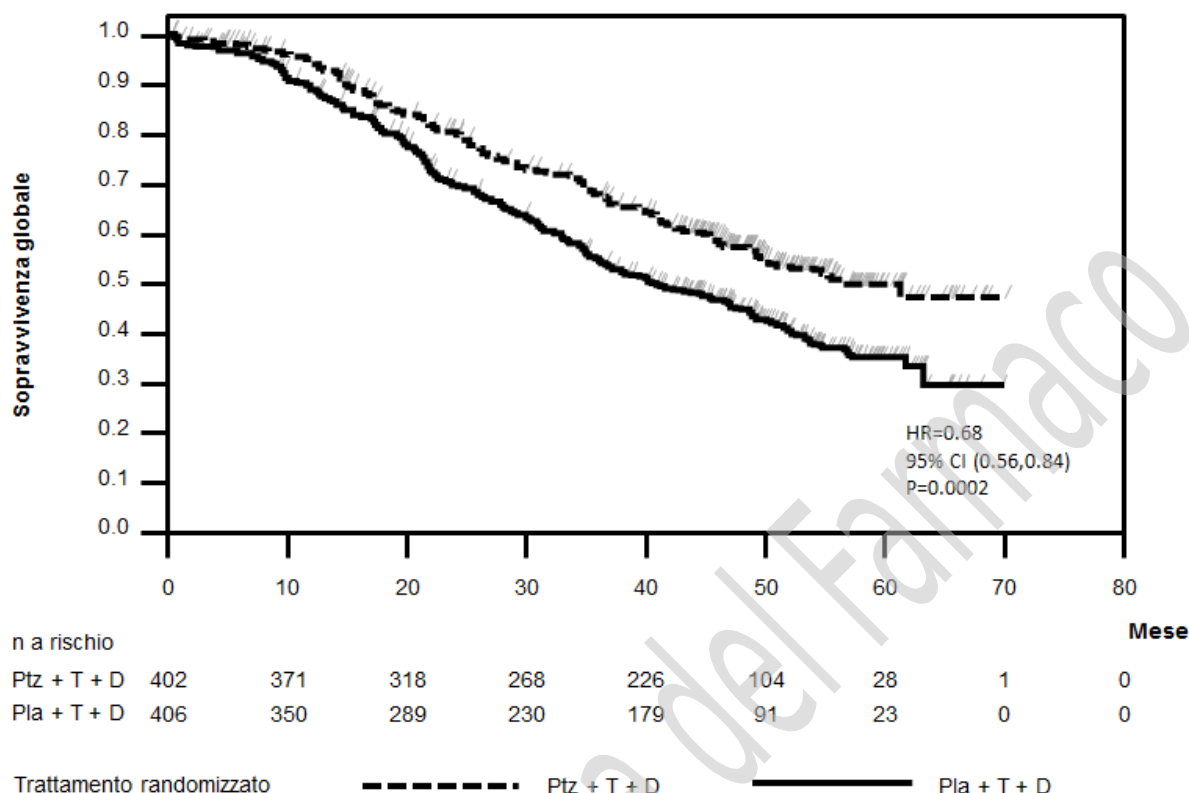
Sono stati osservati risultati compatibili nei vari sottogruppi pre-specificati di pazienti, compresi i sottogruppi basati sui fattori di stratificazione per area geografica e per terapia adiuvante/neoadiuvante precedente o carcinoma mammario metastatico de novo (vedere Figura 1). Un'analisi esplorativa post hoc ha rilevato che nei pazienti precedentemente trattati con trastuzumab (n=88), l'Hazard Ratio per la PFS valutata dalla commissione di revisione indipendente era dello 0,62 (IC al 95% 0,35-1,07) rispetto allo 0,60 (IC al 95% 0,43-0,83) per i pazienti precedentemente sottoposti a una terapia che non includeva trastuzumab (n=288).

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



L'analisi finale della OS è stata condotta al momento del decesso di 389 pazienti (221 nel gruppo trattato con placebo e 168 nel gruppo trattato con Perjeta). Il beneficio statisticamente significativo in termini di OS a favore del gruppo trattato con Perjeta, precedentemente osservato nell'analisi ad interim della OS (condotta un anno dopo l'analisi primaria), è stato mantenuto (HR 0,68,  $p = 0,0002$  test log-rank). Il tempo mediano al decesso è risultato di 40,8 mesi nel gruppo trattato con placebo e di 56,5 mesi nel gruppo trattato con Perjeta (vedere Tabella 2, Figura 2).

**Figura 2 Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale**



HR= hazard ratio; IC = intervallo di confidenza; Pla= placebo; Ptz= pertuzumab (Perjeta); T = trastuzumab (Herceptin); D = docetaxel.

Non sono state osservate differenze statisticamente significative tra i due gruppi di trattamento in termini di qualità della vita correlata alla salute, valutata mediante i punteggi FACT-B TOI-PFB.

#### *Informazioni supplementari relative agli studi clinici*

**BO17929** - studio a braccio singolo nel carcinoma mammario metastatico.

BO17929 era uno studio di fase II, non randomizzato, in pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico i cui tumori avevano mostrato progressione durante il trattamento con trastuzumab.

Il trattamento con Perjeta e trastuzumab ha determinato un tasso di risposta del 24,2%, con un ulteriore 25,8% di pazienti che hanno presentato una stabilizzazione della malattia di almeno 6 mesi, indicando che Perjeta è attivo in seguito a progressione con trastuzumab.

#### *Trattamento neoadiuvante del carcinoma mammario*

Nel setting neoadiuvante, il carcinoma mammario localmente avanzato e infiammatorio è considerato ad alto rischio indipendentemente dallo stato dei recettori ormonali. Nel carcinoma mammario in fase iniziale, le dimensioni del tumore, il grado, lo stato dei recettori ormonali e le metastasi linfonodali devono essere presi in considerazione nella valutazione del rischio.

L'indicazione al trattamento neoadiuvante per il tumore mammario si basa sul dimostrato miglioramento della percentuale di risposte complete patologiche e sul trend positivo in termini di sopravvivenza libera da progressione benchè non sia stato ancora stabilito il beneficio in termini di outcome a lungo termine come per esempio sopravvivenza globale o sopravvivenza libera da progressione .



## NEOSPHERE (WO20697) - studio randomizzato di confronto nel setting neoadiuvante.

NEOSPHERE è uno studio di fase II multicentrico, internazionale, randomizzato e controllato su Perjeta ed è stato condotto in 417 pazienti adulti di sesso femminile affette da carcinoma mammario HER2 positivo di nuova diagnosi, in fase iniziale, infiammatorio o localmente avanzato (T2-4d; tumore primario > 2 cm di diametro), non trattate in precedenza con trastuzumab, chemioterapia o radioterapia.

Non sono state incluse pazienti con metastasi, carcinoma mammario bilaterale, fattori di rischio cardiaco clinicamente importanti (vedere paragrafo 4.4) o LVEF < 55%. La maggior parte delle pazienti erano di età inferiore ai 65 anni.

Le pazienti sono state randomizzate a ricevere, prima dell'intervento chirurgico, uno dei seguenti regimi neoadiuvanti per 4 cicli:

- Trastuzumab + docetaxel
- Perjeta + trastuzumab e docetaxel
- Perjeta + trastuzumab
- Perjeta + docetaxel.

La randomizzazione è stata stratificata in funzione della tipologia di tumore mammario (operabile, localmente avanzato o infiammatorio) e della positività per i recettori ormonali ER o PgR. Pertuzumab è stato somministrato per via endovenosa a una dose iniziale di 840 mg, seguita da 420 mg ogni 3 settimane. Trastuzumab è stato somministrato per via endovenosa a una dose iniziale di 8 mg/kg, seguita da 6 mg/kg ogni 3 settimane. Docetaxel è stato somministrato per via endovenosa a una dose iniziale di 75 mg/m<sup>2</sup>, seguita da 75 o 100 mg/m<sup>2</sup> (se tollerati) ogni 3 settimane. Dopo l'intervento chirurgico tutte le pazienti hanno ricevuto 3 cicli di 5-fluorouracile (600 mg/m<sup>2</sup>), epirubicina (90 mg/m<sup>2</sup>) e ciclofosfamide (600 mg/m<sup>2</sup>) (FEC) somministrati per via endovenosa ogni 3 settimane e trastuzumab somministrato per via endovenosa ogni 3 settimane al fine di completare un anno di terapia. Alle pazienti che hanno ricevuto prima dell'intervento chirurgico esclusivamente Perjeta + trastuzumab sono stati somministrati dopo l'intervento sia FEC sia docetaxel.

L'endpoint primario dello studio era il tasso di risposta patologica completa (pCR) (ypT0/is). Gli endpoint secondari di efficacia erano il tasso di risposta clinica, il tasso di chirurgia conservativa della mammella (solo tumori T2-3), la sopravvivenza libera da malattia (DFS) e la PFS. Altri tassi esplorativi di pCR comprendevano lo stato dei linfonodi (ypT0/isN0 e ypT0N0).

I dati demografici erano ben equilibrati (l'età mediana era pari a 49-50 anni, la maggior parte dei soggetti era caucasica [71%] e tutti erano di sesso femminile). Complessivamente il 7% delle pazienti era affetto da carcinoma mammario infiammatorio, il 32% da carcinoma mammario localmente avanzato e il 61% da carcinoma mammario operabile. Circa la metà delle pazienti in ciascun gruppo di trattamento aveva malattia positiva ai recettori ormonali (ER positiva e/o PgR positiva).

I risultati di efficacia sono presentati nella Tabella 3. Nelle pazienti trattate con Perjeta + trastuzumab e docetaxel è stato osservato un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente rilevante dei tassi di pCR (ypT0/is) rispetto alle pazienti a cui sono stati somministrati trastuzumab e docetaxel (45,8% versus 29,0%, valore di p = 0,0141). Indipendentemente dalla definizione di pCR adottata sono stati evidenziati risultati coerenti. La differenza nel tasso di pCR ottenuta nel gruppo di pazienti trattate con Perjeta+trastuzumab e docetaxel rispetto a quelle tratte con trastuzumab e docetaxel verosimilmente si tradurrà in una differenza clinicamente significativa dei risultati a lungo termine ed è supportata dall'andamento positivo di PFS (HR 0.69, 95% CI 0.34, 1.40) e DFS (HR 0.60, 95% CI 0.28, 1.27).

I tassi di pCR e l'entità del beneficio ottenuto con Perjeta (Perjeta più trastuzumab e docetaxel rispetto a pazienti trattate con trastuzumab e docetaxel) sono risultati inferiori nel sottogruppo di pazienti con tumore mammario positivo ai recettori ormonali (differenza del 6% di pCR a livello mammario) rispetto alle pazienti con tumori negativi ai recettori ormonali (differenza del 26,4% di pCR a livello mammario). I tassi di pCR sono risultati simili nelle pazienti inoperabili rispetto a quelle

con malattia localmente avanzata. Sono state incluse poche pazienti con carcinoma mammario infiammatorio, per cui non è possibile trarre conclusioni definitive sull'efficacia di Perjeta, tuttavia il tasso di pCR è stata maggiore nei pazienti che hanno ricevuto Perjeta con trastuzumab e docetaxel.

### **TRYPHAENA (BO22280)**

TRYPHAENA è uno studio clinico di fase II, multicentrico e randomizzato condotto su 225 pazienti con carcinoma mammario HER2 positivo, localmente avanzato, operabile o infiammatorio (T2-4d; tumore primario > 2 cm di diametro) non trattate in precedenza con trastuzumab, chemioterapia o radioterapia. Non sono state incluse paziente con metastasi, carcinoma mammario bilaterale, fattori di rischio cardiaci clinicamente importanti (vedere paragrafo 4.4) o LVEF < 55%. La maggior parte delle pazienti erano di età inferiore ai 65 anni. Le pazienti sono state randomizzate a ricevere, prima dell'intervento chirurgico, uno dei 3 regimi neoadiuvanti indicati di seguito:

- 3 cicli di FEC seguiti da 3 cicli di docetaxel, tutti somministrati in concomitanza con Perjeta e trastuzumab
- 3 cicli di FEC in monoterapia seguiti da 3 cicli di docetaxel, con somministrazione concomitante di trastuzumab e Perjeta
- 6 cicli di TCH in associazione con Perjeta.

La randomizzazione è stata stratificata in funzione della tipologia di carcinoma mammario (operabile, localmente avanzato o infiammatorio) e della positività a ER e/o PgR.

Pertuzumab è stato somministrato per via endovenosa a una dose iniziale di 840 mg, seguita da 420 mg ogni 3 settimane. Trastuzumab è stato somministrato per via endovenosa a una dose iniziale di 8 mg/kg, seguita da 6 mg/kg ogni 3 settimane. Il trattamento FEC (5-fluorouracile [500 mg/m<sup>2</sup>], epirubicina [100 mg/m<sup>2</sup>], ciclofosfamide [600 mg/m<sup>2</sup>]) è stato somministrato per via endovenosa ogni 3 settimane per 3 cicli. Docetaxel è stato somministrato a una dose iniziale di 75 mg/m<sup>2</sup> mediante infusione e.v. ogni 3 settimane con la possibilità di aumentare progressivamente la dose a 100 mg/m<sup>2</sup> a discrezione dello sperimentatore nel caso in cui la dose iniziale fosse ben tollerata. Tuttavia, nel gruppo trattato con Perjeta in associazione con TCH, docetaxel è stato somministrato per via endovenosa a 75 mg/m<sup>2</sup> (aumento progressivo della dose non consentito) e carboplatino (AUC 6) per via endovenosa ogni 3 settimane. Dopo l'intervento chirurgico tutte le pazienti sono state trattate con trastuzumab al fine di completare un anno di terapia.

L'endpoint primario dello studio era la sicurezza cardiaca durante il periodo di trattamento neoadiuvante della sperimentazione. Gli endpoint secondari di efficacia erano il tasso di pCR della mammella (ypT0/is), la DFS, la PFS e la OS.

I dati demografici erano ben equilibrati tra i bracci (l'età mediana era pari a 49-50 anni, la maggior parte dei soggetti era caucasica [77%] e tutti erano di sesso femminile). Complessivamente il 6% delle pazienti era affetto da carcinoma mammario infiammatorio, il 25% da carcinoma mammario localmente avanzato e il 69% da carcinoma mammario operabile. La malattia di circa la metà delle pazienti in ciascun gruppo di trattamento era ER positiva e/o PgR positiva.

Rispetto ai dati pubblicati per regimi di terapia simili senza pertuzumab, in tutti e 3 i bracci di trattamento sono stati osservati elevati tassi di pCR (vedere Tabella 3). Indipendentemente dalla definizione di pCR adottata i risultati si sono dimostrati coerenti. I tassi di pCR sono risultati inferiori nel sottogruppo di pazienti con tumori positivi ai recettori ormonali (range: da 46,2% a 50,0%) rispetto alle pazienti con tumori negativi ai recettori ormonali (range: da 65,0% a 83,8%).

I tassi di pCR sono risultati simili nelle pazienti inoperabili rispetto a quelle con malattia localmente avanzata. Le pazienti con carcinoma mammario infiammatorio sono state poche per trarre conclusioni definitive.

**Tabella 3 NEOSPHERE (WO20697) e TRYPHAENA (BO22280): panoramica dell'efficacia (popolazione *Intent to Treat*)**

| Parametro   | NEOSPHERE (WO20697)              |  |  |  | TRYPHAENA (BO22280)   |   |                            |
|---|----------------------------------|--|--|--|---|---|----------------------------|
|   | Trastuzumab + docetaxel<br>N=107 | Perjeta + trastuzumab + docetaxel<br>N=107 | Perjeta + trastuzumab<br>N=107             | Perjeta + docetaxel<br>N=96                          | Perjeta + trastuzumab + FEC→<br>Perjeta + trastuzumab + docetaxel<br>N=73 | FEC→<br>Perjeta + trastuzumab + docetaxel<br>N=75 | Perjeta + TCH<br>N=77      |
| Tasso di pCR della mammella (ypT0/is) n. (%) [IC al 95%] <sup>1</sup>       | 31 (29,0%)<br>[20,6; 38,5]       | 49 (45,8%)<br>[36,1; 55,7]                 | 18 (16,8%)<br>[10,3; 25,3]                 | 23 (24,0%)<br>[15,8; 33,7]                           | 45 (61,6%)<br>[49,5; 72,8]  | 43 (57,3%)<br>[45,4; 68,7]                        | 51 (66,2%)<br>[54,6; 76,6] |
| Differenza nei tassi di pCR <sup>2</sup> [IC al 95%] <sup>3</sup>           |                                  | +16,8%<br>[3,5; 30,1]                      | -12,2%<br>[-23,8; -0,5]                    | -21,8%<br>[-35,1; -8,5]                              | NA  | NA  | NA                         |
| Valore di p (con corr. di Simes del test CMH) <sup>4</sup>                  |                                  | 0,0141<br>(versus trastuzumab + docetaxel) | 0,0198<br>(versus trastuzumab + docetaxel) | 0,0030<br>(versus Perjeta + trastuzumab + docetaxel) | NA  | NA  | NA                         |
| Tasso di pCR della mammella e del linfonodo (ypT0/is N0) n. (%) [IC al 95%] | 23 (21,5%)<br>[14,1; 30,5]       | 42 (39,3%)<br>[30,3; 49,2]                 | 12 (11,2%)<br>[5,9; 18,8]                  | 17 (17,7%)<br>[10,7; 26,8]                           | 41 (56,2%)<br>[44,1; 67,8]  | 41 (54,7%)<br>[42,7; 66,2]                        | 49 (63,6%)<br>[51,9; 74,3] |
| ypT0 N0 n. (%) [IC al 95%]  | 13 (12,1%)<br>[6,6; 19,9]        | 35 (32,7%)<br>[24,0; 42,5]                 | 6 (5,6%)<br>[2,1; 11,8]                    | 13 (13,2%)<br>[7,4; 22,0]                            | 37 (50,7%)<br>[38,7; 62,6]  | 34 (45,3%)<br>[33,8; 57,3]                        | 40 (51,9%)<br>[40,3; 63,5] |

|                               | NEOSPHERE (WO20697)              |  |                                |                             | TRYPHAENA (BO22280)   |   |                       |
|-------------------------------|----------------------------------|--|--------------------------------|-----------------------------|---|---|-----------------------|
| Parametro                     | Trastuzumab + docetaxel<br>N=107 | Perjeta + trastuzumab + docetaxel<br>N=107 | Perjeta + trastuzumab<br>N=107 | Perjeta + docetaxel<br>N=96 | Perjeta + trastuzumab + FEC→<br>Perjeta + trastuzumab + docetaxel<br>N=73 | FEC→<br>Perjeta + trastuzumab + docetaxel<br>N=75 | Perjeta + TCH<br>N=77 |
| Risposta clinica <sup>5</sup> | 79 (79,8%)                       | 89 (88,1%)                                 | 69 (67,6%)                     | 65 (71,4%)                  | 67 (91,8%)  | 71 (94,7%)  | 69 (89,6%)            |

FEC: 5-fluorouracile, epirubicina, ciclofosfamide; TCH: docetaxel, carboplatino e trastuzumab, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel

1. IC al 95% per un campione binomiale utilizzando il metodo di Pearson-Clopper.
2. I trattamenti Perjeta + trastuzumab + docetaxel e Perjeta + trastuzumab sono confrontati a trastuzumab + docetaxel, mentre Perjeta + docetaxel è confrontato a Perjeta + trastuzumab + docetaxel.
3. IC al 95% approssimato per la differenza di due tassi di risposta utilizzando il metodo di Hauck-Anderson.
4. Valore di p ottenuto dal test di Cochran-Mantel-Haenszel, con aggiustamento di Simes per la molteplicità.
5. La risposta clinica rappresenta le pazienti con CR o PR come miglior risposta globale durante il periodo neoadiuvante (per la lesione mammaria primaria).

### BERENICE (WO29217)

Lo studio BERENICE è uno studio di fase II non randomizzato, in aperto, multicentrico e internazionale condotto su 401 pazienti affetti da carcinoma mammario HER2-positivo, localmente avanzato, infiammatorio o carcinoma mammario HER2-positivo in stadio iniziale (con tumori primari di diametro > 2 cm o linfonodi positivi).

Lo studio BERENICE comprendeva due gruppi paralleli di pazienti. I soggetti ritenuti idonei al trattamento neoadiuvante con trastuzumab + chemioterapia a base di antracicline/taxani sono stati assegnati al trattamento con uno dei due regimi specificati di seguito prima della chirurgia:

- Coorte A - 4 cicli con regime *dose dense* di doxorubicina e ciclofosfamide ogni due settimane seguiti da 4 cicli di Perjeta in associazione a trastuzumab e paclitaxel
- Coorte B - 4 cicli di FEC seguiti da 4 cicli di Perjeta in associazione a trastuzumab e docetaxel.

Dopo la chirurgia, tutti i pazienti sono stati trattati con Perjeta e trastuzumab per via endovenosa ogni 3 settimane fino al completamento di 1 anno di terapia.

L'endpoint primario dello studio BERENICE era la sicurezza cardiaca durante la fase di trattamento neoadiuvante della sperimentazione.

L'endpoint primario di sicurezza cardiaca, es. l'incidenza di LVD di NYVA classe III / IV e declino di LVEF, è risultato coerente con i dati riscontrati precedentemente nel setting neoadiuvante (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

### Immunogenicità

I pazienti nello studio CLEOPATRA sono stati valutati in diversi momenti per individuare la presenza di anticorpi anti-farmaco (ADA) diretti contro Perjeta. Il 3,3% (13 pazienti su 389) dei pazienti trattati con Perjeta e il 6,7% (25 pazienti su 372) di quelli trattati con placebo sono risultati positivi agli ADA. Di questi 38 pazienti, nessuno ha manifestato gravi (grado 4 NCI-CTCAE) reazioni all'infusione o reazioni di ipersensibilità (anafilassi) che fossero chiaramente correlate agli ADA. Nella fase neoadiuvante dello studio BERENICE, lo 0,3% dei pazienti trattati con Perjeta, ovvero 1 paziente su 383, è risultato positivo agli ADA. Tale paziente non ha manifestato reazioni anafilattiche né di ipersensibilità. Tuttavia, si sono manifestate reazioni di ipersensibilità di grado 3 associate agli ADA rilevabili in 2 dei 366 pazienti trattati con Perjeta (0,5%) negli studi di fase I e II. Attualmente non sono disponibili dati sufficienti per valutare gli effetti degli ADA sull'efficacia di Perjeta in associazione con trastuzumab e docetaxel.

## Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha revocato l'obbligo di presentare i risultati di studi condotti con Perjeta in tutti i sottogruppi nella popolazione pediatrica con carcinoma mammario (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso in pazienti pediatrici).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

È stata condotta un'analisi farmacocinetica di popolazione con i dati di 481 pazienti di diversi studi clinici (fase I, II e III) affetti da varie neoplasie maligne avanzate che sono stati trattati con Perjeta in monoterapia o in associazione con dosi di pertuzumab comprese tra 2 e 25 mg/kg somministrate ogni 3 settimane tramite infusioni endovenose di 30-60 minuti.

### Assorbimento

Perjeta è somministrato mediante infusione endovenosa. Non sono stati effettuati studi su altre vie di somministrazione.

### Distribuzione

Tra tutti gli studi clinici il volume di distribuzione del compartimento centrale (V<sub>c</sub>) e periferico (V<sub>p</sub>) nel paziente tipico è stato rispettivamente di 3,11 e 2,46 litri.

### Biotrasformazione

Il metabolismo di pertuzumab non è stato studiato direttamente. Gli anticorpi sono eliminati principalmente mediante il catabolismo.

### Eliminazione

La clearance (CL) mediana di Perjeta era di 0,235 litri/giorno e l'emivita mediana era di 18 giorni.

### Linearità/non linearità

Pertuzumab ha mostrato una farmacocinetica lineare all'interno dell'intervallo di dosi raccomandato.

### Pazienti anziani

I risultati di un'analisi farmacocinetica di popolazione non hanno mostrato differenze significative nella farmacocinetica di pertuzumab tra i pazienti di età <65 anni (n=306) e i pazienti di età ≥ 65 anni (n=175).

### Compromissione della funzionalità renale

Non sono stati condotti studi clinici specifici con Perjeta in pazienti con compromissione della funzionalità renale. Sulla base dei risultati dell'analisi farmacocinetica di popolazione, l'esposizione a pertuzumab dei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve (clearance della creatinina [CL<sub>cr</sub>] da 60 a 90 ml/min, N=200) a moderata (CL<sub>cr</sub> da 30 a 60 ml/min, N=71) era simile a quella dei pazienti con funzionalità renale nella norma (CL<sub>cr</sub> maggiore di 90 ml/min, N=200). Non è stata osservata nessuna correlazione tra la CL<sub>cr</sub> e l'esposizione a pertuzumab oltre l'intervallo della CL<sub>cr</sub> (da 27 a 244 ml/min).

### Altre popolazioni speciali

L'analisi farmacocinetica di popolazione ha suggerito l'assenza di differenze farmacocinetiche basate su età, sesso ed etnia (giapponesi o non giapponesi). L'albumina basale e la massa corporea magra

erano le covariate più significative a influenzare la CL. La CL è diminuita nei pazienti con concentrazioni basali di albumina più elevate ed è aumentata nei pazienti con una maggiore massa corporea magra. Tuttavia, le analisi di sensibilità eseguite con la dose e lo schema di somministrazione raccomandati di Perjeta hanno mostrato che a valori estremi di queste due covariate, non vi era impatto significativo sulla capacità di conseguire le concentrazioni target allo stato stazionario individuate nei modelli preclinici di xenotrapianto di tumore. Pertanto, non è necessario aggiustare il dosaggio di pertuzumab in base a queste covariate.

I risultati farmacocinetici (PK) di pertuzumab nello studio NEOSPHERE sono in linea con le previsioni del precedente modello di PK di popolazione.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Non sono stati condotti studi specifici sugli animali per valutare l'effetto di pertuzumab sulla fertilità. Dagli studi di tossicità a dose ripetuta condotti nelle scimmie cynomolgus non è possibile trarre nessuna conclusione definitiva degli effetti avversi sugli organi riproduttivi maschili.

Sono stati condotti studi di tossicologia riproduttiva in scimmie cynomolgus gravide (dal 19 fino al 50 giorno di gestazione [GG]) a dosi iniziali di 30-150 mg/kg seguite da dosi bisettimanali di 10-100 mg/kg. Questi livelli di dose hanno determinato un'esposizione clinicamente rilevante da 2,5 a 20 volte maggiore rispetto alla dose umana raccomandata, sulla base della  $C_{max}$ . La somministrazione endovenosa di pertuzumab dal 19 fino al 50 giorno di gestazione (GG) (periodo di organogenesi) era embriotossica con un aumento dose-dipendente di decessi embrio-fetali dal 25 al 70 GG. Le incidenze di mortalità embrio-fetale sono state del 33, 50 e 85% per le scimmie gravide trattate con dosi bisettimanali di pertuzumab rispettivamente di 10, 30 e 100 mg/kg (da 2,5 a 20 volte superiore alla dose umana raccomandata, in base alla  $C_{max}$ ). Al momento del taglio Cesareo avvenuto al 100 GG in tutti i gruppi trattati con pertuzumab sono stati rilevati oligoidramnios, riduzione del peso polmonare e renale relativo ed ipoplasia renale evidenziabile microscopicamente in linea con un ritardo dello sviluppo renale. Inoltre, in linea con la riduzione dello sviluppo fetale, secondaria all'oligoidramnios sono stati anche rilevati: ipoplasia polmonare (1 di 6 nel gruppo 30 mg/kg e 1 di 2 nel gruppo 100 mg/kg), difetti del setto ventricolare (1 di 6 nel gruppo 30 mg/kg), assottigliamento della parete ventricolare (1 di 2 nel gruppo 100 mg/kg) e difetti scheletrici minori (esterni - 3 di 6 nel gruppo 30 mg/kg). L'esposizione a Pertuzumab è stata riscontrata nella prole di tutti i gruppi trattati a livelli compresi tra il 29 e il 40% dei livelli sierici materni al 100 GG.

Nelle scimmie cynomolgus, la somministrazione settimanale di pertuzumab per via e.v. a dosi fino a 150 mg/kg/dose è stata generalmente ben tollerata. Con dosi di 15 mg/kg e superiori, è stata osservata diarrea lieve intermittente, associata al trattamento. In un sottogruppo di scimmie, la somministrazione cronica (da 7 a 26 dosi settimanali) ha determinato gravi episodi di diarrea secretoria. La diarrea è stata gestita (ad eccezione dell'eutanasia di un animale, 50 mg/kg/dose) con trattamenti di supporto, tra cui idratazione per via endovenosa.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acido acetico glaciale

L-istidina

Saccarosio

Polisorbato 20.

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Non usare soluzioni di glucosio (5%) per diluire Perjeta perché il farmaco è chimicamente e fisicamente instabile in queste soluzioni.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

#### Flaconcino non aperto:

2 anni

#### Soluzione diluita:

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore alla temperatura di 30°C. Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso prima della somministrazione sono di responsabilità dell'utilizzatore e non devono normalmente superare le 24 ore a 2-8°C, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Conservare il flaconcino nell'astuccio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino (di vetro di tipo I), con tappo (in gomma butilica) contenente 14 ml di soluzione.

Confezione da 1 flaconcino.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Perjeta non contiene nessun conservante antimicrobico. Pertanto, occorre prestare attenzione al fine di assicurare la sterilità della soluzione infusione preparata che deve essere predisposta da un operatore sanitario.

Perjeta è monouso.

Il flaconcino non deve essere agitato. 14 ml di Perjeta concentrato devono essere prelevati dal flaconcino e diluiti nella sacca di infusione da 250 ml in PVC o polietilene non PVC, contenente cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) soluzione per infusione. Dopo la diluizione, un ml di soluzione deve contenere circa 3,02 mg di pertuzumab (840 mg/278 ml) per la dose iniziale dove sono richiesti due flaconcini e circa 1,59 mg di pertuzumab (420 mg/264 ml) per la dose di mantenimento dove è richiesto un flaconcino.

La sacca deve essere capovolta con delicatezza per miscelare la soluzione evitando la formazione di schiuma.

I medicinali per infusione parenterale devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per escludere la presenza di particelle e di cambiamento del colore. Se si nota la presenza di particelle o alterazione cambiamento del colore, la soluzione non deve essere utilizzata. Si deve somministrare l'infusione immediatamente dopo averla preparata (vedere paragrafo 6.3).

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Regno Unito

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

EU/1/13/813/001

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 4 marzo 2013

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.



## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E  
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO  
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Genentech, Inc.  
1000 New Horizons Way  
Vacaville, CA 95688-9431  
USA

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

● **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

I requisiti per la presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2010/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul portale web dell'Agenzia europea dei medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

● Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

| <b>Descrizione</b>  | <b>Termine</b> |
|---|----------------|
| MO28047 (PERUSE)<br>Uno studio multicentrico, in aperto, a braccio singolo con pertuzumab in combinazione a trastuzumab e un taxano in pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo avanzato (metastatico o localmente recidivante) in prima linea di trattamento. | Settembre 2020 |

Agenzia Italiana del Farmaco