

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Perjeta 420 mg concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis de 14 ml de concentrado contém 420 mg de pertuzumab numa concentração de 30 mg/ml.

Após diluição, um ml de solução contém aproximadamente 3,02 mg de pertuzumab para a dose inicial e aproximadamente 1,59 mg de pertuzumab para a dose de manutenção (ver secção 6.6).

Pertuzumab é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado, produzido em células de mamífero (ovário de hamster chinês) por tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

Líquido límpido a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Cancro da mama em estádios precoces

Perjeta é indicado para utilização, em associação com trastuzumab e quimioterapia para o:

- tratamento neoadjuvante de doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo, localmente avançado, inflamatório, ou em estádios precoces com elevado risco de recidiva (ver secção 5.1)
- tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo em estágio precoce com elevado risco de recidiva (ver secção 5.1)

Cancro da mama metastizado

Perjeta é indicado para utilização, em associação com trastuzumab e docetaxel, em doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo, metastizado ou localmente recorrente não ressecável, que não tenham recebido previamente tratamento anti-HER2 ou quimioterapia para a sua doença metastática.

4.2 Posologia e modo de administração

Perjeta apenas deve ser iniciado sob supervisão de um médico com experiência na administração de medicamentos antineoplásicos. Perjeta deve ser administrado por um profissional de saúde preparado para controlar anafilaxia e num local onde estejam imediatamente disponíveis instalações completas de reanimação.

Posologia

Os doentes tratados com Perjeta devem ter um tumor com classificação HER2 positivo, definido como um resultado 3+ por imunohistoquímica (IHQ) e/ou uma razão $\geq 2,0$ por hibridação *in situ* (HIS), avaliados por um teste validado.

De forma a assegurar resultados precisos e reprodutíveis, o teste deve ser realizado num laboratório especializado que possa assegurar a validação dos procedimentos do teste. Para instruções completas da realização e interpretação dos ensaios, por favor consultar os folhetos informativos de ensaios validados de teste HER2.

A dose de carga inicial recomendada de pertuzumab é de 840 mg, administrada como uma perfusão intravenosa de 60 minutos, seguida posteriormente pela dose de manutenção de 420 mg, administrada de 3 em 3 semanas durante um período de 30 a 60 minutos. Recomenda-se um período de observação de 30-60 minutos após a finalização de cada perfusão. O período de observação deve ser completado antes de cada perfusão subsequente de trastuzumab ou quimioterapia (ver secção 4.4).

Perjeta e trastuzumab devem ser administrados sequencialmente e não podem ser misturados no mesmo saco de perfusão. Perjeta e trastuzumab podem ser administrados por qualquer ordem. Quando administrado com Perjeta, recomenda-se seguir um regime de 3 em 3 semanas para o trastuzumab, administrado:

- como uma perfusão IV com uma dose de carga inicial de trastuzumab de 8 mg/kg de peso corporal, seguida posteriormente pela dose de manutenção de 6 mg/kg de peso corporal de 3 em 3 semanas
- ou
- como uma dose subcutânea fixa de trastuzumab por injeção (600 mg) de 3 em 3 semanas, independentemente do peso corporal do doente.

Em doentes a receber um taxano, Perjeta e trastuzumab devem ser administrados antes do taxano.

Quando administrado com Perjeta, docetaxel pode ser iniciado na dose de 75 mg/m² e, subsequentemente, esta pode ser aumentada até 100 mg/m², dependendo do regime escolhido e da tolerabilidade à dose inicial. Alternativamente, docetaxel pode ser administrado na dose de 100 mg/m², a cada 3 semanas, desde o início, novamente dependendo do regime escolhido. Se for utilizado um regime baseado em carboplatina, a dose recomendada de docetaxel é de 75 mg/m² durante a totalidade do tratamento (sem aumento de dose). Quando administrado com Perjeta no contexto adjuvante, a dose recomendada de paclitaxel é de 80 mg/m², uma vez por semana, durante 12 ciclos semanais.

Em doentes a receber um regime com base em antraciclina, Perjeta e trastuzumab devem ser administrados após a finalização do regime completo da antraciclina (ver secção 4.4).

Cancro da mama metastizado

Perjeta deve ser administrado em associação com trastuzumab e docetaxel. O tratamento com Perjeta e trastuzumab pode continuar até à progressão da doença ou toxicidade não controlável, mesmo que o tratamento com docetaxel seja descontinuado.

Cancro da mama em estádios precoces

No contexto neoadjuvante, Perjeta deve ser administrado durante 3 a 6 ciclos, em associação com trastuzumab e quimioterapia, como parte de um regime completo de tratamento para cancro da mama em estádios precoces (ver secção 5.1).

No contexto adjuvante, Perjeta deve ser administrado em associação com trastuzumab durante um período total de um ano (até 18 ciclos ou até recidiva da doença, ou toxicidade não controlada, o que ocorrer primeiro) como parte de um regime completo para cancro da mama em estádios precoces, independentemente do momento da cirurgia. O tratamento deve incluir quimioterapia padrão com base em antraciclina e/ou taxano. Perjeta e trastuzumab devem ser iniciados no Dia 1 do primeiro ciclo contendo taxano e devem continuar mesmo que a quimioterapia seja descontinuada.

Atraso ou omissão de doses

Para recomendações sobre o atraso ou omissão de doses, por favor consultar a Tabela 1 abaixo.

Tabela 1 Recomendações sobre o atraso ou omissão de doses

Tempo entre duas perfusões sequenciais	Perjeta	trastuzumab	
		IV	SC
< 6 semanas	A dose de 420 mg de pertuzumab deve ser administrada o mais rapidamente possível. Não aguardar até à próxima dose planeada. De seguida, regressar ao regime original planeado.	A dose de 6 mg/kg de trastuzumab IV deve ser administrada o mais rapidamente possível. Não aguardar até à próxima dose planeada. De seguida, regressar ao regime original planeado.	A dose fixa de 600 mg de trastuzumab SC deve ser administrada o mais rapidamente possível. Não aguardar até à próxima dose planeada.
≥ 6 semanas	A dose de carga de 840 mg de pertuzumab deve ser readministrada como uma perfusão de 60 minutos, seguida por uma dose de manutenção de 420 mg IV, administrada de 3 em 3 semanas.	A dose de carga de 8 mg/kg de trastuzumab IV deve ser readministrada durante aproximadamente 90 minutos, seguida por uma dose de manutenção de 6 mg/kg IV, administrada de 3 em 3 semanas.	

Modificação das doses

Não se recomendam reduções de dose de Perjeta ou trastuzumab. Para mais detalhes sobre o trastuzumab, por favor consulte o Resumo das Características do Medicamento (RCM).

Os doentes podem continuar o tratamento durante períodos de mielossupressão reversível induzida por quimioterapia mas, durante este período, devem ser cuidadosamente monitorizados no que respeita a complicações de neutropenia. Para modificações de dose de docetaxel e outra quimioterapia, consultar o RCM aplicável.

Se o tratamento com trastuzumab for interrompido, o tratamento com Perjeta deve ser interrompido.

Disfunção ventricular esquerda

Perjeta e trastuzumab devem ser suspensos durante, pelo menos, 3 semanas, em caso de sinais e sintomas sugestivos de insuficiência cardíaca congestiva. Perjeta deve ser interrompido se a insuficiência cardíaca sintomática for confirmada (para mais detalhes ver secção 4.4).

Doentes com cancro da mama metastizado

Na fase de pré-tratamento os doentes devem ter uma fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) ≥ 50%. Perjeta e trastuzumab devem ser suspensos durante, pelo menos, 3 semanas em caso de:

- diminuição da FEVE para menos de 40%
- uma FEVE de 40%-45% associada a uma diminuição ≥ a 10 pontos percentuais abaixo dos valores de pré-tratamento.

Perjeta e trastuzumab podem ser reiniciados se a FEVE recuperar para > 45%, ou para 40-45% associada a uma diferença de < 10 pontos percentuais abaixo dos valores de pré-tratamento.

Doentes com cancro da mama em estágio precoce

Na fase de pré-tratamento os doentes devem ter uma FEVE $\geq 55\%$ ($\geq 50\%$ após completarem a componente antraciclina da quimioterapia, se esta for administrada). Perjeta e trastuzumab devem ser suspensos durante, pelo menos, 3 semanas em caso de:

- diminuição da FEVE para menos de 50% associada a uma diminuição \geq a 10 pontos percentuais abaixo dos valores de pré-tratamento.

Perjeta e trastuzumab podem ser reiniciados se a FEVE recuperar para $\geq 50\%$, ou para uma diferença de < 10 pontos percentuais abaixo dos valores de pré-tratamento.

Doentes idosos

No global, não se observaram diferenças na eficácia de Perjeta em doentes com idade ≥ 65 e < 65 anos. Não é necessário ajuste de dose na população idosa com idade ≥ 65 anos. Estão disponíveis dados limitados em doentes com idade > 75 anos. Por favor consultar a avaliação de segurança de Perjeta em doentes idosos na secção 4.8.

Compromisso renal

Não é necessário ajustar a dose de pertuzumab em doentes com compromisso ligeiro a moderado da função renal. Não se podem fazer recomendações de dose para doentes com compromisso grave da função renal devido aos limitados dados de farmacocinética disponíveis (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

A segurança e eficácia de Perjeta não foram estudadas em doentes com compromisso hepático. Não se podem fazer recomendações específicas da dose.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Perjeta em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existe utilização relevante de Perjeta na população pediátrica na indicação cancro da mama.

Modo de administração

Perjeta é administrado por via intravenosa por perfusão. Não deve ser administrado através de injeção intravenosa ou bólus. Para instruções acerca da diluição de Perjeta antes da administração, ver secções 6.2 e 6.6.

O período de perfusão recomendado para a dose inicial é de 60 minutos. Se a primeira perfusão for bem tolerada, as perfusões subsequentes podem ser administradas durante um período de 30 a 60 minutos (ver secção 4.4).

Reações à perfusão

A taxa de perfusão pode ser diminuída ou interrompida se o doente desenvolver uma reação à perfusão (ver secção 4.8). A perfusão pode ser reiniciada quando os sintomas diminuírem. Os tratamentos, incluindo oxigénio, agonistas beta, anti-histamínicos, administração rápida de fluidos IV e antipiréticos, podem também ajudar a aliviar os sintomas.

Reações de hipersensibilidade/anafilaxia

A perfusão deve ser interrompida imediata e permanentemente se o doente tiver uma reação de grau 4 NCI-CTCAE [*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*] (anafilaxia), broncoespasmo ou síndrome de dificuldade respiratória aguda (ver secção 4.4).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado deve ser claramente registado.

Disfunção ventricular esquerda (incluindo insuficiência cardíaca congestiva)

Foram notificadas diminuições da FEVE com medicamentos que bloqueiam a atividade HER2, incluindo Perjeta. A incidência de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (DVE [insuficiência cardíaca congestiva]) sintomática foi superior em doentes tratados com Perjeta em associação com trastuzumab e quimioterapia quando comparado com trastuzumab e quimioterapia. Os doentes que receberam previamente antraciclina ou radioterapia na região torácica podem ter um risco superior de diminuições da FEVE. A maioria dos casos notificados de insuficiência cardíaca sintomática em contexto adjuvante ocorreram em doentes que receberam quimioterapia com base em antraciclina (ver secção 4.8).

Perjeta não foi estudado em doentes com: valores de FEVE < 50% antes do início do tratamento; história anterior de insuficiência cardíaca congestiva (ICC); diminuição da FEVE para < 50% durante tratamento adjuvante anterior com trastuzumab; ou doenças que possam diminuir a função ventricular esquerda, tais como hipertensão não controlada, enfarte do miocárdio recente, arritmia cardíaca grave que requeira tratamento, ou exposição cumulativa anterior a antraciclina > 360 mg/m² de doxorubicina ou o seu equivalente.

Deve avaliar-se a FEVE antes do início de Perjeta e, em intervalos regulares, durante o tratamento com Perjeta (e.x. uma vez durante o tratamento neoadjuvante e a cada 12 semanas no contexto adjuvante ou metastático) para assegurar que a FEVE se encontra dentro dos limites normais. Se a FEVE tiver diminuído como indicado na secção 4.2 e não tiver melhorado, ou se tiver diminuído mais na avaliação subsequente, deve-se considerar seriamente a interrupção de Perjeta e de trastuzumab, exceto se os benefícios para o doente individual forem considerados superiores aos riscos.

Antes da utilização de Perjeta com uma antraciclina deve ser cuidadosamente considerado e balanceado o risco cardíaco relativamente à necessidade médica individual do doente. Com base nas ações farmacológicas de agentes dirigidos anti-HER2 e antraciclina, pode esperar-se um risco de toxicidade cardíaca superior com a utilização concomitante de Perjeta e antraciclina do que com uma utilização sequencial.

A utilização sequencial de Perjeta (em associação com trastuzumab e um taxano) foi avaliada após a utilização do componente epirrubina ou doxorubicina de vários regimes à base de antraciclina nos estudos APHINITY e BERENICE. No entanto, apenas estão disponíveis dados de segurança limitados relativamente à utilização em simultâneo de Perjeta e uma antraciclina. No estudo TRYPHAENA, Perjeta foi administrado simultaneamente com a epirrubina, como parte do regime FEC (5-fluorouracilo, epirrubina, ciclofosfamida) (ver secções 4.8 e 5.1). Apenas doentes que nunca tinham recebido quimioterapia foram tratados, tendo recebido doses cumulativas baixas de epirrubina (até 300 mg/m²). Neste estudo, a segurança cardíaca foi semelhante à observada em doentes com o mesmo regime, mas com Perjeta administrado sequencialmente (após quimioterapia com o regime FEC).

Reações à perfusão

Perjeta tem sido associado a reações à perfusão, incluindo acontecimentos com resultado fatal (ver secção 4.8). Recomenda-se a observação atenta do doente durante a primeira perfusão e nos 60 minutos seguintes, e durante as perfusões de Perjeta subsequentes e nos 30-60 minutos seguintes. Caso ocorra uma reação à perfusão significativa, deve diminuir-se a velocidade da perfusão ou interromper a perfusão, e devem ser administrados os tratamentos médicos adequados. Os doentes devem ser avaliados e monitorizados atentamente até à resolução completa dos sinais e sintomas. Deve ser considerada a interrupção permanente do tratamento em doentes com reações graves à perfusão. Esta avaliação clínica deve basear-se na gravidade de reações prévias e na resposta ao tratamento das reações adversas (ver secção 4.2).

Reações de hipersensibilidade/anafilaxia

Os doentes devem ser atentamente monitorizados quanto a reações de hipersensibilidade. Foi observada hipersensibilidade grave com Perjeta, incluindo anafilaxia e acontecimentos com resultado fatal (ver secção 4.8). Devem estar disponíveis, para uso imediato, medicamentos para tratar tais reações assim como equipamento de emergência. Perjeta deve ser interrompido permanentemente no caso de reações de hipersensibilidade (anafilaxia) de grau 4 NCI-CTCAE, broncoespasmo ou síndrome de dificuldade respiratória aguda (ver secção 4.2).

Neutropenia febril

Os doentes tratados com Perjeta, trastuzumab e docetaxel têm um risco superior de desenvolver neutropenia febril em comparação com os doentes tratados com placebo, trastuzumab e docetaxel, especialmente durante os 3 primeiros ciclos de tratamento (ver secção 4.8). No ensaio CLEOPATRA, em cancro da mama metastizado, a contagem de neutrófilos no nadir foi semelhante nos doentes tratados com Perjeta e nos doentes tratados com placebo. A incidência superior de neutropenia febril nos doentes tratados com Perjeta foi associada com a incidência superior de mucosites e diarreia nestes doentes. Deve-se considerar tratamento sintomático para a mucosite e diarreia. Não se notificaram acontecimentos de neutropenia febril após a interrupção de docetaxel.

Diarreia

Perjeta pode provocar diarreia grave. A diarreia é mais frequente durante a administração concomitante com taxanos. Os doentes idosos (≥ 65 anos) apresentam um risco superior de diarreia, em comparação com doentes mais jovens (< 65 anos). A diarreia deve ser tratada de acordo com as práticas e orientações padrão. Deve ser considerada a intervenção precoce com loperamida e reposição de fluidos e eletrólitos, particularmente em doentes idosos e em caso de diarreia grave ou prolongada. Caso não se consiga uma melhoria do estado do doente, deverá ser considerada a interrupção do tratamento com pertuzumab. Quando a diarreia estiver controlada, o tratamento com pertuzumab pode ser retomado.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Num subestudo em 37 doentes do ensaio clínico principal aleatorizado, CLEOPATRA, em cancro da mama metastizado, não foram observadas interações farmacocinéticas (PK) entre pertuzumab e trastuzumab ou entre pertuzumab e docetaxel. Adicionalmente, na análise farmacocinética populacional, não foram demonstradas evidências de interações medicamentosas entre pertuzumab e trastuzumab ou entre pertuzumab e docetaxel. Esta ausência de interações medicamentosas foi confirmada pelos dados de farmacocinética dos ensaios NEOSPHERE e APHINITY.

Cinco estudos avaliaram os efeitos de pertuzumab na farmacocinética de fármacos citotóxicos coadministrados, docetaxel, paclitaxel, gemcitabina, capecitabina, carboplatina e erlotinib. Não houve evidência de qualquer interação farmacocinética entre pertuzumab e qualquer um destes fármacos. A farmacocinética de pertuzumab nestes estudos foi comparável à observada nos estudos com apenas um fármaco.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contraceção

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar contraceção eficaz durante o tratamento com Perjeta e nos 6 meses seguintes à última dose de pertuzumab.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de pertuzumab em mulheres grávidas é limitada. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Perjeta não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

Uma vez que a IgG humana é excretada no leite humano e que se desconhece o potencial para absorção e dano para o lactente, deve-se decidir no sentido de interromper a amamentação ou de interromper o tratamento, considerando o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento com Perjeta para a mulher (ver secção 5.2).

Fertilidade

Não foram realizados estudos específicos de fertilidade em animais para avaliar o efeito de pertuzumab. Em estudos de toxicidade de dose repetida em macacos cinomologos não puderam ser retiradas conclusões definitivas sobre o efeito adverso nos órgãos reprodutores masculinos. Não foram observadas reações adversas em macacos cinomologos fêmea sexualmente maduros expostos a pertuzumab (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Tendo por base as reações adversas notificadas, os efeitos de Perjeta sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas são reduzidos. Podem ocorrer tonturas durante o tratamento com Perjeta (ver secção 4.8). Os doentes que manifestarem reações à perfusão devem ser aconselhados a não conduzir e utilizar máquinas até que os sintomas diminuam.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de Perjeta foi avaliada em mais de 6.000 doentes em ensaios de fase I, II e III em doentes com várias neoplasias malignas e predominantemente tratados com Perjeta em associação com outros agentes antineoplásicos. Estes ensaios incluíram os ensaios principais CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417), TRYPHAENA (n=225) e APHINITY (n=4804) [agrupados na Tabela 2]. A segurança de Perjeta foi, de uma maneira geral, consistente nos vários estudos, embora a incidência e as reações adversas medicamentosas (RAMs) mais frequentes tenham variado, consoante Perjeta foi administrado em monoterapia ou em associação com outros fármacos antineoplásicos.

Lista tabelar das reações adversas

A Tabela 2 resume as RAMs dos grupos tratados com Perjeta dos seguintes ensaios clínicos principais:

- CLEOPATRA, no qual Perjeta foi administrado em associação com docetaxel e trastuzumab a doentes com cancro da mama metastizado (n=453)
- NEOSPHERE (n=309) e TRYPHAENA (n=218), em que Perjeta foi administrado em associação com trastuzumab e quimioterapia a doentes com cancro da mama localmente avançado, inflamatório ou em estágio precoce, no contexto neoadjuvante
- APHINITY, em que Perjeta foi administrado em associação com trastuzumab e quimioterapia contendo taxano à base de antraciclina ou não-antraciclina a doentes com cancro da mama em estágio precoce (n=2364), no contexto adjuvante

Adicionalmente, a Tabela 2 inclui as RAMs notificadas no contexto pós-comercialização. Como Perjeta foi utilizado com trastuzumab e quimioterapia nestes ensaios, é difícil determinar a relação causal entre um acontecimento adverso e um determinado medicamento.

As RAMs encontram-se listadas abaixo por classes de sistemas de órgãos MedDRA e por categorias de frequência:

Muito frequente ($\geq 1/10$)

Frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Pouco frequente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muito raro ($< 1/10.000$)

Desconhecido (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

As RAMs são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência e de classes de sistema de órgãos.

As RAMs mais frequentes ($\geq 30\%$) deste grupo de dados foram a diarreia, alopecia, náuseas, fadiga, neutropenia e vômitos. As RAMs NCI-CTCAE Grau 3-4 mais frequentes ($\geq 10\%$) foram a neutropenia e neutropenia febril.

Tabela 2 Resumo das RAMs em doentes tratados com Perjeta em ensaios clínicos[^] e no contexto pós-comercialização[†]

Classe de sistemas de órgãos	<i><u>Muito frequente</u></i>	<i><u>Frequente</u></i>	<i><u>Pouco frequente</u></i>	<i><u>Rara</u></i>
Infeções e infestações	Nasofaringite	Paroniquia Infeção do trato respiratório superior		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia febril * Neutropenia Leucopenia Anemia			
Doenças do sistema imunitário	Reação à perfusão ^{oo} , *	Hipersensibilidade ^o , * Hipersensibilidade ao fármaco ^o , *	Reação anafilática ^o , *	Síndrome de libertação de citocinas ^{oo}
Doenças do metabolismo e da nutrição	Apetite diminuído			Síndrome de lise tumoral [†]
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia			

Classe de sistemas de órgãos	<i>Muito frequente</i>	<i>Frequente</i>	<i>Pouco frequente</i>	<i>Rara</i>
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia periférica Cefaleia Disgeusia Neuropatia sensitiva periférica Tonturas Parestesia			
Afeções oculares	Hipersecreção lacrimal			
Cardiopatias		Disfunção ventricular esquerda**	Insuficiência cardíaca congestiva**	
Vasculopatias	Rubor quente			
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse Epistaxis Dispneia		Doença pulmonar intersticial Derrame pleural	
Doenças gastrointestinais	Diarreia Vômitos Estomatite Náuseas Obstipação Dispepsia Dor abdominal			
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia Erupção cutânea Alterações ungueais Prurido Xerose cutânea			
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia Artralgia Dor nas extremidades			
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Inflamação da mucosa Edema periférico Pirexia Fadiga Astenia	Arrepios Dor Edema		

^ A Tabela 2 apresenta os dados agrupados do período total de tratamento no CLEOPATRA (*cut-off* de dados a 11 fevereiro 2014; a mediana de número de ciclos de Perjeta foi 24); e do período de tratamento neoadjuvante no NEOSPHERE (a mediana do número de ciclos de Perjeta foi 4, entre todos os braços de tratamento) e TRYPHAENA (a mediana do número de ciclos de Perjeta foi de 3-6 entre os braços de tratamento) e do período de tratamento no APHINTY (a mediana do número de ciclos de Perjeta realizados foi 18).

* Foram notificadas RAMs com resultado fatal.

** Para o período total de tratamento dos 4 estudos. A incidência de disfunção ventricular esquerda e insuficiência cardíaca congestiva refletem os MedDRA *Preferred Terms* notificados nos estudos individuais.

° Hipersensibilidade/reacção anafilática é baseado num conjunto de termos.

°° Reacção à perfusão inclui um intervalo de termos diferentes dentro da mesma janela temporal, ver “Descrição de reacções adversas selecionadas” abaixo.

† RAMs notificadas no contexto pós-comercialização.

Descrição de reacções adversas selecionadas

Disfunção ventricular esquerda (DVE)

No ensaio principal CLEOPATRA, em cancro da mama metastizado, a incidência de DVE durante o tratamento em estudo foi superior no grupo tratado com placebo do que no grupo tratado com Perjeta

(8,6% e 6,6%, respetivamente). A incidência de DVE sintomática foi também inferior no grupo tratado com Perjeta (1,8% no grupo tratado com placebo vs. 1,5% no grupo tratado com Perjeta) (ver secção 4.4).

No ensaio NEOSPHERE, em contexto neoadjuvante, no qual os doentes receberam 4 ciclos de Perjeta como tratamento neoadjuvante, a incidência de DVE (durante o período total de tratamento) foi superior no grupo tratado com Perjeta, trastuzumab e docetaxel (7,5%) comparativamente ao grupo tratado com trastuzumab e docetaxel (1,9%). No grupo tratado com Perjeta e trastuzumab ocorreu um caso de DVE sintomática. No ensaio TRYPHAENA, em contexto neoadjuvante, a incidência de DVE (durante o período total de tratamento) foi de 8,3% no grupo tratado com Perjeta mais trastuzumab e FEC (5-fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida), seguido de Perjeta mais trastuzumab e docetaxel; 9,3% no grupo tratado com Perjeta mais trastuzumab e docetaxel após FEC; e de 6,6% no grupo tratado com Perjeta em associação com TCH (docetaxel, carboplatina e trastuzumab). A incidência de DVE sintomática (insuficiência cardíaca congestiva) foi de 1,3% no grupo tratado com Perjeta mais trastuzumab e docetaxel após FEC (isto exclui um doente que experienciou DVE sintomática durante o tratamento com FEC antes de receber Perjeta mais trastuzumab e docetaxel) e também de 1,3% no grupo tratado com Perjeta em associação com TCH. No grupo tratado com Perjeta mais trastuzumab e FEC seguido de Perjeta mais trastuzumab e docetaxel nenhum doente experienciou DVE sintomática.

No período neoadjuvante do ensaio BERENICE, a incidência de DVE sintomática de Classe III/IV NYHA (insuficiência cardíaca congestiva de acordo com NCI-CTCAE v.4) foi de 1,5% no grupo tratado com dose-densa de doxorrubicina e ciclofosfamida (AC), seguido de Perjeta em associação com de trastuzumab e paclitaxel, e nenhum dos doentes (0%) apresentou DVE sintomática no grupo tratado com FEC, seguido de Perjeta em associação com de trastuzumab e docetaxel. A incidência de DVE assintomática (diminuição da fracção de ejeção de acordo com NCI-CTCAE v.4) foi de 7% no grupo tratado com dose-densa AC, seguido de Perjeta em associação com de trastuzumab e paclitaxel e de 3,5% no grupo tratado com FEC, seguido de Perjeta em associação com trastuzumab e docetaxel.

No APHINITY, a incidência de insuficiência cardíaca sintomática (NYHA classe III ou IV) com uma diminuição da FEVE de, pelo menos, 10% desde a baseline e até <50% foi de <1% (0,8% dos doentes tratados com Perjeta vs 0,4% de doentes tratados com placebo). Dos doentes que apresentaram insuficiência cardíaca sintomática, 62,5% dos doentes tratados com Perjeta e 66,7% dos doentes tratados com placebo recuperaram (definido como 2 medições consecutivas da FEVE acima de 50%) no momento do *cut-off* de dados. A maioria dos acontecimentos foram notificados em doentes tratados com antraciclina. Diminuições assintomáticas ou ligeiramente sintomáticas (NYHA classe II) da FEVE de, pelo menos, 10% desde a baseline e para <50% foram notificados em 2,7% dos doentes tratados com Perjeta e 2,9% dos doentes tratados com placebo, dos quais 84,4% de doentes tratados com Perjeta e 87,0% dos doentes tratados com placebo recuperaram no momento do *cut-off* de dados.

Reações à perfusão

Nos ensaios principais, uma reação à perfusão foi definida como qualquer acontecimento notificado como hipersensibilidade, reação anafilática, reação aguda à perfusão ou síndrome de libertação de citocinas, que ocorresse durante a perfusão ou no dia da perfusão. No ensaio principal CLEOPATRA, a dose inicial de Perjeta foi administrada no dia anterior a trastuzumab e docetaxel, de forma a permitir a observação de reações associadas a Perjeta. No primeiro dia, em que apenas foi administrado Perjeta, a frequência global de reações à perfusão foi de 9,8% no grupo tratado com placebo e de 13,2% no grupo tratado com Perjeta, sendo a maioria das reações à perfusão ligeiras a moderadas. As reações à perfusão mais frequentes ($\geq 1,0\%$) no grupo tratado com Perjeta foram pirexia, arrepios, fadiga, cefaleia, astenia, hipersensibilidade e vómitos.

Durante o segundo ciclo, em que todos os fármacos foram administrados no mesmo dia, as reações à perfusão mais frequentes ($\geq 1,0\%$) no grupo tratado com Perjeta foram fadiga, disgeusia, hipersensibilidade ao fármaco, mialgia e vómitos (ver secção 4.4).

Nos ensaios em contextos adjuvante e neoadjuvante, Perjeta foi administrado, em todos os ciclos, no mesmo dia que outros tratamentos em estudo. As reações à perfusão ocorreram em 18,6% - 25,0% dos doentes no primeiro dia da administração de Perjeta (em associação com trastuzumab e

quimioterapia). O tipo e gravidade dos acontecimentos foram consistentes com os observados no CLEOPATRA, nos ciclos em que Perjeta foi administrado no mesmo dia que o trastuzumab e docetaxel, tendo sido a maioria das reações, no que respeita à gravidade, ligeiras a moderadas.

Reações de hipersensibilidade/anafilaxia

No ensaio principal CLEOPATRA, em cancro da mama metastizado, a frequência global de acontecimentos de hipersensibilidade/anafilaxia notificados pelo investigador durante todo o período de tratamento foi de 9,3% no grupo tratado com placebo e de 11,3% no grupo tratado com Perjeta, dos quais 2,5% e 2,0% foram de grau 3-4 NCI-CTCAE, respetivamente. No global, 2 doentes do grupo tratado com placebo e 4 doentes do grupo tratado com Perjeta tiveram acontecimentos descritos pelo investigador como anafilaxia (ver secção 4.4).

No global, a maioria das reações de hipersensibilidade foi de gravidade ligeira a moderada e tiveram resolução após tratamento. Com base em alterações introduzidas ao tratamento do estudo, a maioria das reações foram avaliadas como secundárias às perfusões de docetaxel.

Nos ensaios em contextos neoadjuvante e adjuvante, os acontecimentos de hipersensibilidade/anafilaxia foram consistentes aos observados no CLEOPATRA. No NEOSPHERE, dois doentes no grupo tratado com Perjeta e docetaxel apresentaram anafilaxia. Em ambos os ensaios, TRYPHAENA e APHINITY, a frequência global de hipersensibilidade/anafilaxia foi superior no grupo tratado com Perjeta e TCH (13,2% e 7,6% respetivamente), dos quais 2,6% e 1,3% dos acontecimentos foram de grau 3-4 NCI-CTCAE.

Neutropenia febril

No ensaio principal CLEOPATRA, a maioria dos doentes de ambos os grupos de tratamento tiveram, pelo menos, um acontecimento leucopénico (63,0% dos doentes do grupo tratado com Perjeta e 58,3% dos doentes do grupo tratado com placebo), dos quais a maioria foram acontecimentos neutropénicos (ver secção 4.4). A neutropenia febril ocorreu em 13,7% dos doentes tratados com Perjeta e em 7,6% dos doentes tratados com placebo. Em ambos os grupos de tratamento, a proporção de doentes que teve neutropenia febril foi superior no primeiro ciclo do tratamento e diminuiu posteriormente de forma constante. Foi observada uma maior incidência de neutropenia febril entre doentes asiáticos em ambos os grupos de tratamento, em comparação com doentes de outras raças e de outras regiões geográficas. De entre os doentes asiáticos, a incidência de neutropenia febril foi superior no grupo tratado com Perjeta (25,8%) comparativamente ao grupo tratado com placebo (11,3%).

No ensaio NEOSPHERE, 8,4% dos doentes tratados com Perjeta neoadjuvante, trastuzumab e docetaxel apresentaram neutropenia febril comparado com 7,5% dos doentes tratados com trastuzumab e docetaxel. No ensaio TRYPHAENA, ocorreu neutropenia febril em 17,1% dos doentes tratados com Perjeta neoadjuvante + TCH, e em 9,3% dos doentes tratados com Perjeta neoadjuvante, trastuzumab e docetaxel após FEC. No TRYPHAENA a incidência de neutropenia febril foi superior em doentes que receberam seis ciclos de Perjeta comparado com doentes que receberam três ciclos de Perjeta, independentemente da quimioterapia administrada. Tal como no ensaio CLEOPATRA, em ambos os ensaios em contexto neoadjuvante, foi observada uma maior incidência de neutropenia e neutropenia febril entre doentes asiáticos comparado com outros doentes. No NEOSPHERE, 8,3% dos doentes asiáticos tratados com Perjeta neoadjuvante, trastuzumab e docetaxel apresentaram neutropenia febril comparado com 4,0% de doentes asiáticos tratados com trastuzumab neoadjuvante e docetaxel.

No ensaio APHINITY, a neutropenia febril ocorreu em 12,1% dos doentes tratados com Perjeta e 11,1% dos doentes tratados com placebo. Tal como nos ensaios CLEOPATRA, TRYPHAENA e NEOSPHERE, observou-se uma maior incidência de neutropenia febril entre os doentes Asiáticos tratados com Perjeta em comparação com doentes de outras raças no ensaio APHINITY (15,9% dos doentes tratados com Perjeta e 9,9% dos doentes tratados com placebo).

Diarreia

No ensaio principal CLEOPATRA, em cancro da mama metastizado, ocorreu diarreia em 68,4% dos doentes tratados com Perjeta e em 48,7% dos doentes tratados com placebo (ver secção 4.4). A maioria dos acontecimentos foi de gravidade ligeira a moderada e ocorreu nos primeiros ciclos de

tratamento. A incidência de diarreia de grau 3-4 NCI-CTCAE foi de 9,3% nos doentes tratados com Perjeta vs 5,1% dos doentes tratados com placebo. A duração mediana do episódio mais longo foi de 18 dias nos doentes tratados com Perjeta e de 8 dias nos doentes tratados com placebo. Os acontecimentos de diarreia responderam bem ao controlo proativo com medicamentos antidiarréicos.

No ensaio NEOSPHERE ocorreu diarreia em 45,8% dos doentes tratados com Perjeta neoadjuvante, trastuzumab e docetaxel comparado com 33,6% dos doentes tratados com trastuzumab e docetaxel. No ensaio TRYPHAENA ocorreu diarreia em 72,3% dos doentes tratados com Perjeta neoadjuvante + TCH e em 61,4 % dos doentes tratados com Perjeta neoadjuvante, trastuzumab e docetaxel após FEC. Em ambos os estudos a maioria dos acontecimentos foi de gravidade ligeira a moderada.

No ensaio APHINITY, foi notificada uma maior incidência de diarreia no braço tratado com Perjeta (71,2%) em comparação com o braço placebo (45,2%). Foi notificada diarreia de Grau ≥ 3 em 9,8% dos doentes no braço Perjeta versus 3,7% no braço placebo. A maioria dos acontecimento notificados foram classificados como de Grau 1 ou 2 de gravidade. A incidência mais elevada de diarreia (todos os Graus) foi notificada durante o período de terapêutica dirigida+quimioterapia com taxano (61,4% dos doentes no braço de Perjeta versus 33,8% dos doentes no braço placebo). A incidência de diarreia foi muito inferior após o final da quimioterapia, afetando 18,1% dos doentes no braço Perjeta versus 9,2% dos doentes no braço placebo no período da terapêutica dirigida pós quimioterapia.

Erupção cutânea

No ensaio principal CLEOPATRA, em cancro da mama metastizado, a erupção cutânea ocorreu em 51,7% dos doentes tratados com Perjeta em comparação com 38,9% dos doentes tratados com placebo. A maioria dos acontecimentos foi de gravidade de grau 1 ou 2, ocorreu nos primeiros dois ciclos e respondeu a terapias padrão, tal como tratamento oral e tópico para o acne.

No ensaio NEOSPHERE ocorreu erupção cutânea em 40,2% dos doentes tratados com Perjeta neoadjuvante, trastuzumab e docetaxel comparado com 29,0% dos doentes tratados com trastuzumab e docetaxel. No ensaio TRYPHAENA ocorreu erupção cutânea em 36,8% dos doentes tratados com Perjeta neoadjuvante + TCH e em 20,0 % dos doentes tratados com Perjeta neoadjuvante, trastuzumab e docetaxel após FEC. A incidência de erupção cutânea foi superior em doentes que receberam seis ciclos de Perjeta comparado com os doentes que receberam três ciclos de Perjeta, independentemente da quimioterapia administrada.

No ensaio APHINITY, o acontecimento adverso erupção cutânea ocorreu em 25,8% dos doentes no braço de Perjeta versus 20,3% dos doentes no braço de placebo. A maioria dos acontecimentos de erupção cutânea foi de Grau 1 ou 2.

Alterações laboratoriais

No ensaio principal CLEOPATRA, em cancro da mama metastizado, a incidência de neutropenia de grau 3-4 NCI-CTCAE v.3 foi equilibrada nos dois grupos de tratamento (86,3% dos doentes tratados com Perjeta e 86,6% dos doentes tratados com placebo, incluindo neutropenia de grau 4 em 60,7% e 64,8%, respetivamente).

No ensaio NEOSPHERE, a incidência de neutropenia de grau 3-4 NCI-CTCAE v.3 foi de 74,5% em doentes tratados com Perjeta neoadjuvante, trastuzumab e docetaxel comparado com 84,5% em doentes tratados com trastuzumab e docetaxel, incluindo 50,9% e 60,2% de neutropenia grau 4, respetivamente. No ensaio TRYPHAENA, a incidência de neutropenia de grau 3-4 NCI-CTCAE v.3 foi de 85,3% em doentes tratados com Perjeta neoadjuvante + TCH e de 77,0% em doentes tratados com Perjeta neoadjuvante, trastuzumab e docetaxel após FEC, incluindo 66,7% e 59,5% de neutropenia de grau 4, respetivamente.

No ensaio APHINITY, a incidência de neutropenia de Grau 3-4 NCI-CTCAE v.4 foi de 40,6% em doentes tratados com Perjeta, trastuzumab e quimioterapia em comparação com 39,1% em doentes tratados com placebo, trastuzumab e quimioterapia, incluindo 28,3% e 26,5 % de acontecimentos de neutropenia de Grau 4, respectivamente.

Doentes idosos

A incidência dos seguintes acontecimentos adversos (todos os graus) foi, pelo menos, 5% superior nos doentes com idade ≥ 65 anos, em comparação com os doentes com idade < 65 anos: apetite diminuído, anemia, peso diminuído, astenia, disgeusia, neuropatia periférica, hipomagnesemia e diarreia. Estão disponíveis dados limitados nos doentes com idade > 75 anos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A dose máxima tolerada de pertuzumab não foi determinada. Não foram testadas doses individuais superiores a 25 mg/kg (1727 mg) em ensaios clínicos.

Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser atentamente monitorizados quanto a sinais e sintomas de reações adversas e deve ser instituído o tratamento sintomático adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos antineoplásicos, anticorpos monoclonais, Código ATC: L01FD02.

Mecanismo de ação

Pertuzumab é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que tem como alvo específico o domínio de dimerização extracelular (sub-domínio II) da proteína do receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) e, desse modo, bloqueia a heterodimerização dependente de ligando do HER2 com os outros membros da família HER, incluindo EGFR, HER3 e HER4. Como resultado, pertuzumab inibe a sinalização intracelular iniciada pelo ligando através de duas vias de sinalização principais, a proteína cinase ativada pelo mitogénio (MAP) e o fosfoinosítideo 3-cinase (PI3K). A inibição destas vias de sinalização pode levar ao impedimento do crescimento celular e à apoptose, respetivamente. Adicionalmente, pertuzumab medeia a citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos (ADCC).

Enquanto que pertuzumab isoladamente inibiu a proliferação de células tumorais humanas, a associação de pertuzumab com trastuzumab aumentou significativamente a atividade antitumoral em modelos de xenoinxertos com sobre-expressão HER2.

Eficácia clínica e segurança

A eficácia de Perjeta no cancro da mama HER2 positivo é suportada por um ensaio clínico de fase III aleatorizado e um ensaio clínico de fase II de braço único no cancro da mama metastizado, dois ensaios clínicos de fase II aleatorizados em contexto neoadjuvante em cancro da mama em estágio precoce (um deles controlado), um ensaio de fase II não aleatorizado em contexto neoadjuvante e um ensaio de fase III aleatorizado no contexto adjuvante.

A sobre-expressão de HER2 foi determinada num laboratório central e foi definida por uma pontuação de 3+ por IHC ou por uma taxa de amplificação de ISH $\geq 2,0$ nos ensaios descritos abaixo.

Cancro da mama metastizado

Perjeta em associação com trastuzumab e docetaxel

O CLEOPATRA (WO20698) é um ensaio clínico de fase III, multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado por placebo, realizado em 808 doentes com cancro da mama HER2 positivo, metastizado ou localmente recorrente não ressecável. Os doentes com fatores de risco cardíacos clinicamente importantes não foram incluídos (ver secção 4.4). Não existem dados disponíveis da atividade de Perjeta em metástases no cérebro devido à exclusão de doentes com metástases no cérebro. Estão disponíveis dados muito limitados em doentes com doença localmente recorrente não ressecável. Os doentes foram aleatorizados 1:1 para receberem placebo + trastuzumab + docetaxel ou Perjeta + trastuzumab + docetaxel.

O Perjeta e trastuzumab foram administrados nas doses padrão, num regime de 3 em 3 semanas. Os doentes foram tratados com Perjeta e trastuzumab até à progressão da doença, retirada do consentimento ou toxicidade não controlável. O docetaxel foi administrado por perfusão intravenosa numa dose inicial de 75 mg/m² de 3 em 3 semanas durante, pelo menos, 6 ciclos. Ao critério do investigador, a dose de docetaxel podia ser aumentada até 100 mg/m², se a dose inicial tivesse sido bem tolerada.

O objetivo principal do estudo foi a sobrevivência livre de progressão (PFS) avaliada por um comité de revisão independente (IRC), e definida como o tempo ocorrido desde a data de aleatorização até à data da progressão da doença ou morte (por qualquer causa), se a morte tiver ocorrido nas 18 semanas seguintes à última avaliação tumoral. Os objetivos secundários de eficácia foram a sobrevivência global (OS), a PFS (avaliada pelo investigador), a taxa de resposta objetiva (ORR), a duração da resposta, e o tempo até progressão dos sintomas de acordo com o questionário de Qualidade de Vida FACT B.

Aproximadamente metade dos doentes de cada grupo de tratamento apresentava doença com recetores hormonais positivos (definida como recetores de estrogénios (RE) positivos e/ou recetores de progesterona (RPg) positivos) e aproximadamente metade dos doentes de cada grupo de tratamento tinha recebido tratamento adjuvante ou neoadjuvante anterior. A maioria destes doentes tinha recebido, anteriormente, tratamento com antraciclina, e 11% de todos os doentes tinha recebido trastuzumab, anteriormente. Um total de 43% dos doentes em ambos os grupos de tratamento tinha sido tratado previamente com radioterapia. No início do tratamento, a mediana da FEVE dos doentes foi de 65,0% (intervalo de 50% - 88%) em ambos os grupos.

Os resultados da eficácia do estudo CLEOPATRA encontram-se resumidos na Tabela 3. Foi demonstrada uma melhoria estatisticamente significativa na PFS avaliada pelo IRC no grupo tratado com Perjeta, em comparação com o grupo tratado com placebo. Os resultados da PFS avaliada pelo investigador foram semelhantes aos observados na PFS avaliada pelo IRC.

Tabela 3 Resumo de eficácia do estudo CLEOPATRA

Parâmetro	Placebo + trastuzumab + docetaxel n=406	Perjeta + trastuzumab + docetaxel n=402	HR (IC de 95%)	valor de p
Sobrevivência livre de progressão (revisão independente) - Objetivo primário* Nº de doentes com um acontecimento Mediana de meses	242 (59%) 12,4	191 (47,5%) 18,5	0,62 [0,51; 0,75]	< 0,0001
Sobrevivência global – objetivo secundário** Nº de doentes com um acontecimento Mediana de meses	221 (54,4%) 40,8	168 (41,8%) 56,5	0,68 [0,56;0,84]	0,0002
Taxa de resposta objetiva (ORR)^ - objetivo secundário Nº de doentes com doença mensurável Respondedores*** IC de 95% para a ORR Resposta completa (CR) Resposta parcial (PR) Doença estável (SD) Doença progressiva (PD)	336 233 (69,3%) [64,1; 74,2] 14 (4,2%) 219 (65,2%) 70 (20,8%) 28 (8,3%)	343 275 (80,2%) [75,6; 84,3] 19 (5,5%) 256 (74,6%) 50 (14,6%) 13 (3,8%)	Diferença na ORR: 10,8% [4,2; 17,5]	0,0011
Duração da resposta †^ n= Mediana das semanas IC de 95% para a mediana	233 54,1 [46; 64]	275 87,6 [71; 106]		

* Análise da sobrevivência livre de progressão primária, data de *cutoff* 13 maio 2011.

** Análise final da sobrevivência global por número de eventos, data de *cutoff* 11 fevereiro 2014.

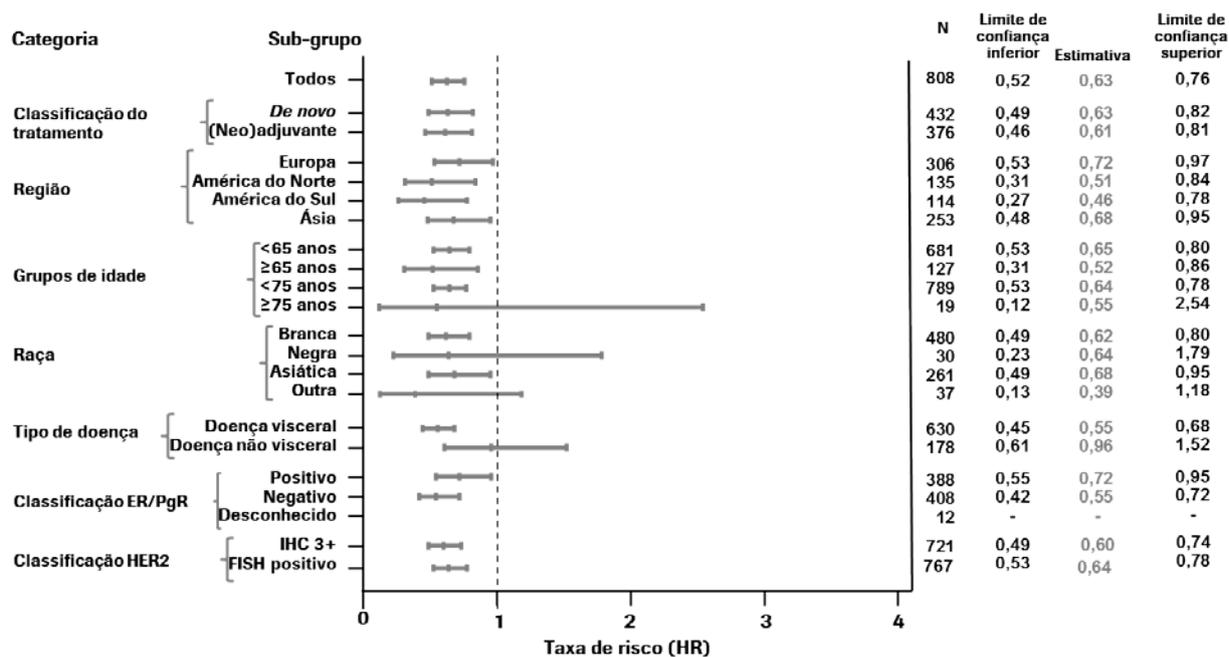
*** Doentes com a melhor resposta global de CR ou PR confirmada por RECIST.

† Avaliada em doentes com a melhor resposta global de CR ou PR

^ A taxa de resposta objetiva e a duração da resposta são baseadas em avaliações tumorais avaliadas pelo IRC.

Foram observados resultados consistentes nos sub-grupos pré-especificados de doentes, incluindo os sub-grupos baseados em fatores de estratificação por região geográfica e tratamento adjuvante/neoadjuvante anterior ou cancro da mama metastizado *de novo* (ver Figura 1). Uma análise exploratória *post hoc* revelou que a taxa de risco (HR) da PFS avaliada pelo IRC foi de 0,62 (IC 95%, 0,35; 1,07) nos doentes que tinham recebido trastuzumab anteriormente (n=88), em comparação com 0,60 (IC 95%, 0,43; 0,83) dos doentes que tinham recebido tratamento anterior que não incluía trastuzumab (n=288).

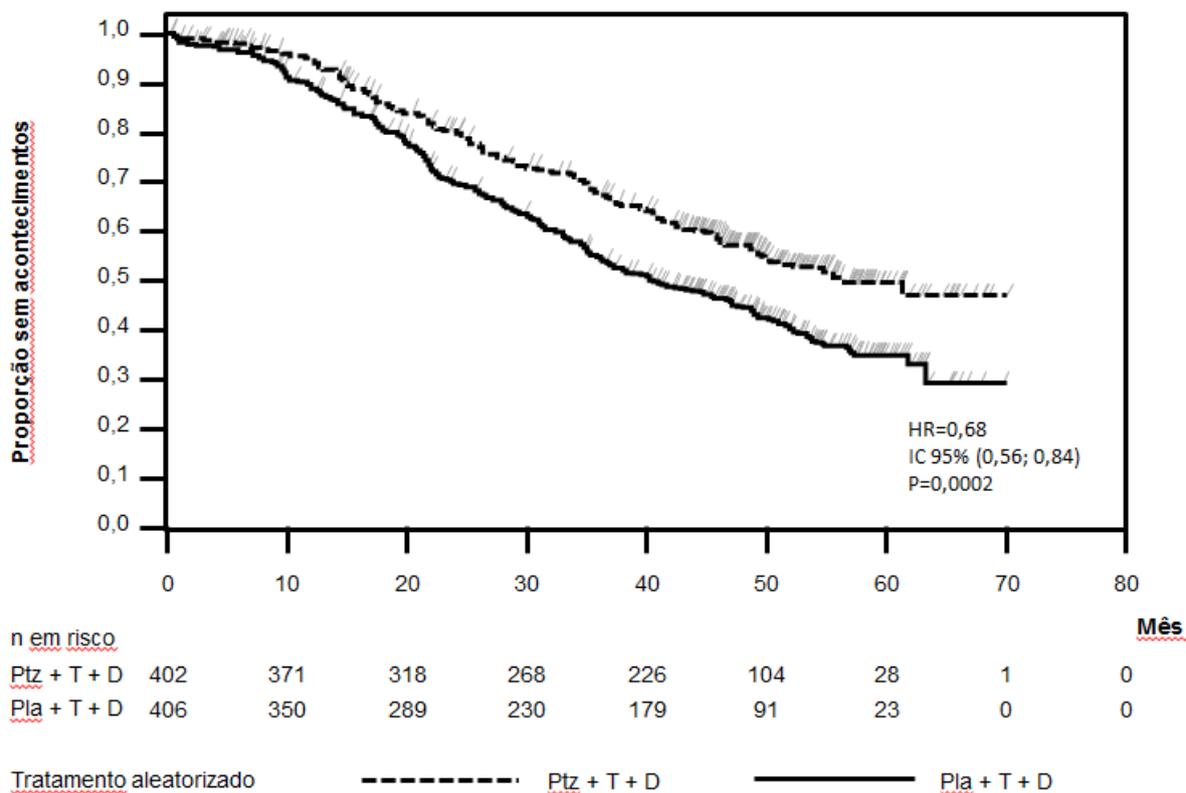
Figura 1 PFS avaliada pelo IRC por subgrupos de doentes



A análise final da OS por número de eventos foi realizada quando 389 doentes morreram (221 no grupo tratado com placebo e 168 no grupo tratado com Perjeta). O benefício estatisticamente significativo de OS a favor do grupo tratado com Perjeta, previamente observado na análise interina da OS (realizada um ano após a análise primária), foi mantido (HR 0,68; $p = 0,0002$ teste *log-rank*). O tempo mediano até à morte foi de 40,8 meses no grupo tratado com placebo e de 56,5 meses no grupo tratado com Perjeta (ver Tabela 3, Figura 2).

Uma análise descritiva da OS realizada no fim do estudo, quando 515 doentes morreram (280 no grupo tratado com placebo e 235 no grupo tratado com Perjeta) demonstrou que o benefício estatisticamente significativo da OS a favor do grupo tratado com Perjeta foi mantido ao longo do tempo, após um seguimento mediano de 99 meses. HR 0,69, $p < 0,0001$ teste *log-rank*; tempo mediano até à morte 40,8 meses [grupo tratado com placebo] *versus* 57,1 meses [grupo tratado com Perjeta]. As estimativas de sobrevivência aos 8 anos de referência foram de 37% no grupo tratado com Perjeta e 23% no grupo tratado com placebo.

Figura 2 Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência global por número de eventos



HR = taxa de risco (hazard ratio); IC = intervalo de confiança; Pla = placebo; Ptz = pertuzumab (Perjeta); T =trastuzumab (Herceptin); D = docetaxel.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de tratamento na Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde avaliada por escalas FACT-B TOI-PFB.

Informação adicional de ensaios clínicos de suporte

BO17929 – ensaio de um braço no cancro da mama metastizado

O BO17929 foi um estudo de fase II não aleatorizado, realizado em doentes com cancro da mama metastizado cujos tumores tinham progredido durante o tratamento com trastuzumab. O tratamento com Perjeta e trastuzumab deu origem a uma taxa de resposta de 24,2% e 25,8% mais doentes com estabilização da doença durante 6 meses, no mínimo, indicando que Perjeta é ativo após a progressão com trastuzumab.

Cancro da Mama em estádios precoces

Tratamento neoadjuvante

No contexto neoadjuvante, os cancros da mama inflamatórios e localmente avançados são considerados de elevado risco, independentemente do *status* de expressão dos receptores hormonais. Para a avaliação do risco em cancro da mama em estádios precoces devem ser considerados a dimensão do tumor, o grau, o *status* de expressão dos receptores hormonais e a existência de metástases nos gânglios linfáticos.

A indicação para o tratamento neoadjuvante do cancro da mama é baseada na demonstração de uma melhoria na taxa de resposta patológica completa e numa tendência de melhoria na sobrevivência livre de doença que, no entanto, não estabelece ou mede com precisão um benefício relativamente a resultados a longo prazo, tais como a sobrevivência global ou a sobrevivência livre de doença.

NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE é um ensaio de fase II com Perjeta, multicêntrico, multinacional, aleatorizado e controlado que foi realizado em 417 doentes adultos do sexo feminino com diagnóstico inicial de cancro da mama HER2 positivo em fase precoce, localmente avançado ou inflamatório (T2-4d; tumor primário > 2cm de diâmetro), que não tinham recebido tratamento anterior com trastuzumab, quimioterapia ou radioterapia. Não foram incluídos doentes com metástases, cancro da mama bilateral, fatores de risco cardíacos clinicamente importantes (ver secção 4.4) ou FEVE < 55%. A maioria dos doentes tinha idade inferior a 65 anos.

Os doentes foram aleatorizados para receber um dos seguintes regimes neoadjuvantes durante 4 ciclos antes da cirurgia:

- Trastuzumab mais docetaxel
- Perjeta mais trastuzumab e docetaxel
- Perjeta mais trastuzumab
- Perjeta mais docetaxel.

A aleatorização foi estratificada por tipo de cancro da mama (operável, localmente avançado, ou inflamatório) e pela positividade para RE ou RPg.

Pertuzumab foi administrado por via intravenosa numa dose inicial de 840 mg, seguido de 420 mg a cada três semanas. Trastuzumab foi administrado por via intravenosa numa dose inicial de 8 mg/kg, seguido de 6mg/kg a cada três semanas. Docetaxel foi administrado por via intravenosa numa dose inicial de 75 mg/m² seguido por 75 mg/ m² ou 100 mg/m² (se tolerado) a cada três semanas. Após cirurgia, todos os doentes receberam 3 ciclos de 5-fluorouracilo (600 mg/m²), epirrubicina (90 mg/m²), ciclofosfamida (600 mg/m²) (FEC) administrado por via intravenosa a cada três semanas e trastuzumab administrado por via intravenosa a cada três semanas até completar um ano de tratamento. Os doentes que apenas receberam Perjeta mais trastuzumab antes da cirurgia receberam subsequentemente FEC e docetaxel após a cirurgia.

O objetivo principal do estudo foi a taxa de resposta patológica completa (pCR) na mama (ypT0/is). Os objetivos secundários de eficácia foram a taxa de resposta clínica, a taxa de conservação da mama após cirurgia (apenas tumores T2-3), a sobrevivência livre de doença (SLD), e a PFS. As taxas de pCR exploratórias adicionais incluíam o estágio nos nódulos (ypT0/isN0 e ypTON0).

Os dados demográficos foram bem equilibrados (a mediana de idades foi de 49-50 anos, a maioria era caucasiana (71%)) e todos os doentes eram mulheres. No geral, 7% das doentes tinham cancro da mama inflamatório, 32% tinham cancro da mama localmente avançado e 61% tinham cancro da mama operável. Aproximadamente metade das doentes em cada grupo de tratamento tinha doença com recetores hormonais positivos (definido como positivo para RE e/ou positivo para o RPg).

Na Tabela 4 são apresentados os resultados de eficácia. Foi observada uma melhoria estatisticamente significativa na taxa de pCR (ypT0/is) em doentes que receberam Perjeta mais trastuzumab e docetaxel comparados com os doentes que receberam trastuzumab e docetaxel (45,8% vs 29,0%, valor de p=0,0141). Foi observado um padrão consistente dos resultados independentemente da definição de pCR. Considera-se que a diferença na taxa de pCR possivelmente se traduz numa diferença clinicamente significativa em resultados de longo prazo e é suportada por tendências positivas na PFS (HR 0,69, 95% IC 95% 0,34, 1,40) e DFS (HR 0,60, IC 95% 0,28, 1,27).

As taxas de pCR, assim como a magnitude do benefício com Perjeta (Perjeta mais trastuzumab e docetaxel comparado com doentes recebendo trastuzumab e docetaxel) foram inferiores no subgrupo de doentes com tumores com recetores hormonais positivos (diferença de 6% na pCR na mama) do que nos doentes com tumores com recetores hormonais negativos (diferença de 26,4% na pCR na mama). As taxas de pCR foram similares em doentes com doença operável versus localmente avançada. Existiram muito poucos doentes com cancro da mama inflamatório para se tirar quaisquer

conclusões sólidas, mas a taxa de pCR foi superior em doentes que receberam Perjeta mais trastuzumab e docetaxel.

TRYPHAENA (BO22280)

O TRYPHAENA é um ensaio clínico de fase II multicêntrico e aleatorizado realizado em 225 doentes adultos do sexo feminino com cancro da mama HER-2 positivo localmente avançado, operável ou inflamatório (T2-4d; tumor primário > 2cm de diâmetro) que não tinham recebido previamente trastuzumab, quimioterapia ou radioterapia. Não foram incluídos doentes com metástases, cancro da mama bilateral, fatores de risco cardíacos clinicamente importantes (ver secção 4.4) ou FEVE < 55%. A maioria dos doentes tinha idade inferior a 65 anos. Os doentes foram aleatorizados para receber um dos três regimes neoadjuvantes antes da cirurgia, como se segue:

- 3 ciclos de FEC seguidos de 3 ciclos de docetaxel, todos administrados concomitantemente com Perjeta e trastuzumab
- 3 ciclos de FEC isolado seguido de 3 ciclos de docetaxel administrados concomitantemente com trastuzumab e Perjeta
- 6 ciclos de TCH em associação com Perjeta.

A aleatorização foi estratificada por tipo de cancro da mama (operável, localmente avançado, ou inflamatório) e pela positividade para RE e/ou RPg.

Pertuzumab foi administrado por via intravenosa numa dose inicial de 840 mg, seguido de 420 mg a cada três semanas. Trastuzumab foi administrado por via intravenosa numa dose inicial de 8 mg/kg, seguido de 6 mg/kg a cada três semanas. O FEC (5-fluorouracilo [500 mg/m²], epirrubina [100 mg/m²], ciclofosfamida [600 mg/m²]) foi administrado por via intravenosa a cada três semanas durante 3 ciclos. O docetaxel foi administrado numa dose inicial de perfusão IV de 75 mg/m² a cada três semanas com a opção de aumentar até 100 mg/m² de acordo com o critério do investigador se a dose inicial fosse bem tolerada. No entanto, no grupo tratado com Perjeta em associação com TCH, o docetaxel foi administrado por via intravenosa a 75 mg/m² (não era permitido o aumento) e foi administrada carboplatina (ASC 6) por via intravenosa a cada três semanas. Após cirurgia, todos os doentes receberam trastuzumab até completarem um ano de tratamento.

O objetivo primário deste estudo foi a segurança cardíaca durante o período de tratamento neoadjuvante no estudo. Os objetivos secundários de eficácia foram a taxa de pCR na mama (ypT0/is), a SLD, a PFS e a OS.

Os dados demográficos foram bem equilibrados entre os braços (a idade mediana foi de 49-50 anos, a maioria eram Caucásianos [77%] e todos os doentes eram mulheres. No geral, 6% das doentes tinham cancro da mama inflamatório, 25% tinham cancro da mama localmente avançado e 69% tinham cancro da mama operável. Aproximadamente metade dos doentes em cada grupo de tratamento tinha doença positiva para RE e/ou doença positiva para RPg.

Comparativamente com dados publicados para regimes similares sem pertuzumab, foram observadas taxas elevadas de pCR em todos os 3 braços de tratamento (ver Tabela 4). Foi observado um padrão consistente nos resultados observados independentemente da definição de pCR utilizada. As taxas de pCR foram inferiores no subgrupo de doentes com tumores com recetores hormonais positivos (intervalo de 46,2% a 50,0%) do que nos doentes com tumores com recetores hormonais negativos (intervalo de 65,0% a 83,8%).

As taxas de pCR foram similares em doentes com doença operável e localmente avançada. Existiram muito poucos doentes com cancro da mama inflamatório para se tirar quaisquer conclusões sólidas.

Tabela 4 NEOSPHERE (WO20697) e TRYPHAENA (BO22280): Resumo da eficácia (população com intenção de tratar)

Parâmetro	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
Taxa de pCR na mama (ypT0/is) n (%) [IC de 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]
Diferença nas taxas de pCR ² [IC de 95%] ³		+16,8 % [3,5; 30,1]	-12,2 % [-23,8; -0,5]	-21,8 % [-35,1; -8,5]	NA	NA	NA
Valor de p (com teste de corr. de Simes para CMH) ⁴		0,0141 (vs. Trastuzumab+Docetaxel)	0,0198 (vs. Trastuzumab+Docetaxel)	0,0030 (vs. Perjeta+Trastuzumab+Docetaxel)	NA	NA	NA
Taxa de pCR na mama e no nódulo linfático (ypT0/is N0) n (%) [IC de 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 N0 n (%) [IC de 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]
Resposta Clínica ⁵	79 (79,8%)	89 (88,1%)	69 (67,6%)	65 (71,4%)	67 (91,8%)	71 (94,7%)	69 (89,6%)

FEC: 5-fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida; TCH: docetaxel, carboplatina e trastuzumab; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel

1. IC de 95% para uma amostra binomial utilizando o método Pearson-Clopper.
2. O tratamento com Perjeta+Trastuzumab+Docetaxel e Perjeta+Trastuzumab são comparados a Trastuzumab+Docetaxel enquanto Perjeta +Docetaxel é comparado a Perjeta+Trastuzumab+Docetaxel.
3. IC de 95% aproximado para a diferença de duas taxas de resposta, utilizando o método Hauck-Anderson
4. Valor de p do teste Cochran-Mantel-Haenszel, com ajustamento de multiplicidade Simes.
5. A resposta clínica representa os doentes com a melhor resposta global de RC e RP durante o período neoadjuvante (na lesão primária da mama).

BERENICE (WO29217)

O ensaio BERENICE é um estudo não aleatorizado, aberto, multicêntrico, multinacional, de fase II, realizado em 401 doentes com cancro da mama loco-regionalmente avançado, inflamatório ou em estágio precoce (com tumor primário de diâmetro > 2cm de diâmetro ou com envolvimento ganglionar).

O estudo BERENICE incluiu dois grupos paralelos de doentes. Os doentes considerados adequados para receber tratamento neoadjuvante com trastuzumab mais quimioterapia com antraciclina/taxano foram alocados para receber um dos seguintes regimes antes da cirurgia:

- Coorte A – 4 ciclos, administrados de 2 em 2 semanas, em regime dose denso de doxorubicina e ciclofosfamida seguidos de 4 ciclos de Perjeta em associação com trastuzumab e paclitaxel.
- Coorte B – 4 ciclos de FEC, seguidos de 4 ciclos de Perjeta em associação com trastuzumab e docetaxel

Após cirurgia, todos os doentes receberam Perjeta e trastuzumab, por via intravenosa, a cada 3 semanas, até completarem um ano de tratamento.

O objetivo primário do estudo BERENICE era a segurança cardíaca no período neoadjuvante do estudo. O objetivo primário de segurança cardíaca, ou seja, a incidência de DVE de Classe III/IV NYHA e do declínio da FEVE, foi consistente com os dados anteriores no contexto neoadjuvante (ver secção 4.4 e 4.8).

Tratamento adjuvante

No contexto adjuvante, com base nos dados do estudo APHINITY, os doentes com cancro da mama HER2 positivo em estádios precoces com elevado risco de recidiva são definidos como aqueles que apresentam doença com afectação ganglionar locorregional ou receptores hormonais negativos.

APHINITY (BO25126)

APHINITY é um ensaio de fase III multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, conduzido em 4804 doentes com cancro da mama em estádios precoces HER2-positivo que tiveram o seu tumor primário excisado antes da aleatorização. Os doentes foram aleatorizados para receber Perjeta ou placebo, em associação com trastuzumab adjuvante e quimioterapia. Os investigadores selecionaram para cada doente individualmente um dos seguintes regimes de quimioterapia baseados em antraciclina ou não baseados em antraciclina:

- 3 ou 4 ciclos de FEC ou 5-fluorouracilo, doxorubicina e ciclofosfamida (FAC), seguidos de 3 ou 4 ciclos de docetaxel ou 12 ciclos de paclitaxel semanal
- 4 ciclos de AC ou epirubicina e ciclofosfamida (EC), seguidos de 3 ou 4 ciclos de docetaxel ou 12 ciclos de paclitaxel semanal
- 6 ciclos de docetaxel em associação com carboplatina

Perjeta e trastuzumab foram administrados por via intravenosa (ver secção 4.2) a cada 3 semanas a partir do Dia 1 do primeiro ciclo contendo taxano, durante um total de 52 semanas (até 18 ciclos) ou até a recidiva, retirada do consentimento ou toxicidade não controlável. Foram administradas doses padrão de 5-fluorouracilo, epirubicina, doxorubicina, ciclofosfamida, docetaxel, paclitaxel e carboplatina. Após a conclusão da quimioterapia, os doentes receberam radioterapia e/ ou terapêutica hormonal de acordo com a prática clínica local.

O objetivo primário do estudo era a sobrevivência livre de doença invasiva (IDFS), definida como o tempo desde a aleatorização até à primeira ocorrência de recidiva do cancro da mama invasivo regional ou homolateral local, recidiva à distância, cancro da mama invasivo contralateral, ou morte por qualquer causa. Os objetivos de eficácia secundários eram a IDFS incluindo segundo cancro primário não-mamário, sobrevivência global (OS), sobrevivência livre de doença (DFS), intervalo livre de recidiva (RFI) e intervalo livre de recidiva distante (DRFI).

Os dados demográficos estavam bem equilibrados entre os dois braços de tratamento. A idade mediana era de 51 anos e mais de 99% dos doentes eram do sexo feminino. A maioria dos doentes apresentava envolvimento ganglionar locorregional (63%) e/ou doença com recetor hormonal-positivo (64%), e eram caucasianos (71%).

Após um seguimento mediano de 45,4 meses, o estudo APHINITY demonstrou uma redução de 19% (taxa de risco [HR]= 0,81; IC 95% 0,66; 1,00 valor-p=0,0446) do risco de recidiva ou morte em doentes aleatorizados para receber Perjeta, em comparação com doentes aleatorizados para receber placebo.

Após um seguimento mediano de 101,2 meses (8,4 anos), na terceira análise interina da OS, o número de mortes de doentes aleatorizados para o braço de Perjeta foi de 168 mortes [7,0%], em comparação com 202 mortes [8,4%] no braço de placebo; HR=0,83, IC 95% [0,68; 1,02].

Os resultados de eficácia do ensaio APHINITY estão resumidos na Tabela 5 e na Figura 3.

Tabela 5 Eficácia Global: População ITT

	Perjeta + trastuzumab + Quimioterapia N=2400	Placebo + trastuzumab + Quimioterapia N=2404
Objetivo Primário		
Sobrevivência Livre de Doença Invasiva (IDFS)*		
Número (%) de doentes com acontecimento	171 (7,1%)	210 (8,7%)
HR [IC 95%]	0,81 [0,66, 1,00]	
Valor- p (teste Log-Rank test, estratificado ¹)	0,0446	
Taxa livre de acontecimento a 3 anos ² [IC 95%]	94,1 [93,1; 95,0]	93,2 [92,2; 94,3]
Objetivos Secundários¹		
IDFS incluindo segundo cancro primário não-mamário*		
Número (%) de doentes com acontecimento	189 (7,9%)	230 (9,6%)
HR [IC 95%]	0,82 [0,68; 0,99]	
Valor-p (Teste Log-Rank, estratificado ¹)	0,0430	
Taxa livre de acontecimento a 3 anos ² [IC 95%]	93,5 [92,5; 94,5]	92,5 [91,4; 93,6]
Sobrevivência Livre de Doença (DFS)*		
Número (%) de doentes com acontecimento	192 (8,0%)	236 (9,8%)
HR [IC 95%]	0,81 [0,67; 0,98]	
Valor-p (Teste Log-Rank, estratificado ¹)	0,0327	
Taxa livre de acontecimento a 3 anos ² [IC 95%]	93,4 [92,4; 94,4]	92,3 [91,2; 93,4]
Sobrevivência Global (OS)**		
Número (%) de doentes com acontecimento	168 (7,0%)	202 (8,4%)
HR [IC 95%]	0,83 [0,68; 1,02]	

Abreviaturas (Tabela 5): HR: taxa de risco (Hazard Ratio); IC: Intervalo de Confiança

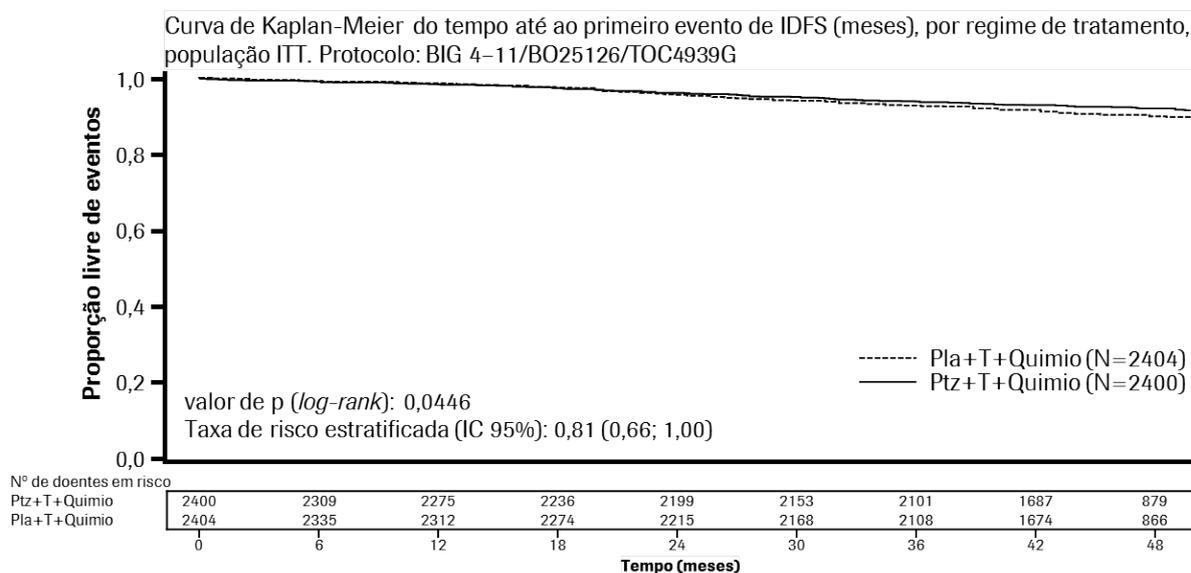
* Análise primária da sobrevivência livre de doença invasiva, data de *cutoff* 19 de dezembro de 2016.

** Dados da 3ª análise interina da sobrevivência global, data de *cutoff* 10 de janeiro de 2022.

1. Todas as análises foram estratificadas por estado ganglionar, versão do protocolo, estado dos recetores hormonais central e regime de quimioterapia adjuvante.

2. Taxa livre de acontecimento a 3 anos derivada das estimativas de Kaplan-Meier.

Figura 3 Curva de Kaplan-Meier de Sobrevivência Livre de Doença Invasiva



IDFS= sobrevivência livre de doença invasiva; IC= intervalo de confiança; Pla= placebo; Ptz= pertuzumab (Perjeta); T= trastuzumab.

A estimativa de IDFS aos 4 anos foi de 92,3% no grupo tratado com Perjeta versus 90,6% no grupo tratado com placebo. No momento da estimativa, o seguimento mediano era de 45,4 meses.

Resultados da Análise de Subgrupos

No momento da análise primária, os benefícios de Perjeta foram mais evidentes em subgrupos de doentes com elevado risco de recidiva: doentes com doença com envolvimento ganglionar locorregional ou com recetores hormonais negativos (ver tabela 6).

Tabela 6 Resultados de eficácia em subgrupos por estado ganglionar e por estado dos recetores hormonais¹

População	Número de eventos IDFS/n total (%)		HR não estratificado (IC 95%)
	Perjeta + trastuzumab + quimioterapia	Placebo + trastuzumab + quimioterapia	
<u>Estado ganglionar</u>			
Positivo	139/1503 (9,2%)	181/1502 (12,1%)	0,77 (0,62; 0,96)
Negativo	32/897 (3,6%)	29/902 (3,2%)	1,13 (0,68; 1,86)
<u>Classificação de recetor hormonal</u>			
Negativo	71/864 (8,2%)	91/858 (10,6%)	0,76 (0,56; 1,04)
Positivo	100/1536 (6,5%)	119/1546 (7,7%)	0,86 (0,66; 1,13)

¹ Análises de subgrupos pré-especificadas sem ajuste de comparações múltiplas, pelo que os resultados são considerados descritivos.

As estimativas das taxas de IDFS no subgrupo de doentes com envolvimento ganglionar locorregional foram 92,0% versus 90,2% aos 3 anos e 89,9% vs. 86,7% aos 4 anos nos doentes tratados com Perjeta versus doentes tratados com placebo, respetivamente. No subgrupo de doentes sem envolvimento ganglionar locorregional, as estimativas de taxas de IDFS foram 97,5% versus 98,4% aos 3 anos e 96,2% versus 96,7% aos 4 anos em doentes tratados com Perjeta versus doentes tratados com placebo, respetivamente. No subgrupo de doentes com recetores hormonais-negativos, as estimativas de taxas de IDFS foram 92,8% versus 91,2% aos 3 anos e 91,0% versus 88,7% aos 4 anos em doentes tratados com Perjeta versus doentes tratados com placebo, respetivamente. No subgrupo de doentes com recetores hormonais-positivos, as estimativas das taxas de IDFS foram 94,8% versus 94,4% aos 3 anos e 93,0% contra 91,6% aos 4 anos nos doentes tratados com Perjeta versus doentes tratados com placebo, respetivamente.

Resultados reportados pelos doentes (PRO)

Os objetivos secundários incluíram a avaliação do estado geral de saúde, desempenho de papéis e funcionamento físico reportados pelos doentes, e a avaliação de sintomas de tratamento utilizando os questionários EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-BR23. Nas análises dos resultados reportados pelos doentes, era considerada clinicamente significativa uma diferença de 10 pontos.

O funcionamento físico dos doentes, o estado geral de saúde e os resultados relativos à diarreia mostraram uma alteração clinicamente significativa durante a quimioterapia em ambos os braços de tratamento. A diminuição média desde a *baseline* até àquele momento do funcionamento físico foi de -10,7 (IC 95% 11,4, -10,0) no braço Perjeta e -10,6 (95% -11,4, -9,9) no braço placebo; do estado geral de saúde foi -11,2 (IC 95% -12,2, -10,2) no braço de Perjeta e -10,2 (95% IC -11,1, -9,2) no braço placebo. A mudança nos sintomas de diarreia aumentou para +22,3 (IC 95% 21,0, 23,6) no braço Perjeta versus +9,2 (IC 95% 8,2, 10,2) no braço placebo.

Posteriormente, em ambos os braços, as pontuações do funcionamento físico e do estado geral de saúde regressaram aos níveis da *baseline* durante o tratamento dirigido anti-HER2. Os sintomas de diarreia regressaram aos valores da *baseline* após a terapêutica anti-HER2 no braço de Perjeta. A adição de Perjeta a trastuzumab mais quimioterapia não afetou o funcionamento geral no desempenho de papéis dos doentes ao longo do estudo.

Imunogenicidade

Os doentes do ensaio principal CLEOPATRA foram avaliados, em múltiplos momentos no tempo, relativamente a anticorpos antitratamento (ADA) de Perjeta. 8,3% dos doentes tratados com Perjeta (13/389 doentes) e 6,7% dos doentes tratados com placebo (25/372 doentes) e tiveram resultado positivo para ADA. No BERENICE, 4,1 % (16/392) dos doentes tratados com Perjeta apresentaram resultado positivo para ADA. Nenhum destes doentes sofreu reações anafiláticas/ hipersensibilidade que estejam claramente relacionadas com ADA.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Perjeta em todos os sub-grupos da população pediátrica no cancro da mama (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Foi realizada uma análise farmacocinética populacional com dados de 481 doentes de diferentes ensaios clínicos (fase I, II e III), que tinham vários tipos de neoplasias malignas avançadas e que receberam pertuzumab como agente único ou em associação, com doses entre 2 a 25 mg/kg administradas de 3 em 3 semanas por perfusão intravenosa durante um período de 30-60 minutos.

Absorção

Perjeta é administrado por perfusão intravenosa.

Distribuição

Em todos os ensaios clínicos, o volume de distribuição do compartimento central (Vc) e periférico (Vp) nos doentes típicos foi de 3,11 litros e 2,46 litros, respetivamente.

Biotransformação

O metabolismo de pertuzumab não foi diretamente estudado. Os anticorpos são depurados principalmente por catabolismo.

Eliminação

A depuração mediana (CL) de pertuzumab foi de 0,235 litros/dia e a semivida mediana foi de 18 dias.

Linearidade/não linearidade

Dentro do intervalo de dose recomendado, pertuzumab exibiu uma farmacocinética linear.

Doentes idosos

Com base numa análise da farmacocinética populacional, não se observaram diferenças significativas na farmacocinética de pertuzumab entre os doentes com idade < 65 anos (n=306) e os doentes com idade ≥ 65 anos (n=175).

Compromisso renal

Não foram realizados ensaios com Perjeta dedicados ao compromisso da função renal. Com base nos resultados da análise farmacocinética populacional, a exposição a pertuzumab dos doentes com compromisso ligeiro da função renal (depuração da creatinina [CLCr] 60 a 90 ml/min, N=200) e moderado (CLCr 30 a 60 ml/min, N=71) foi semelhante à dos doentes com função renal normal (CLCr superior a 90 ml/min, N=200). Não se observou relação entre a CLCr e a exposição a pertuzumab

dentro dos intervalos de CLcr (27 a 244 ml/min).

Outras populações especiais

A análise farmacocinética populacional sugere não existirem diferenças de farmacocinética baseadas na idade, sexo ou etnia (Japonesa vs não Japonesa). As covariáveis mais significativas com influência na CL foram a albumina e o peso corporal magro no início do tratamento. A CL diminuiu nos doentes com concentrações mais elevadas de albumina no início do tratamento e aumentou nos doentes com maior peso corporal magro. No entanto, análises de sensibilidade realizadas com a posologia recomendada de Perjeta demonstraram que, nos valores extremos dessas duas covariáveis, não houve impacto significativo na capacidade de atingir as concentrações alvo do estado de equilíbrio identificadas em modelos pré-clínicos de xenoenxertos tumorais. Consequentemente, não é necessário ajustar a dose de pertuzumab com base nestas covariáveis.

Os resultados de farmacocinética de pertuzumab nos estudos NEOSPHERE e APHINITY foram consistentes com as previsões obtidas a partir do modelo farmacocinético populacional anterior. Não se observaram diferenças na PK de pertuzumab em doentes com cancro da mama em estádios precoces comparado com cancro da mama metastizado.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos de fertilidade específicos em animais para avaliar o efeito de pertuzumab. Não se podem retirar conclusões definitivas dos efeitos adversos nos órgãos reprodutores masculinos de macacos cinomologos em estudos de toxicidade de dose repetida.

Foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva em macacos fêmea cinomolgo grávidas (dia de gestação (GD) 19 até ao GD50), com doses iniciais entre 30 a 150 mg/kg, seguidas de doses entre 10 a 100 mg/kg, duas vezes por semana. Estes níveis de dose resultaram em exposições clinicamente relevantes de 2,5 a 20 vezes superiores à dose recomendada em humanos, com base na $C_{máx}$. A administração intravenosa de pertuzumab do GD19 até ao GD50 (período de organogénese) foi embriotóxica, com um aumento dose-dependente de mortes embrio-fetais entre o GD25 e o GD70. Em macacos fêmea grávidas tratadas duas vezes por semana com doses de pertuzumab de 10, 30 e 100 mg/kg (2,5 a 20 vezes superiores à dose recomendada em humanos, com base na $C_{máx}$), a incidência de perdas embrio-fetais foi de 33, 50 e 85%, respetivamente. Em todos os grupos com doses de pertuzumab, as cesarianas no GD100 relevaram oligodrámnios, diminuição do peso relativo dos pulmões e rins e evidência microscópica de hipoplasia renal, consistente com atraso no desenvolvimento renal. Adicionalmente, verificaram-se hipoplasia pulmonar (1 em 6 no grupo de 30 mg/kg e 1 em 2 no grupo de 100mg/kg), defeitos dos septos ventriculares (1 em 6 no grupo de 30 mg/kg), parede ventricular fina (1 em 2 no grupo de 100 mg/kg) e defeitos menores no esqueleto (externos - 3 em 6 no grupo de 30 mg/kg), consistentes com restrições no crescimento fetal secundário a oligodrámnios. Foi notificada exposição a pertuzumab na descendência de todos os grupos tratados, com níveis de 29% a 40% dos níveis nos soros maternos em GD100.

A administração intravenosa semanal de pertuzumab a macacos cinomolgo em doses até 150 mg/kg/dose foi geralmente bem tolerada. Com doses iguais ou superiores a 15 mg/kg, observou-se diarreia ligeira intermitente associada ao tratamento. Num subgrupo de macacos, a posologia crónica (7 a 26 doses semanais) originou episódios de diarreia secretória grave. A diarreia foi controlada (com a exceção da eutanásia num animal, 50 mg/kg/dose) com cuidados de suporte incluindo terapia intravenosa de substituição de líquidos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido acético glacial
L-histidina
Sacarose
Polissorbato 20
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Não se devem utilizar soluções de glucose (5%) para diluir Perjeta, uma vez que é química e fisicamente instável nestas soluções.

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

2 anos.

Solução diluída

Foi demonstrada estabilidade química e física após abertura durante 24 horas a 30°C e até 30 dias entre 2°C a 8°C protegida da luz.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação após abertura anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador, e normalmente não serão superiores a 24 horas entre 2°C a 8°C, exceto se a diluição tiver ocorrido sob condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C-8°C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis (vidro Tipo I) com tampa (borracha butílica), contendo 14 ml de solução.

Embalagem com 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Perjeta não contém nenhum conservante antimicrobiano. Consequentemente, deve tomar-se precaução para garantir a esterilidade da solução para perfusão preparada e deve ser preparado por um profissional de saúde.

Perjeta destina-se apenas para utilização única.

O frasco para injetáveis não deve ser agitado. Utilizando uma seringa e agulha estéreis, devem ser retirados 14 ml do concentrado de Perjeta do frasco para injetáveis e diluídos num saco para perfusão

de PVC ou de poliolefina não-PVC de 250 ml contendo solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %). Após diluição, um ml de solução deve conter aproximadamente 3,02 mg de pertuzumab (840 mg/278 ml) para a dose inicial, onde são necessários dois frascos para injetáveis e aproximadamente 1,59 mg de pertuzumab (420 mg/264 ml) para a dose de manutenção, onde é necessário um frasco para injetáveis.

Para misturar a solução, o saco de perfusão deve ser invertido suavemente para evitar a formação de espuma.

Antes da administração, os medicamentos para administração parentérica devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas ou descoloração. Se se observarem partículas ou descoloração, a solução não deve ser utilizada. Uma vez que a solução para perfusão esteja preparada, deve ser administrada imediatamente (ver secção 6.3).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Perjeta é compatível com sacos de cloreto de polivinilo (PVC) ou de poliolefina não-PVC, incluindo polietileno.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/813/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 4 de março de 2013

Data da última renovação: 8 de dezembro de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Lonza Manufacturing LLC
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA 95688
EUA

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Estudo de eficácia pós-autorização (PAES): Para fornecer dados de eficácia a longo prazo em termos de DFS e OS, o Titular de AIM deverá submeter os resultados do estudo BO25126 (APHINITY), um estudo aleatorizado, multicêntrico, em dupla-ocultação, controlado por placebo, que compara quimioterapia mais trastuzumab mais placebo com quimioterapia mais trastuzumab mais pertuzumab como terapêutica adjuvante em doentes com cancro da mama primário, operável, HER2 positivo	novembro de 2025

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Perjeta 420 mg concentrado para solução para perfusão
pertuzumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis de 14 ml contém 420 mg de pertuzumab numa concentração de 30 mg/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Ácido acético glacial, L-histidina, sacarose e polissorbato 20.
Água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
420 mg/14 ml
1 x 14 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa após diluição
Não agitar
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Não congelar
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/813/001

13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Perjeta 420 mg concentrado para solução para perfusão
pertuzumab
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa após diluição

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

420 mg/14 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Perjeta 420 mg concentrado para solução para perfusão pertuzumab

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe começar a ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Perjeta e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Perjeta
3. Como utilizar Perjeta
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Perjeta
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Perjeta e para que é utilizado

Perjeta contém a substância ativa pertuzumab e é utilizado para tratar doentes adultos com cancro da mama quando:

- O cancro da mama foi identificado como sendo do tipo “HER-2 positivo” – o seu médico irá analisá-lo para isto.
- O cancro alastrou para outras partes do corpo, tais como os pulmões ou fígado (metastizou) e não foi tratado anteriormente com medicamentos contra o cancro (quimioterapia), nem com outros medicamentos que se destinam a ligar-se ao HER2, ou então se o cancro reapareceu na mama após tratamento anterior.
- O cancro não alastrou para outras partes do corpo e o tratamento será administrado antes da cirurgia (o tratamento antes da cirurgia é chamado terapêutica neoadjuvante)
- O cancro não alastrou para outras partes do corpo e o tratamento será administrado depois da cirurgia (o tratamento depois da cirurgia é chamado terapêutica adjuvante).

Assim como Perjeta, irá também receber trastuzumab e medicamentos denominados de quimioterapia. A informação sobre estes medicamentos encontra-se descrita separadamente noutros folhetos informativos. Peça informação sobre esses outros medicamentos ao seu médico ou enfermeiro.

Como Perjeta funciona

Perjeta é um tipo de medicamento denominado de “anticorpo monoclonal”, que se liga a alvos específicos no seu corpo e nas células cancerígenas.

Perjeta reconhece e liga-se a um alvo denominado de “recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano” (HER2). O HER2 encontra-se em grandes quantidades na superfície de algumas células cancerígenas, onde estimula o seu crescimento. Quando o Perjeta se liga às células cancerígenas HER2, pode diminuir ou parar o crescimento das células cancerígenas, ou pode matá-las.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Perjeta

Não deverá ser-lhe administrado Perjeta:

- Se tem alergia ao pertuzumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Caso não tenha certeza, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar Perjeta.

Advertências e precauções

O tratamento com Perjeta pode afetar o coração. Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar Perjeta:

- Se alguma vez teve problemas de coração (tais como insuficiência cardíaca, tratamento para batimentos cardíacos irregulares graves, tensão arterial alta não controlada, ataque cardíaco recente), o funcionamento do seu coração irá ser analisado antes e durante o tratamento com Perjeta e o seu médico irá fazer exames para verificar se o seu coração está a funcionar adequadamente.
- Se alguma vez teve problemas de coração durante um tratamento anterior com trastuzumab.
- Se alguma vez recebeu um medicamento de quimioterapia da classe das antraciclínas, por ex. doxorubicina ou epirubicina – estes medicamentos podem danificar o músculo cardíaco e aumentar o risco de problemas de coração com Perjeta.

Se alguma das situações acima se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar Perjeta. Ver secção 4 “Efeitos indesejáveis graves” para mais detalhes sobre os sinais de problemas do coração a ter em atenção.

Reações à perfusão

Podem ocorrer reações à perfusão, reações alérgicas ou anafiláticas (alergia mais grave). O seu médico ou enfermeiro irá observar a existência de efeitos indesejáveis durante a perfusão e nos 30 a 60 minutos seguintes. Se tiver alguma reação grave, o seu médico poderá interromper o tratamento com Perjeta. Muito raramente, morreram doentes devido a reações anafiláticas durante a perfusão com Perjeta. Ver secção 4 “Efeitos indesejáveis graves” para mais detalhes sobre as reações à perfusão a ter em atenção durante e após a perfusão.

Neutropenia febril (baixo número de glóbulos brancos com febre)

Quando Perjeta é dado com outros tratamentos para o cancro (trastuzumab e quimioterapia), o número de glóbulos brancos pode baixar e pode desenvolver-se febre (aumento da temperatura). Se tem inflamação do trato digestivo (ex. estomatite ou diarreia), é mais provável que tenha este efeito secundário.

Diarreia

O tratamento com Perjeta pode provocar diarreia grave. Os doentes com idade superior a 65 anos têm um risco superior de diarreia, em comparação com os doentes com menos de 65 anos. A diarreia é uma doença em que o seu corpo produz mais fezes líquidas do que o normal. Se tiver diarreia grave enquanto estiver a fazer o seu tratamento contra o cancro, o seu médico poderá iniciar um tratamento antidiarreico e poderá parar o seu tratamento com Perjeta até que a diarreia esteja controlada.

Utilização em crianças e adolescentes

Perjeta não deve ser dado a doentes com menos de 18 anos de idade, uma vez que não existe informação sobre como o medicamento funciona neste grupo de idades.

Utilização em idosos

Em comparação com os doentes com menos de 65 anos, os doentes em tratamento com Perjeta, com idade superior a 65 anos, têm mais probabilidade de terem efeitos indesejáveis, tais como diminuição do apetite, diminuição do número de glóbulos vermelhos do sangue, perda de peso, sensação de cansaço, perda ou alteração do paladar, sensações de fraqueza, dormência, formigueiro ou picadas afetando principalmente os pés e pernas, e diarreia.

Outros medicamentos e Perjeta

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, se tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, ou se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento. Eles irão aconselhá-la sobre os benefícios e riscos, para si e para o seu bebé, de utilizar Perjeta durante a gravidez.

- Informe o seu médico imediatamente se ficar grávida durante o tratamento com Perjeta ou nos 6 meses seguintes ao fim do tratamento.
- Pergunte ao seu médico se pode amamentar durante ou após o tratamento com Perjeta.

Perjeta pode prejudicar o seu bebé por nascer. Deve utilizar contraceção eficaz durante o tratamento com Perjeta e nos 6 meses seguintes ao fim do tratamento. Fale com o seu médico sobre a melhor contraceção para si.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Perjeta pode ter um efeito reduzido na sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. No entanto, se tiver quaisquer tonturas, reações à perfusão ou reações alérgicas ou anafiláticas, espere até que estas desapareçam antes de conduzir ou utilizar máquinas.

Sódio

Perjeta contém menos do que 1 mmol de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como lhe é administrado Perjeta

A administração deste medicamento

Perjeta ser-lhe-á administrado por um médico ou enfermeiro num hospital ou clínica.

- É administrado gota a gota numa veia (perfusão intravenosa), uma vez de 3 em 3 semanas.
- A quantidade de medicamento que lhe é administrado e a duração da perfusão são diferentes na primeira dose e nas doses seguintes.
- O número de perfusões que irá receber depende da sua resposta ao tratamento e se está a receber tratamento antes ou depois da cirurgia (terapêutica neoadjuvante ou adjuvante) ou para a doença que se espalhou.
- Perjeta é administrado com outros medicamentos para o cancro (trastuzumab e quimioterapia).

Para a primeira perfusão:

- Ser-lhe-ão administrados 840 mg de Perjeta durante 60 minutos. O seu médico ou enfermeiro vão verificar se tem efeitos indesejáveis durante a perfusão e nos 60 minutos seguintes.
- Ser-lhe-ão também administrados trastuzumab e quimioterapia.

Para todas as perfusões seguintes, se a primeira perfusão foi bem tolerada:

- Ser-lhe-ão administrados 420 mg de Perjeta durante 30 a 60 minutos. O seu médico ou enfermeiro vão verificar se tem efeitos indesejáveis durante a perfusão e nos 30 ou 60 minutos seguintes.
- Ser-lhe-ão também administrados trastuzumab e quimioterapia.

Para mais informação sobre as doses de trastuzumab e quimioterapia (que também podem causar efeitos indesejáveis), por favor consulte o folheto informativo desses medicamentos. Caso tenha alguma questão sobre estes medicamentos, por favor pergunte ao seu médico ou enfermeiro.

Caso se tenha esquecido de utilizar Perjeta

Caso se tenha esquecido ou faltado à consulta para administração de Perjeta, marque outra consulta o mais rapidamente possível. Se já passaram 6 ou mais semanas desde a última administração ser-lhe-á administrada uma dose superior de Perjeta de 840 mg.

Se parar de utilizar Perjeta

Não pare de utilizar este medicamento sem falar com o seu médico primeiro. É importante que lhe sejam administradas todas as perfusões que lhe foram recomendadas.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Informe imediatamente o médico ou enfermeiro se sentir algum dos efeitos indesejáveis seguintes:

- Diarreia muito grave ou persistente (7 ou mais dejeções por dia).
- Diminuição do número ou baixa quantidade de glóbulos brancos (verificado numa análise ao sangue), com ou sem febre, que pode aumentar o risco de infeção.
- Reações à perfusão com sintomas que podem ser ligeiros ou mais graves e podem incluir enjoos (náuseas), febre, arrepios, sensação de cansaço, dor de cabeça, perda de apetite, dores musculares e nas articulações e afrontamentos.
- Reações alérgicas ou anafiláticas (alergia mais grave) com sintomas que podem incluir inchaço da face e da garganta, com dificuldade em respirar. Muito raramente, morreram doentes devido a reações anafiláticas durante a perfusão com Perjeta.
- Problemas do coração (insuficiência cardíaca) com sintomas que podem incluir tosse, falta de ar e inchaço (retenção de líquidos) nas suas pernas ou braços.
- Síndrome de lise tumoral (uma perturbação que pode ocorrer quando as células cancerígenas morrem rapidamente, originando alterações nos níveis sanguíneos de minerais e de metabolitos, verificadas numa análise ao sangue). Os sintomas podem incluir problemas de rins (fraqueza, falta de ar, fadiga e confusão), problemas de coração (coração a vibrar com um batimento do coração mais rápido ou mais lento), convulsões, vómitos ou diarreia e formigueiro na boca, mãos ou pés.

Informe imediatamente o médico ou enfermeiro se sentir algum dos efeitos indesejáveis acima.

Outros efeitos indesejáveis incluem:

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas):

- Diarreia
- Queda de cabelo
- Enjoos ou vómitos
- Sensação de cansaço
- Erupção na pele
- Inflamação do trato digestivo (p.ex., dor na boca)
- Diminuição do número de glóbulos vermelhos - verificado numa análise ao sangue
- Dores nas articulações ou músculos, fraqueza muscular

- Prisão de ventre
- Diminuição do apetite
- Perda de paladar ou paladar alterado
- Febre
- Inchaço dos tornozelos ou de outras partes do corpo devido ao corpo reter demasiada água
- Não ser capaz de dormir
- Afrontamentos
- Sensações de fraqueza, de adormecimento, de formigueiro ou de picadas, afetando principalmente os pés e pernas
- Sangramento do nariz
- Tosse
- Azia
- Pele seca, com comichão ou tipo acneica
- Problemas de unhas
- Dor de garganta, nariz vermelho, dorido ou com corrimento, sintomas gripais e febre
- Maior produção de lágrimas
- Febre associada a níveis perigosamente baixos de um tipo de glóbulo branco (neutrófilos)
- Dor no corpo, braços, pernas e barriga
- Falta de ar
- Tonturas

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Sensação de dormência, picada ou formigueiro nos pés ou nas mãos; dor aguda, palpitante, sensação de frio ou queimadura; sentir dor na sequência de um estímulo não doloroso, como um toque leve; menor capacidade de sentir alterações de calor e frio; perda de equilíbrio ou coordenação
- Inflamação do leito da unha, onde a unha e a pele se unem
- Infecção do ouvido, nariz ou garganta
- Doenças nas quais o ventrículo esquerdo do coração funciona deficientemente, com ou sem sintomas

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Sintomas torácicos tais como tosse seca ou falta de ar (sinais possíveis de doença pulmonar intersticial, uma doença que lesiona os tecidos ao redor dos alvéolos pulmonares)
- Líquido ao redor dos pulmões causando dificuldade em respirar

Se sentir algum dos sintomas mencionados acima depois do tratamento com Perjeta ter terminado, deve consultar o seu médico imediatamente e informá-lo de que foi previamente tratado com Perjeta.

Alguns dos efeitos indesejáveis que tiver podem ser devidos ao cancro da mama. Se lhe for administrado Perjeta simultaneamente com trastuzumab e quimioterapia, alguns efeitos indesejáveis também podem ser devido a estes outros medicamentos.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Perjeta

Perjeta será armazenado por profissionais de saúde no hospital ou clínica. As condições de conservação são as seguintes:

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).
- Não congelar.
- Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
- Não utilize este medicamento se verificar algumas partículas no líquido ou se tiver uma cor alterada (por favor, ver secção 6).
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Perjeta

- A substância ativa é pertuzumab. Cada frasco para injetáveis contém um total de 420 mg de pertuzumab numa concentração de 30 mg/ml.
- Os outros componentes são ácido acético glacial, L-histidina, sacarose, polissorbato 20 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Perjeta e conteúdo da embalagem

Perjeta é um concentrado para solução para perfusão. É um líquido límpido a ligeiramente nacarado (opalescente), incolor a amarelo pálido. É fornecido num frasco para injetáveis de vidro, contendo 14 ml de concentrado.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

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

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em .

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.