

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 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 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.

#### Tratamento Neoadjuvante de Cancro da Mama

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 recorrência (ver secção 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de administração

Perjeta é sujeito a receita médica restrita e o tratamento apenas deve ser iniciado sob supervisão de um médico com experiência na administração de medicamentos antineoplásicos. Perjeta só deve ser administrado por um profissional de saúde preparado para controlar anafilaxia e num local onde estejam imediatamente disponíveis instalações completas de reanimação.

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.

### Posologia

A dose de carga inicial recomendada de Perjeta 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.

Quando administrado com Perjeta, a dose de carga inicial recomendada de trastuzumab é de 8 mg/kg de peso corporal, administrada como perfusão intravenosa, seguida posteriormente pela dose de manutenção de 6 mg/kg de peso corporal de 3 em 3 semanas.

Quando administrado com Perjeta, a dose inicial recomendada de docetaxel é de 75 mg/m<sup>2</sup>, administrada posteriormente num regime de 3 em 3 semanas. Se a dose inicial for bem tolerada, a dose de docetaxel pode ser aumentada até 100 mg/m<sup>2</sup> nos ciclos subsequentes (a dose de docetaxel não deve ser escalada quando é utilizada em associação com carboplatina, trastuzumab e Perjeta).

Os medicamentos devem ser administrados sequencialmente e não misturados no mesmo saco de perfusão. Perjeta e trastuzumab podem ser administrados por qualquer ordem. Quando o doente está a receber docetaxel, este deve ser administrado depois do Perjeta e do trastuzumab. É recomendado um período de observação de 30 a 60 minutos após cada perfusão de Perjeta e antes do início de qualquer perfusão subsequente de trastuzumab ou de docetaxel (ver secção 4.4).

### *Cancro da Mama Metastizado*

Os doentes devem ser tratados com Perjeta e trastuzumab até à progressão da doença ou toxicidade não controlável.

### *Tratamento Neoadjuvante de Cancro da Mama*

Perjeta deve ser administrado durante 3 a 6 ciclos, em associação com trastuzumab neoadjuvante e quimioterapia, como parte de um regime de tratamento para cancro da mama precoce. Após a cirurgia, os doentes devem ser tratados com trastuzumab adjuvante até completarem 1 ano de tratamento (ver secção 5.1).

### *Atraso ou omissão de doses*

Se o tempo entre duas perfusões sequenciais for inferior a 6 semanas, deve-se administrar a dose de 420 mg de Perjeta o mais rapidamente possível independentemente da próxima dose planeada.

Se o tempo entre duas perfusões sequenciais for igual ou superior a 6 semanas, a dose inicial de carga de 840 mg de Perjeta deve ser readministrada como uma perfusão intravenosa de 60 minutos, seguida posteriormente por uma dose de manutenção de 420 mg, administrada de 3 em 3 semanas durante um período de 30 a 60 minutos.

### *Modificação das doses*

Não se recomendam reduções de dose de Perjeta.

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 resumo das características do medicamento (RCM) aplicável.

Não se recomendam reduções de dose de trastuzumab. Consultar o resumo das características do medicamento (RCM) do trastuzumab.

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

Se o docetaxel for interrompido, o tratamento com Perjeta e trastuzumab pode continuar até à progressão da doença ou toxicidade incontrolável em contexto metastático.

#### *Disfunção ventricular esquerda*

Perjeta e trastuzumab devem ser suspensos durante, pelo menos, 3 semanas, em qualquer dos seguintes casos:

- sinais e sintomas sugestivos de insuficiência cardíaca congestiva (Perjeta deve ser interrompido se a insuficiência cardíaca sintomática for confirmada)
- diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) para menos de 40%
- uma FEVE de 40%-45% 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  $> 45\%$ , ou para 40-45% associada a  $< 10$  pontos percentuais abaixo do valor de pré-tratamento.

Se, após a repetição da avaliação no espaço de aproximadamente 3 semanas, a FEVE não tiver melhorado, ou se tiver diminuído mais, deve-se considerar seriamente a interrupção de Perjeta e de trastuzumab, exceto se os benefícios para o doente individual forem considerados superiores aos riscos (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 se 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 imedia 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).

#### *Doentes idosos*

Estão disponíveis dados limitados de segurança e eficácia de Perjeta em doentes com idade  $\geq 65$  anos. Não se observaram diferenças significativas na segurança e eficácia de Perjeta em doentes idosos entre 65 a 75 anos e doentes adultos com idade  $< 65$  anos. Não é necessário ajuste de dose na população idosa com idade  $\geq 65$  anos. Estão disponíveis dados muito limitados em doentes com idade  $> 75$  anos.

#### *Doentes com compromisso renal*

Não é necessário ajustar a dose de Perjeta 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).

### *Doentes com 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).

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade ao pertuzumab ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número de lote do medicamento administrado deve ser claramente registado (ou mencionado) no processo do doente.

#### *Disfunção ventricular esquerda (incluindo insuficiência cardíaca congestiva)*

Foram notificadas diminuições da FEVE com medicamentos que bloqueiam a atividade HER2, incluindo Perjeta. Os doentes que receberam previamente antraciclina ou radioterapia na região torácica podem ter um risco superior de diminuições da FEVE. No ensaio principal CLEOPATRA, em doentes com cancro da mama metastizado, Perjeta em associação com trastuzumab e docetaxel, não foi associado a uma maior incidência de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (DVE) sintomática, nem a diminuição da FEVE, em comparação com placebo associado a trastuzumab e docetaxel (ver secção 4.8).

No ensaio NEOSPHERE, no período neoadjuvante do tratamento, a incidência de DVE foi superior nos grupos tratados com Perjeta do que naqueles que não receberam Perjeta. Em doentes tratados com Perjeta em associação com trastuzumab e docetaxel, foi observado um aumento da incidência da diminuição da FEVE; em todos os doentes, a FEVE recuperou para  $\geq 50\%$ . Os resultados foram semelhantes noutros ensaios realizados no contexto neoadjuvante. (ver secção 5.1).

Perjeta não foi estudado em doentes com: valores de FEVE  $\leq 50\%$  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/m<sup>2</sup> de doxorubicina ou o seu equivalente.

Deve avaliar-se a FEVE antes do início de Perjeta e durante o tratamento com Perjeta (a cada 3 ciclos no contexto metastático e a cada 2 ciclos no contexto neoadjuvante) para assegurar que a FEVE se encontra dentro dos limites normais instituídos. Se a FEVE for  $< 40\%$ , ou  $40\%$ - $45\%$  associada a diminuição  $\geq 10$  pontos percentuais abaixo do valor de pré-tratamento, Perjeta e trastuzumab devem

ser suspensos e deve-se repetir a avaliação da FEVE no espaço de, aproximadamente, 3 semanas. Se a FEVE não tiver melhorado, ou se tiver diminuído mais, deve-se considerar seriamente a interrupção de Perjeta e de trastuzumab, exceto se os benefícios para o doente individual forem considerados superiores aos riscos (ver secção 4.2).

Antes da utilização de Perjeta com uma antraciclina deve ser cuidadosamente considerado e balanceado o risco cardíaco relativamente à necessidade médica individual do doente. Existem dados limitados de segurança disponíveis do estudo TRYPHAENA relativamente à administração sequencial ou concomitante de Perjeta e epirrubicina, como parte do regime FEC (ver secções 4.8 e 5.1). Dados de segurança cardíaca do estudo BERENICE, no qual os doentes foram tratados sequencialmente com epirrubicina ou doxorubicina seguidas de Perjeta e trastuzumab, foram consistentes com dados anteriores no contexto neoadjuvante (ver secção 4.8).

Embora não tenha sido observado no estudo TRYPHAENA, com base nas acções farmacológicas de pertuzumab e antraciclinas, poderá esperar-se um risco aumentado da toxicidade cardíaca resultante da utilização concomitante destes agentes, quando comparado com a sua utilização sequencial. Neste estudo, apenas indivíduos que nunca tinham feito quimioterapia, não recebendo quimioterapia adicional após a cirurgia, foram tratados com uma dose cumulativa baixa de epirrubicina, ie. até 300 mg/m<sup>2</sup>.

#### *Reações à perfusão*

Perjeta tem sido associado a reações à perfusão (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. Em ensaios clínicos com Perjeta, foi observada hipersensibilidade grave, incluindo anafilaxia (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). Perjeta é contraindicado em doentes com hipersensibilidade conhecida ao pertuzumab ou a qualquer dos seus excipientes (ver secção 4.3).

#### *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*

Pertuzumab pode provocar diarreia grave. Em caso de início de diarreia grave deverá ser instituído tratamento antidiarreico e, caso não se consiga uma melhoria da situação, 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 do ensaio NEOSPHERE realizado no contexto neoadjuvante.

Quatro estudos avaliaram os efeitos de pertuzumab na farmacocinética de fármacos citotóxicos coadministrados, docetaxel, gemcitabina, erlotinib e capecitabina. 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 Perjeta.

##### 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. Apenas estão disponíveis dados muito limitados de estudos de toxicidade de dose repetida relativos ao risco de efeitos adversos no sistema reprodutor masculino. Não foram observados efeitos adversos em macacos cinomolgos fêmea sexualmente maduros expostos a pertuzumab.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Tendo por base as reações adversas notificadas, não é expectável que Perjeta influencie a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. 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 2.000 doentes nos ensaios aleatorizados CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417) e TRYPHAENA (n=225) e em ensaios de Fase I e fase II realizados em doentes com várias neoplasias malignas e predominantemente tratados com Perjeta em associação com outros agentes antineoplásicos. A segurança de Perjeta nos estudos de Fase I e II (incluindo o ensaio BERENICE) foi, de uma maneira geral, consistente com a observada nos ensaios CLEOPATRA, NEOSPHERE e TRYPHAENA (agrupados na tabela 1), embora a incidência e as reacções adversas medicamentosas (RAMs) mais frequentes tenham variado, consoante Perjeta foi administrado em monoterapia ou em associação com outros fármacos antineoplásicos.

#### Cancro da Mama Metastizado

No ensaio clínico principal CLEOPATRA, 408 doentes receberam, pelo menos, uma dose de Perjeta em associação com trastuzumab e docetaxel. As RAMs mais frequentes ( $\geq 50\%$ ) observadas com Perjeta em associação com trastuzumab e docetaxel foram diarreia, alopecia e neutropenia. As RAMs de grau 3-4 NCI-CTCAE v.3 mais frequentes ( $>10\%$ ) foram neutropenia, neutropenia febril e leucopenia, e os acontecimentos adversos graves mais frequentes foram neutropenia febril, neutropenia e diarreia. As mortes associadas ao tratamento ocorreram em 1,2% dos doentes do grupo tratado com Perjeta e em 1,5% dos doentes do grupo tratado com placebo, e ocorreram principalmente devido a neutropenia febril e/ou infeção.

No ensaio principal CLEOPATRA, as RAMs foram notificadas com menor frequência após descontinuação do tratamento com docetaxel. Após descontinuação de docetaxel, as RAMs nos grupos tratados com Perjeta e trastuzumab ocorreram em  $<10\%$  dos doentes, com exceção da diarreia (28,1%), infeção do trato respiratório superior (18,3%), erupção cutânea (18,3%), cefaleia (17,0%), fadiga (13,4%), nasofaringite (17,0%), astenia (13,4%), prurido (13,7%), artralgia (11,4%), náusea (12,7%), dores nas extremidades (13,4%), lombalgia (12,1%) e tosse (12,1%).

#### Tratamento Neoadjuvante de Cancro da Mama

No ensaio NEOSPHERE, em contexto neoadjuvante, as RAMs mais frequentes ( $\geq 50\%$ ) observadas com Perjeta em associação com trastuzumab e docetaxel foram alopecia e neutropenia. A RAM de grau 3-4 NCI-CTCAE v.3 mais frequente ( $\geq 10\%$ ) foi a neutropenia.

No ensaio TRYPHAENA, em contexto neoadjuvante, quando Perjeta foi administrado em associação com trastuzumab e FEC (5-fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida) durante 3 ciclos, seguido de 3 ciclos de Perjeta, trastuzumab e docetaxel, as RAMs mais frequentes ( $\geq 50\%$ ) foram neutropenia, diarreia e náuseas. As RAMs de grau 3-4 NCI-CTCAE v.3 mais frequentes ( $\geq 10\%$ ) foram neutropenia, neutropenia febril e leucopenia. Quando Perjeta foi administrado em associação com trastuzumab e docetaxel durante 3 ciclos, após 3 ciclos de FEC (5-fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida), as RAMs mais frequentes ( $\geq 50\%$ ) foram diarreia, náuseas e alopecia. As RAMs de grau 3-4 NCI-CTCAE v.3 mais frequentes ( $\geq 10\%$ ) foram neutropenia e leucopenia. De igual modo, quando Perjeta foi administrado em associação com TCH (docetaxel, carboplatina e trastuzumab) durante 6 ciclos, as RAMs mais frequentes ( $\geq 50\%$ ) foram diarreia e alopecia. As RAMs de grau 3-4 NCI-CTCAE v.3 mais frequentes ( $\geq 10\%$ ) foram neutropenia, neutropenia febril, anemia, leucopenia e diarreia. Não foi estabelecida a segurança de Perjeta administrado por mais de 6 ciclos, no contexto neoadjuvante.

No ensaio BERENICE, quando Perjeta foi administrado em associação com trastuzumab e paclitaxel durante 4 ciclos, após 4 ciclos, administrados de 2 em 2 semanas, de doxorubicina e ciclofosfamida (dose-densa AC), as RAMs mais frequentes ( $\geq 50\%$ ) foram náuseas, diarreia, fadiga e alopecia. A RAM de grau 3-4 NCI-CTCAE v.4 mais frequente ( $\geq 10\%$ ) foi a neutropenia. Quando Perjeta foi administrado em associação com trastuzumab e docetaxel durante 4 ciclos, após 4 ciclos de FEC, as RAMs mais comuns ( $\geq 50\%$ ) foram náuseas, diarreia e alopecia. As RAMs de grau 3-4 NCI-CTCAE v.4 mais frequentes ( $\geq 10\%$ ) foram a neutropenia febril e diarreia. O perfil de segurança geral observado no BERENICE é consistente com o observado anteriormente em contexto neoadjuvante,

nos ensaios NEOSPHERE e TRYPHAENA.

### Lista tabelar das reações adversas

A Tabela 1 resume as RAMs do ensaio principal CLEOPATRA, no qual Perjeta foi administrado em associação com docetaxel e trastuzumab a doentes com cancro da mama metastizado, e dos ensaios, em contexto neoadjuvante, NEOSPHERE e TRYPHAENA, em que Perjeta foi administrado em associação com trastuzumab e quimioterapia a doentes com cancro da mama em estágio precoce. Como Perjeta é utilizado com trastuzumab e quimioterapia, 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 reações adversas são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência e de classes de sistema de órgãos.

**Tabela 1** **Resumo das RAMs em doentes tratados com Perjeta nos contextos metastático e neoadjuvante**

<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b><i>Muito frequente</i></b>	<b><i>Frequente</i></b>	<b><i>Pouco frequente</i></b>
Infeções e infestações	Infeção do trato respiratório superior Nasofaringite	Paroniquia	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia febril * Neutropenia Leucopenia Anemia		
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade/ reação anafilática °  Reação à perfusão/síndrome de libertação de citocinas °°		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Apetite diminuído †		
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia		
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia periférica Cefaleia † Disgeusia	Neuropatia sensitiva periférica Tonturas	
Afeções oculares		Hipersecreção lacrimal	
Cardiopatias		Disfunção ventricular esquerda † (incluindo insuficiência cardíaca congestiva)**	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse †	Derrame pleural Dispneia †	Doença pulmonar intersticial

<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b><i>Muito frequente</i></b>	<b><i>Frequente</i></b>	<b><i>Pouco frequente</i></b>
Doenças gastrointestinais	Diarreia † Vômitos † Estomatite Náuseas † Obstipação † Dispepsia		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia Erupção cutânea † Alterações ungueais	Prurido Xerose cutânea	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia Artralgia		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Mucosite/inflamação da mucosa Dor † Edema † Pirexia Fadiga † Astenia †	Arrepios	

A Tabela 1 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)

\* Incluindo reações adversas com consequências fatais.

\*\* Para o período total de tratamento dos 3 estudos.

† Todos os acontecimentos nesta tabela foram também notificados em, pelo menos, 1% dos doentes de ensaios com Perjeta em monoterapia, excetuando neutropenia febril, neutropenia, leucopenia, hipersecreção lacrimal, doença pulmonar intersticial, paroniquia e alopecia, embora o investigador não os considere necessariamente causados pelo Perjeta. Os acontecimentos muito frequentes (notificados em  $\geq 10\%$  dos doentes tratados com Perjeta em monoterapia) estão assinalados na tabela com †.

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

°° Reacção à perfusão/síndrome de libertação de citocinas inclui um intervalo de termos diferentes dentro da mesma janela temporal, ver “Descrição de reações adversas seleccionadas” abaixo.

#### Descrição de reações adversas seleccionadas

##### *Disfunção ventricular esquerda*

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 (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. 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 fração 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.

#### *Reações à perfusão*

No ensaio principal CLEOPATRA, em cancro da mama metastizado, 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 vômitos.

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 vômitos (ver secção 4.4).

Nos ensaios NEOSPHERE e TRYPHAENA, em contexto neoadjuvante, Perjeta foi administrado, em todos os ciclos, no mesmo dia que os outros fármacos do tratamento em estudo. As reações à perfusão foram consistentes com as observadas no CLEOPATRA, nos ciclos em que Perjeta foi administrado no mesmo dia que o trastuzumab e docetaxel, tendo sido a maioria das reações 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 NEOSPHERE e TRYPHAENA, em contexto neoadjuvante, os acontecimentos de hipersensibilidade/anafilaxia foram consistentes aos observados no CLEOPATRA. No NEOSPHERE, dois doentes no grupo tratado com Perjeta e docetaxel apresentaram anafilaxia. No TRYPHAENA, a frequência global de hipersensibilidade/anafilaxia foi superior no grupo tratado com Perjeta e TCH (13,2%), dos quais 2,6% foram de grau 3-4 NCI-CTCAE v.3.

#### *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. 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.

#### *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. A maioria dos acontecimentos foi de gravidade ligeira a moderada e ocorreu apenas 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.

#### *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.

#### *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.

#### 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 Perjeta 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: L01XC13.

#### Mecanismo de ação

Perjeta 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, Perjeta 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, Perjeta medeia a citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos (ADCC).

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

#### Eficácia clínica e segurança

A eficácia de Perjeta no cancro da mama HER2 positivo é suportada por um ensaio de fase III aleatorizado e comparativo no cancro da mama metastizado, e por dois estudos de fase II (um ensaio de um braço no cancro da mama metastizado e um ensaio aleatorizado comparativo no contexto neoadjuvante).

#### *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/m<sup>2</sup> de 3 em 3 semanas durante, pelo menos, 6 ciclos. Ao critério do investigador, a dose de docetaxel podia ser aumentada até 100 mg/m<sup>2</sup>, 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 2. 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 2 Resumo de eficácia do estudo CLEOPATRA**

<b>Parâmetro</b>	<b>Placebo + trastuzumab + docetaxel n=406</b>	<b>Perjeta + trastuzumab + docetaxel n=402</b>	<b>HR (IC de 95%)</b>	<b>valor de p</b>
<b>Sobrevivência livre de progressão (revisão independente) - Objetivo primário*</b> 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
<b>Sobrevivência global – objetivo secundário**</b> 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
<b>Taxa de resposta objetiva (ORR)^ - objetivo secundário</b> 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
<b>Duração da resposta † ^</b> 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, data de *cutoff* 11 fevereiro 2014.

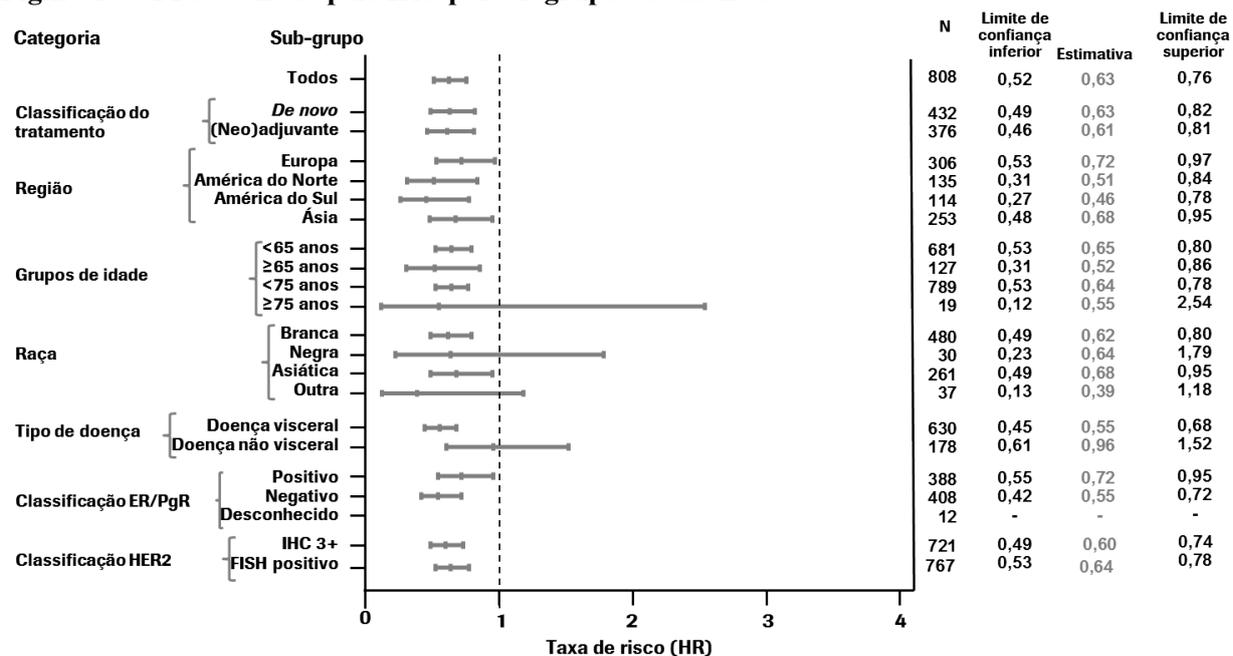
\*\*\* Doentes com a melhor resposta global de CR ou PR confirmada por RECIST.

† 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.

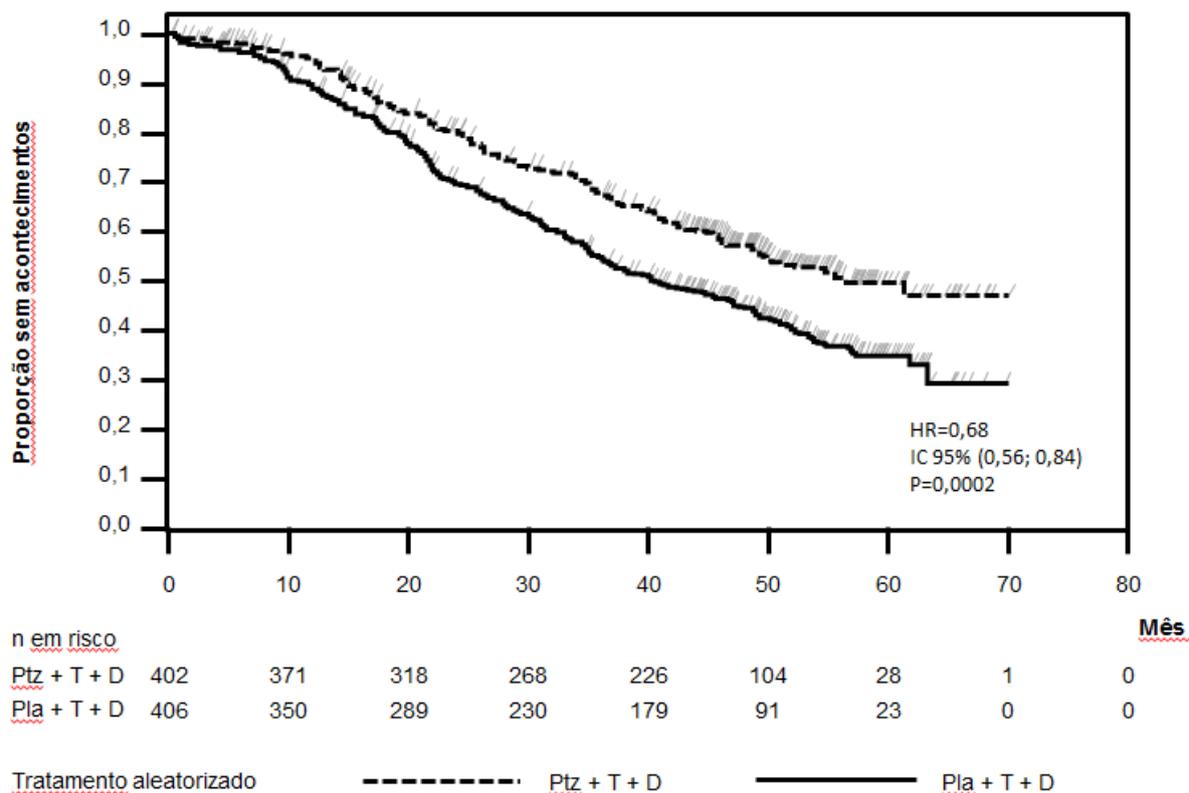
Foram observados resultados consistentes nos sub-grupos pré-especificados de doentes, incluindo os sub-grupos baseados em fatores de estratificação por região geográfica e tratamento adjuvante/neoadjuvante anterior ou cancro da mama metastizado *de novo* (ver Figura 1). Uma análise exploratória *post 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 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 2, Figura 2).

**Figura 2 Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência global**



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.

#### *Tratamento Neoadjuvante de Cancro da Mama*

No contexto neoadjuvante, os cancros da mama inflamatórios e localmente avançados são considerados de elevado risco, independentemente do *status* de expressão dos recetores 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.

Perjeta 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/m<sup>2</sup> seguido por 75 mg/ m<sup>2</sup> ou 100 mg/m<sup>2</sup> (se tolerado) a cada três semanas. Após cirurgia, todos os doentes receberam 3 ciclos de 5-fluorouracilo (600 mg/m<sup>2</sup>), epirrubina (90 mg/m<sup>2</sup>), ciclofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup>) (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 3 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.

Perjeta 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/m<sup>2</sup>], epirrubina [100 mg/m<sup>2</sup>], ciclofosfamida [600 mg/m<sup>2</sup>]) 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/m<sup>2</sup> a cada três semanas com a opção de aumentar até 100 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> (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 3). 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 3 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%] <sup>1</sup>	31 (29,0%) [20,6; 38,5]	49 (45,8%) [36,1; 55,7]	18 (16,8%) [10,3; 25,3]	23 (24,0%) [15,8; 33,7]	45 (61,6%) [49,5; 72,8]	43 (57,3%) [45,4; 68,7]	51 (66,2%) [54,6; 76,6]
Diferença nas taxas de pCR <sup>2</sup> [IC de 95%] <sup>3</sup>		+16,8 % [3,5; 30,1]	-12,2 % [-23,8; -0,5]	-21,8 % [-35,1; -8,5]	NA	NA	NA
Valor de p (com teste de corr. de Simes para CMH) <sup>4</sup>		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 <sup>5</sup>	79 (79,8%)	89 (88,1%)	69 (67,6%)	65 (71,4%)	67 (91,8%)	71 (94,7%)	69 (89,6%)

FEC: 5-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).

### 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 ADAs. Destes 38 doentes, nenhum teve reações graves (grau 4 NCI-CTCAE) à perfusão ou de hipersensibilidade (anafilaxia) que fossem claramente relacionadas com os ADA. No período neoadjuvante do tratamento no ensaio BERENICE, 0,3 % (1/383) dos doentes tratados com Perjeta apresentaram resultado positivo para ADA. Este doente não sofreu reações anafiláticas ou de hipersensibilidade. No entanto, ocorreram reações de hipersensibilidade de grau 3 associadas a ADAs detetáveis em 2 dos 366 (0,5%) doentes tratados com Perjeta em estudos de fase I e II. Os dados atuais são insuficientes para avaliar estes efeitos dos ADA na eficácia de Perjeta em associação com trastuzumab e docetaxel.

### 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 Perjeta 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. Não foram realizados estudos com outras vias de administração.

### *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 Perjeta não foi diretamente estudado. Os anticorpos são depurados principalmente por catabolismo.

### *Eliminação*

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

### *Linearidade/não linearidade*

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

### *Doentes idosos*

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

### *Doentes com compromisso da função renal*

Não foram realizados ensaios com Perjeta dedicados ao compromisso da função renal. Com base nos resultados da análise farmacocinética populacional, a exposição a Perjeta 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 Perjeta 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 Perjeta com base nestas covariáveis.

Os resultados de farmacocinética de pertuzumab no estudo NEOSPHERE são consistentes com as previsões obtidas a partir do modelo farmacocinético populacional anterior.

## **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 cinomólogos em estudos de toxicidade de dose repetida.

Foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva em macacos fêmea cinomólgo 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 oligodrâmnios, 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 oligodrâmnios. 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 foram observadas incompatibilidades entre Perjeta e sacos de cloreto de polivinilo (PVC) ou de poliolefina não-PVC, incluindo polietileno. 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. 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 e é administrado por perfusão intravenosa.

O frasco para injetáveis não deve ser agitado. 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.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

## **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

## **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

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

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança atualizado para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização. Subsequentemente, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança atualizados para este medicamento de acordo com os requisitos 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. Esta lista encontra-se publicada 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 acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado anualmente até à renovação.

Quando a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos devem ser apresentados ao mesmo tempo.

Além disso, 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:

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
MO28047 (PERUSE) Estudo multicêntrico, aberto, de braço único, de pertuzumab em associação com trastuzumab e um taxano, na primeira linha do tratamento de doentes com cancro da mama HER2-positivo avançado (metastizado ou localmente recidivado)	setembro 2020
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	maio 2017

**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 (2°C-8°C)

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 Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Reino Unido

**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

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

**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 secundários, incluindo possíveis efeitos secundários 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 secundários 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 (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).

Para cancro da mama avançado (metastizado), assim como Perjeta, irá também receber trastuzumab e o medicamento de quimioterapia docetaxel. Se está a receber Perjeta antes da cirurgia, também poderá receber outra quimioterapia como parte do seu tratamento total. 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 “receptor 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**

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 seu médico irá fazer exames para verificar se o seu coração está a funcionar adequadamente.
- Alguma vez teve problemas de coração durante um tratamento anterior com trastuzumab.
- Alguma vez recebeu um medicamento de quimioterapia da classe das antraciclinas, por ex. doxorubicina ou epirrubicina – 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.

### **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 secundários durante a perfusão e nos 30 a 60 minutos seguintes. Se tiver alguma reação grave, o seu médico poderá interromper o tratamento com Perjeta. Ver secção 4 “Efeitos secundários graves” para mais detalhes sobre as reações à perfusão a ter em atenção durante e após a perfusão.

### **Problemas do coração**

O tratamento com Perjeta pode afetar o coração. Por isso, o funcionamento do seu coração irá ser analisado antes e durante o tratamento com Perjeta. Ver secção 4 “Efeitos secundários graves” para mais detalhes sobre os sinais de problemas do coração a ter em atenção.

### **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. 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.

### **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. Isto inclui medicamentos obtidos sem receita médica e medicamentos à base de plantas.

### **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**

Não é provável que Perjeta afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. No entanto, se tiver quaisquer reações à perfusão ou reações alérgicas ou anafiláticas, espere até que estas desapareçam antes de conduzir ou utilizar máquinas.

## **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 da cirurgia (terapêutica neoadjuvante) 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 secundários 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 secundários 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 (ambos podem também causar efeitos secundários), por favor consulte o folheto informativo desses medicamentos para conhecer a sua utilização. 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 secundários possíveis**

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

##### **Efeitos secundários graves**

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

- Os efeitos secundários mais frequentes, que podem ocorrer em cerca de 2 em cada 3 doentes, são diarreia, queda de cabelo e diminuição do número de glóbulos brancos (verificado numa análise ao sangue), com ou sem febre.
- Em aproximadamente 13 em cada 100 doentes podem ocorrer reações à perfusão, que podem incluir enjoos (náuseas), febre, arrepios, sensação de cansaço, dor de cabeça, perda de apetite. As reações alérgicas ou anafiláticas (alergia mais grave) podem ocorrer em cerca de 1 em cada 10 doentes. Estas podem incluir inchaço da face e da garganta, com dificuldade em respirar.
- Em cerca de 5 em cada 100 doentes foram observados sintomas de problemas do coração (insuficiência cardíaca), que podem incluir tosse, falta de ar quando dorme deitado e inchaço (retenção de líquidos) das pernas e braços.

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

##### **Outros efeitos secundários incluem:**

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

- Febre
- Não ser capaz de dormir
- Diminuição do número de glóbulos vermelhos - verificado numa análise ao sangue
- Dor de garganta, nariz vermelho, dorido ou com corrimento, sintomas gripais e febre
- Sensações de fraqueza, de adormecimento, de formigueiro ou de picadas, afetando principalmente os pés e pernas
- Problemas de unhas
- Perda de paladar ou paladar alterado
- Enjoos ou vômitos
- Diminuição do apetite
- Obstipação
- Pele com erupção
- Dores nas articulações ou músculos, fraqueza muscular
- Dor (dor nos ossos, no pescoço, no peito, abdominal)
- Inflamação do trato digestivo (p.ex., estomatite)
- Inchaço dos tornozelos ou de outras partes do corpo devido ao corpo reter demasiada água

##### **Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):**

- Tonturas
- Falta de ar
- Maior produção de lágrimas
- Pele seca, com comichão ou tipo acneica
- Líquido nos pulmões causando dificuldade em respirar
- Inflamação do leito da unha, onde a unha e a pele se unem
- 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)

**Comunicação de efeitos secundários**

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

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

**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 Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

**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

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

**Malta**

(See United Kingdom)

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**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

**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**

Roche Products 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>.