

Perjeta[®]

(pertuzumabe)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Solução para diluição para infusão

420 mg/14 mL

pertuzumabe**APRESENTAÇÃO**

Solução para diluição para infusão.

Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único com 14 mL (420 mg/14 mL).

VIA INTRAVENOSA**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Princípio ativo: Cada frasco-ampola de uso único com 14 mL contém 420 mg de pertuzumabe.

Excipientes: ácido acético, histidina, polissorbato 20, sacarose e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

As informações disponíveis nessa bula aplicam-se exclusivamente ao **Perjeta®**.

1. INDICAÇÕES**Câncer de Mama Metastático**

Perjeta® está indicado, em combinação com trastuzumabe e docetaxel, para pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente recorrente não ressecável, que não tenham recebido tratamento prévio com medicamentos anti-HER2 ou quimioterapia para doença metastática.

Câncer de Mama Inicial

Perjeta® está indicado, em combinação com trastuzumabe e quimioterapia*, para:

- Tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo localmente avançado, inflamatório ou em estágio inicial com elevado risco de recorrência (tanto para > 2 cm de diâmetro quanto para linfonodo positivo) como parte de um esquema terapêutico completo para o câncer de mama inicial.
- Tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo em estágio inicial com elevado risco de recorrência.

*(Vide itens “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA” e “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A superexpressão de HER2 foi determinada por um laboratório central e definida como um escore de 3+ por razão de amplificação IHQ (imunohistoquímica) ou ISH (hibridização in situ) $\geq 2,0$ nos estudos clínicos descritos abaixo.

Câncer de mama metastático

Perjeta® em combinação com trastuzumabe e docetaxel

CLEOPATRA¹ é um estudo clínico Fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo que incluiu 808 pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente recorrente não ressecável, que não receberam tratamento prévio com medicamentos anti-HER2 ou quimioterapia para doença metastática. Os pacientes foram randomizados 1:1 para receber placebo mais trastuzumabe e docetaxel ou **Perjeta®** mais trastuzumabe e docetaxel. A randomização foi estratificada por tratamento prévio (terapia *de novo* ou terapia adjuvante/neoadjuvante prévia) e região geográfica (Europa, América do Norte, América do Sul e Ásia). Pacientes com terapia adjuvante ou neoadjuvante prévia precisavam ter um intervalo livre de doença de pelo menos 12 meses antes da inclusão no estudo.

Perjeta® e trastuzumabe foram administrados por via intravenosa (IV) conforme descrito no item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”. Os pacientes foram tratados com **Perjeta®** e trastuzumabe até a progressão da doença, retirada de consentimento ou toxicidade não manejável. O docetaxel foi administrado em uma dose inicial de 75 mg/m² por infusão IV a cada 3 semanas, durante, pelo menos, 6 ciclos. A dose de docetaxel poderia ser escalonada até 100 mg/m² a critério do investigador se a dose inicial fosse bem tolerada.

No momento da análise primária, o número médio de ciclos de tratamento em estudo recebidos foi de 16,2 no braço de tratamento com placebo e 19,9 no braço tratado com **Perjeta®**.

O desfecho primário do estudo foi a sobrevida livre de progressão (SLP) de acordo com avaliação de um comitê de revisão independente (CRI) e definido como o tempo desde a data de randomização até a data da progressão de doença ou óbito

(por qualquer causa), se ocorrer óbito dentro de 18 semanas da última avaliação tumoral. Desfechos secundários de eficácia foram sobrevida global (SG), avaliação do investigador (SLP), taxa de resposta objetiva (TRO), duração de resposta e tempo até a progressão dos sintomas de acordo com o questionário FACT B QoL.

Dados demográficos foram bem equilibrados [idade mediana de 54 anos, maioria branca (59%) e todos os pacientes do sexo feminino, com exceção de 2]. Aproximadamente metade dos pacientes em cada braço de tratamento apresentava doença positiva para receptor hormonal [definida como receptor de estrógeno (RE) positivo e/ou receptor de progesterona (RPg) positivo] e aproximadamente metade dos pacientes em cada braço de tratamento tinha recebido terapia adjuvante ou neoadjuvante prévia [192 pacientes (47,3%) no braço tratado com placebo vs. 184 pacientes (45,8%) no braço tratado com **Perjeta**[®]].

No momento da análise primária da sobrevida livre de progressão, um total de 242 pacientes (59%) no braço tratado com placebo e 191 pacientes (47,5%) no braço tratado com **Perjeta**[®] apresentava doença progressiva confirmada pelo CRI ou morreu dentro de 18 semanas a partir da última avaliação tumoral.

No momento da análise primária, o estudo CLEOPATRA demonstrou aumento estatisticamente significativo da SLP avaliada pelo CRI [razão de risco (HR) = 0,62, IC 95% = 0,51, 0,75, $p < 0,0001$] no braço tratado com **Perjeta**[®] em comparação com o braço tratado com placebo, e um aumento de SLP mediana de 6,1 meses (SLP mediana de 12,4 meses no braço tratado com placebo vs. 18,5 meses no braço tratado com **Perjeta**[®]) (vide Figura 1). Os resultados para SLP avaliada pelo investigador foram comparáveis aos observados para SLP avaliada pelo CRI (SLP mediana foi de 12,4 meses para placebo vs. 18,5 meses para **Perjeta**[®]) (vide Tabela 1). Resultados compatíveis foram observados entre os subgrupos de pacientes predeterminados, incluindo os subgrupos baseados em fatores de estratificação por região geográfica e terapia adjuvante/neoadjuvante prévia ou câncer de mama metastático *de novo* (vide Figura 2).

Os resultados de eficácia do estudo CLEOPATRA estão resumidos na Tabela 1:

Tabela 1 – Resumo da eficácia do estudo CLEOPATRA

Parâmetro	Placebo + trastuzumabe + docetaxel n=406	Perjeta® + trastuzumabe + docetaxel n=402	HR (IC 95%)	Valor de p
Desfecho primário				
Sobrevida livre de progressão (revisão CRI) Número de pacientes com evento Mediana (meses)	242 (59%) 12,4	191 (47,5%) 18,5	0,62 [0,51; 0,75]	< 0,0001
Desfechos secundários				
Sobrevida global (SG) (análise final) Número de pacientes com evento* Mediana (meses)	221 (54,4%) 40,8	168 (41,8%) 56,5	0,68 [0,56; 0,84]	0,0002
Sobrevida livre de progressão (avaliação do investigador) Número de pacientes com evento Mediana (meses)	250 (61,6%) 12,4	201 (50,0%) 18,5	0,65 [0,54; 0,78]	< 0,0001
Taxa de resposta objetiva (TRO) Número de pacientes com evento Respondedores** IC 95% para TRO Resposta completa (CR) Resposta parcial (PR) Doença estável (DE) Doença progressiva (DP)	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 TRO: 10,8% [4,2; 17,5]%	0,0011
Duração de resposta ^ n= Mediana (semanas) IC 95%	233 54,1 [46; 64]	275 87,6 [71; 106]		

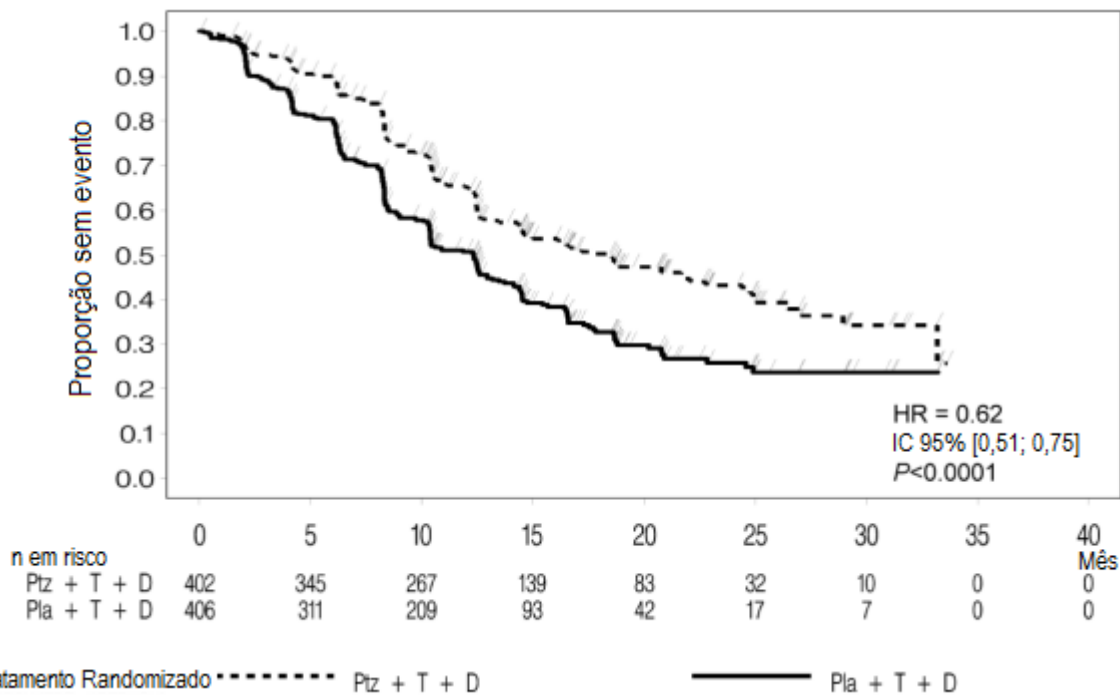
* Análise final de sobrevida global, data de corte 11 de fevereiro de 2014.

** Pacientes com melhor resposta global entre CR ou PR confirmadas por RECIST (Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos - em inglês, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*).

^ Avaliada em pacientes com melhor resposta global entre CR ou PR.

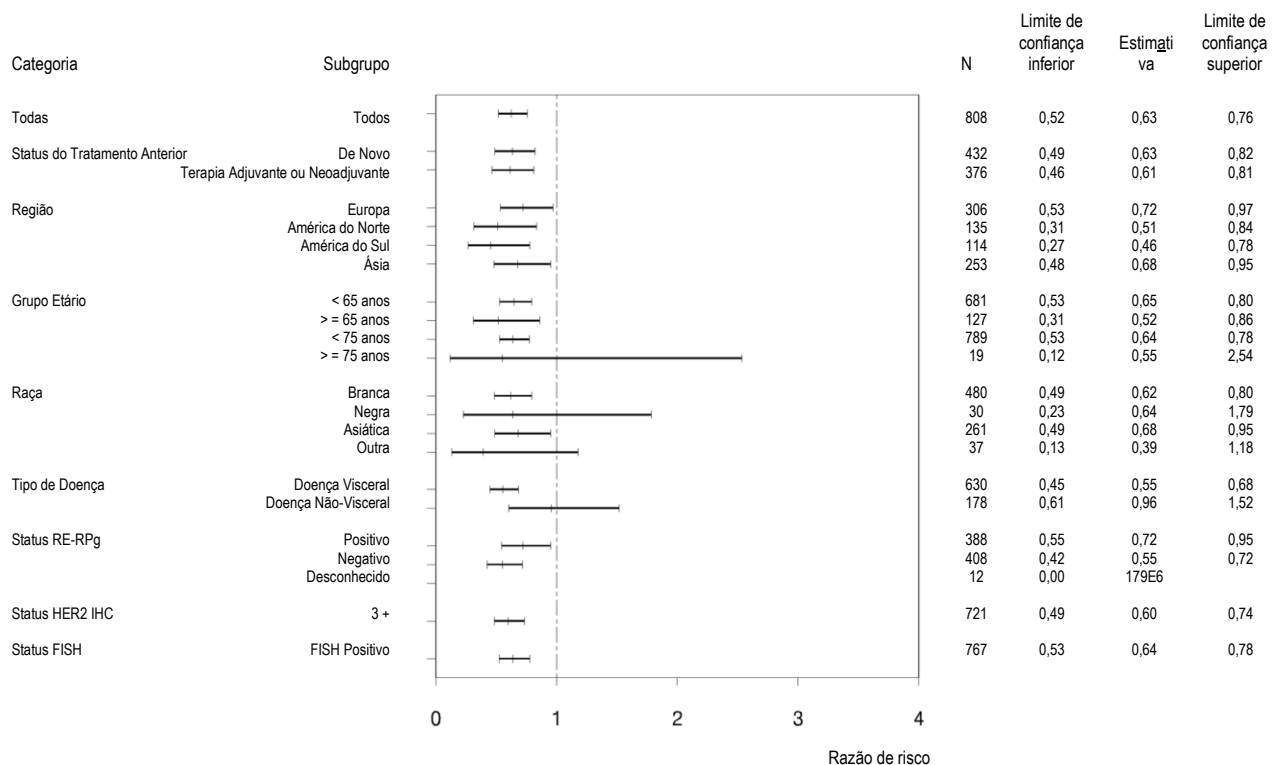
Taxa de resposta objetiva e duração de resposta são baseadas em avaliações tumorais avaliadas por CRI.

Figura 1 Curva de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão avaliada pelo CRI



D = docetaxel; HR = *hazard ratio*; Ptz = pertuzumabe (**Perjeta**®); T = trastuzumabe ; Pla = placebo

Figura 2 SLP avaliada pelo CRI por subgrupo de pacientes

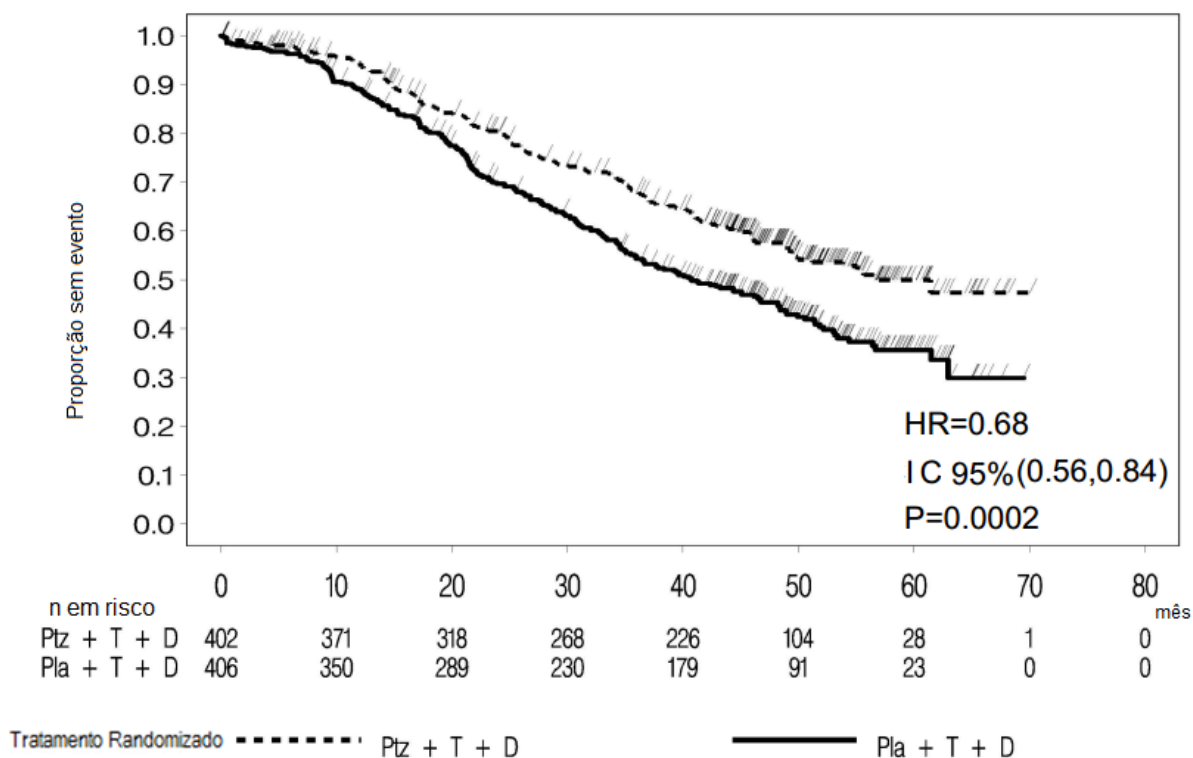


Na análise primária de eficácia, uma análise interina de SG demonstrou uma forte tendência sugestiva de um benefício de sobrevida favorável ao braço tratado com **Perjeta**®.

Uma análise interina de SG realizada um ano depois da análise primária de eficácia demonstrou um benefício de SG estatisticamente significativo favorável ao braço tratado com **Perjeta**[®] (HR 0,66, p = 0,0008 em teste de *log-rank*). O tempo mediano até óbito foi de 37,6 meses no braço tratado com placebo, mas ainda não tinha sido atingido no braço tratado com **Perjeta**[®].⁴

A análise final da SG foi realizada quando os 389 pacientes foram a óbito (221 no grupo tratado com placebo e 168 no grupo tratado com **Perjeta**[®]). O benefício de SG estatisticamente significativo a favor do grupo tratado com **Perjeta**[®] foi mantido (HR 0,68, p = 0,0002 em teste de *log-rank*). O tempo mediano até óbito foi de 40,8 meses no grupo tratado com placebo e 56,5 meses no grupo tratado com **Perjeta**[®] (vide Tabela 2 e Figura 3).⁵

Figura 3 – Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global



D = docetaxel; HR = *hazard ratio*; Ptz = pertuzumabe (**Perjeta**[®]); T = trastuzumabe ; Pla = placebo

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os braços de tratamento quando avaliada Qualidade de Vida Relacionada à Saúde, conforme avaliação pelo tempo até progressão de sintomas sobre a subescala FACT-B TOI-PFB, definida como uma redução de 5 pontos no escore de subescala (HR = 0,97, IC 95% 0,81; 1,16). Em uma análise exploratória, pacientes tratados com **Perjeta**[®] em combinação com trastuzumabe e docetaxel apresentaram menor risco de progressão sintomática em subescala FACT-B de câncer de mama (definido como uma redução de 2 pontos no escore da subescala) em comparação com os tratados com trastuzumabe e docetaxel apenas (HR = 0,78, IC 95% = 0,65; 0,94).

BO17929 foi um estudo não randomizado Fase II de braço único com **Perjeta**[®] e foi conduzido incluindo pacientes com câncer de mama metastático (CMM) HER2-positivo que tinham recebido tratamento prévio com trastuzumabe. O estudo foi dividido em 3 coortes.

Coortes 1 e 2: 66 pacientes nas coortes 1 e 2 receberam pelo menos uma dose de **Perjeta**[®] e trastuzumabe (toda população tratada e todos os pacientes tinham recebido tratamento prévio para doença metastática; metade estava recebendo tratamento de segunda linha para doença metastática, enquanto que 35% estavam recebendo tratamento de terceira linha ou posterior. Além disso, 71% tinham recebido quimioterapia neoadjuvante). No momento da análise primária, a duração mediana de tratamento em estudo foi de nove ciclos (27 semanas). No momento da análise primária, TRO e TBC (taxa de benefício clínico) são apresentadas na Tabela 2. A SLP mediana e tempo para progressão (TPP) foram de 24 semanas. O tempo mediano até a resposta foi de 11 semanas e, naqueles pacientes com resposta, a duração mediana de resposta foi de 25 semanas.

Coorte 3: 29 pacientes receberam pelo menos um ciclo de **Perjeta**[®]. Desses 29 pacientes, 12 participaram apenas da Fase de agente único e 17 prosseguiram para receber **Perjeta**[®] e trastuzumabe quando apresentaram progressão documentada recebendo **Perjeta**[®] apenas. Todos os 29 pacientes progrediram durante terapia de primeira linha no braço metastático e 41,4% também progrediram depois da terapia de segunda linha. Todos os pacientes na Coorte 3 receberam pelo menos uma dose completa de **Perjeta**[®]. Pacientes em tratamento com **Perjeta**[®] e trastuzumabe receberam uma mediana de 12 ciclos no total. A Tabela 2 mostra que **Perjeta**[®] sozinho apresentou atividade modesta em pacientes depois de falência de trastuzumabe (coluna do meio). Essas respostas ocorreram em pacientes cuja doença progrediu recentemente com cada anticorpo quando administrado separadamente. Além disso, os 3 pacientes tinham doença estável com seis meses ou mais para uma taxa de benefício clínico total de 35,3%.

Tabela 2 – Estudo BO17929: Dados de eficácia

Resposta, n (%)	Coortes 1 e 2 (Perjeta [®] + trastuzumabe) (n=66)	Coorte 3 (Perjeta [®] apenas) (n=29)	Coorte 3 (Perjeta [®] + trastuzumabe) (n=17)
Resposta completa (CR)	4 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Resposta parcial (PR)	12 (18,2)	1 (3,4)	3 (17,6)
Taxa de resposta objetiva (TRO)	16 (24,2)	1 (3,4)	3 (17,6)
Doença estável (DE) ≥ 6 meses	17 (25,8)	2 (6,9)	3 (17,6)
Taxa de benefício clínico (TBC) (CR+ PR +DE ≥ 6 meses)	33 (50,0)	3 (10,3)	6 (35,3)
Doença progressiva (DP)	33 (50,0)	26 (89,7)	9 (52,9)
Ignorada (sem avaliação de resposta)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (11,8)

Nota: > 6 meses = 8 ciclos de terapia

Câncer de mama inicial

Tratamento Neoadjuvante de Câncer de Mama

Em pacientes com tratamento neoadjuvante, tumores de mama localmente avançados e inflamatórios são considerados de alto risco, independente do status dos receptores hormonais. No estágio inicial do câncer de mama, o tamanho do tumor, grau, status dos receptores de hormônio e metástases linfonodais devem ser levados em conta na hora da avaliação de risco.

NEOSPHERE e TRYPHAENA são estudos clínicos Fase II, multicêntricos, randomizados, que incluíram pacientes com câncer de mama HER2-positivo ressecável, localmente avançado ou inflamatório (T2-4d) elegíveis para terapia neoadjuvante.

NEOSPHERE (WO20697)⁶

NEOSPHERE é um estudo clínico Fase II, multicêntrico, randomizado, conduzido com 417 pacientes com câncer de mama HER2-positivo recém diagnosticadas, localmente avançado, ressecável ou inflamatório (T2-4d; tumor primário \geq 2 cm em diâmetro), elegíveis para terapia neoadjuvante. Pacientes com metástases, câncer de mama bilateral, importantes fatores de risco cardíacos ou LVEF $<$ 55% não foram incluídos. A maioria das pacientes tinha menos de 65 anos de idade. Os pacientes foram randomizados para receber um de quatro esquemas neoadjuvantes antes da cirurgia, como se segue: trastuzumabe mais docetaxel, **Perjeta**[®] mais trastuzumabe e docetaxel, **Perjeta**[®] mais trastuzumabe ou **Perjeta**[®] mais docetaxel. A randomização foi estratificada por tipo de câncer de mama (ressecável, localmente avançado ou inflamatório) e positividade para receptor de estrógeno (RE) ou de progesterona (RP).

Perjeta[®] e trastuzumabe foram administrados por via intravenosa (vide item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”) durante quatro ciclos. O docetaxel foi administrado em uma dose inicial de 75 mg/m² por infusão intravenosa, a cada 3 semanas por 4 ciclos. A dose de docetaxel pôde ser escalonada até 100 mg/m², a critério do investigador, se a dose fosse bem tolerada. Depois da cirurgia, todos os pacientes receberam três ciclos de 5-fluorouracil (600 mg/m²), epirrubicina (90 mg/m²), ciclofosfamida (600 mg/m²) (FEC) administrados via intravenosa a cada três semanas e trastuzumabe administrado via intravenosa a cada três semanas até completar um ano de terapia. Os pacientes no braço **Perjeta**[®] mais trastuzumabe e docetaxel receberam docetaxel a cada três semanas durante quatro ciclos antes do FEC depois da cirurgia, de forma que todos os pacientes receberam doses cumulativas equivalentes de agentes quimioterápicos e trastuzumabe.

O desfecho primário do estudo foi a resposta patológica completa (pCR) na mama (ypT0/is). Os desfechos secundários de eficácia foram porcentagem de resposta clínica, porcentagem de cirurgia conservadora de mama (T2-3 apenas), sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida livre de progressão (SLP). Porcentagens de pCR exploratória adicionais incluíram avaliação de comprometimento linfonodal (ypT0/isN0 e ypT0N0).

Os dados demográficos foram bem equilibrados (a mediana da idade foi de 49 a 50 anos, a maioria era branca (71%) e todos os pacientes eram do sexo feminino). No total, 7% das pacientes apresentava câncer de mama inflamatório, 32%, câncer de mama localmente avançado e 61%, câncer de mama ressecável. Aproximadamente metade das pacientes em cada grupo de tratamento apresentava doença positiva para receptor de hormônio (definida como RE positivo e/ou RP positivo).

Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 3. Observou-se ganho estatisticamente significativo e clinicamente relevante no percentual de pCR para pacientes recebendo **Perjeta**[®] mais trastuzumabe e docetaxel em comparação com pacientes recebendo trastuzumabe e docetaxel (45,8% vs. 29,0%, valor de p = 0,0141). Foi observado um padrão constante de resultados, independentemente da definição de pCR.

Percentuais de resposta patológica completa (pCR), bem como magnitude do ganho com **Perjeta**[®], foram menores no subgrupo de pacientes com tumores positivos para receptor hormonal do que em pacientes com tumores negativos para receptor hormonal: 12,0% [IC 95% (4,5%, 24,3%)], 22,0% [IC 95% (11,5%, 36,0%)], 2,0% [IC 95% (0,1%, 10,5%)], 8,7% [IC 95% (2,4%, 20,8%)], nos tumores positivos para receptor hormonal, e 29,8% [IC 95% (18,4%, 43,4%)], 54,4% [IC 95% (40,7%, 67,6%)], 20,0% [IC 95% (10,4%, 33,0%)], 26,0% [IC 95% (14,6%, 40,3%)], nos tumores negativos para receptor hormonal.

TRYPHAENA (BO22280)⁷

TRYPHAENA é um estudo clínico Fase II, multicêntrico, randomizado, conduzido com 225 pacientes com câncer de mama HER2-positivo localmente avançado, ressecável ou inflamatório (T2-4d; tumor primário $>$ 2 cm em diâmetro), que não receberam tratamento prévio com trastuzumabe, quimioterapia ou radioterapia. Pacientes com metástases, câncer de mama bilateral, importantes fatores de risco cardíacos ou LVEF $<$ 55% não foram incluídos.

Os pacientes foram randomizados para receber um de três esquemas neoadjuvantes antes da cirurgia, como se segue: três ciclos de FEC seguidos por três ciclos de docetaxel, todos em combinação com **Perjeta**[®] e trastuzumabe, três ciclos de FEC isoladamente seguidos por três ciclos de docetaxel e trastuzumabe em combinação com **Perjeta**[®] ou seis ciclos de TCH (docetaxel, carboplatina e trastuzumabe) em combinação com **Perjeta**[®]. A randomização foi estratificada por câncer de mama tipo (ressecável, localmente avançado ou inflamatório) e positividade para RE e/ou RP.

Perjeta[®] e trastuzumabe foram administrados por via intravenosa como descrito no item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”. 5-Fluoruracil (500 mg/m²), epirrubicina (100 mg/m²), ciclofosfamida (600 mg/m²) foram administrados por via intravenosa a cada três semanas durante três ciclos. Docetaxel foi administrado em dose inicial de 75 mg/m² em infusão IV a cada três semanas, com a opção de escalonamento para 100 mg/m² a critério do investigador se a dose inicial for bem tolerada. No entanto, no braço **Perjeta**[®] em combinação com TCH, docetaxel foi administrado por via intravenosa na dose de 75 mg/m², nenhum escalonamento foi permitido e carboplatina (AUC 6) foi administrada a cada três semanas. Depois da cirurgia, todos os pacientes receberam trastuzumabe para completar um ano de terapia, que foi administrado via intravenosa a cada três semanas.

O desfecho primário deste estudo foi segurança cardíaca durante o período de tratamento neoadjuvante. Desfechos secundários de eficácia foram taxa de pCR na mama (ypT0/is), SLD, SLP e SG.

As características demográficas foram bem equilibradas (a mediana da idade foi de 49 a 50 anos, a maioria era branca (77%) e todas eram do sexo feminino). No total, 6% das pacientes apresentavam câncer de mama inflamatório, 25% apresentavam câncer de mama localmente avançado e 69% apresentavam câncer de mama ressecável; aproximadamente metade das pacientes em cada grupo de tratamento apresentava doença RE-positivo e/ou RP-positivo.

Taxas elevadas de pCR foram observadas nos três braços de tratamento (veja Tabela 3). Observou-se um padrão constante de resultados independentemente da definição de pCR. As taxas de pCR foram mais baixas no subgrupo de pacientes com tumores positivos para receptor hormonal do que em pacientes com tumores negativos para este receptor 41,0% [IC 95% (25,6%, 57,9%)], 45,7% [IC 95% (28,8%, 63,4%)], e 47,5% [IC 95% (31,5%, 63,9%)], para tumores positivos para receptor hormonal, e 73,5% [IC 95% (55,6%, 87,1%)], 62,5% [IC 95% (45,8%, 77,3%)] e 81,1% [IC 95% (64,8%, 92,0%)], para tumores negativos para receptor hormonal.

Tabela 3 – NEOSPHERE (WO20697) e TRYPHAENA (BO22280): Resumo de eficácia (população ITT)

Parâmetro	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
	T+D N = 107	Ptz+T+D N = 107	Ptz + T N = 107	Ptz + D N = 96	Ptz+T+FEC/Ptz +T+D N = 73	FEC/Ptz+T+ D N = 75	Ptz+TCH N = 77
ypT0/is n (%) [IC 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 em taxas de pCR ² [IC 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 corr. Simes para teste CMH) ⁴	-	0,0141 (vs. T+D)	0,019 (vs. T+D)	0,0030 (vs. Ptz+T+D)	NA	NA	NA
ypT0/isN 0 n (%) [IC 95%]	23 (21,5%) [14,1; 30,5]	42 (39,2%) [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]
Valor de p (com corr. Simes para teste CMH) ⁴	-	0,0063 (vs. T+D)	0,0223 (vs.T+D)	0,0018 (vs.Ptz+T+ D)	NA	NA	NA
ypT0N0 n (%) [IC 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%)

Chaves de abreviações (Tabela 3): ITT: intenção de tratar, T: trastuzumabe; D: docetaxel; Ptz: **Perjeta**[®]; FEC: 5-fluorouracil, epirrubina, ciclofosfamida, TCH: docetaxel, carboplatina e trastuzumabe.

1. IC 95% para uma amostra binomial usando método de Pearson-Clopper.
2. O tratamento Ptz+T+D e Ptz+T são comparados com T+D enquanto que Ptz+D é comparado com Ptz+T+D.
3. IC 95% aproximado para diferença de duas taxas usando método Hauck-Anderson.
4. Valor de p pelo teste de *Cochran-Mantel-Haenszel* com ajuste para multiplicidade Simes.

5. Resposta clínica representa pacientes com melhor resposta global incluindo CR ou PR durante o período neoadjuvante (na lesão de mama primária).

APHINITY (BO25126)⁸

APHINITY é um estudo clínico, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo e conduzido em 4804 pacientes com câncer de mama inicial HER2-positivo que tiveram o tumor primário excisado antes da randomização. Os pacientes foram randomizados para receber **Perjeta**[®] ou placebo, em combinação com trastuzumabe e quimioterapia. A randomização seguiu os seguintes fatores de estratificação: região, comprometimento linfonodal, versão do protocolo, *status* do receptor hormonal e regime quimioterápico adjuvante.

Investigadores selecionaram um dos seguintes regimes quimioterápicos com ou sem antraciclina, para cada paciente:

- Três ou quatro ciclos de FEC (500-600 mg/m² de 5-fluorouracil, 90-120 mg/m² de epirrubicina, 500-600 mg/m² de ciclofosfamida) ou FAC (500-600 mg/m² de 5-fluorouracil, 50 mg/m² de doxorubicina, 500-600 mg/m² de ciclofosfamida), seguidos por três ou quatro ciclos de docetaxel (75 mg/m², que pode ser escalonado para 100 mg/m² a cada três semanas) ou 12 ciclos de paclitaxel semanal (80mg/m²).
- Quatro ciclos de AC (60 mg/m² de doxorubicina e 500-600 mg/m² de ciclofosfamida) ou EC (90-120 mg/m² de epirrubicina e 500-600 mg/m² de ciclofosfamida) a cada três semanas ou a cada duas semanas com suporte de filgrastim (G-CSF), seguidos por docetaxel (100mg/m² por três ciclos ou 75mg/m² para o primeiro ciclo e 100mg/m² para os três ciclos subsequentes, ou 75mg/m² por quatro ciclos) ou 12 ciclos de paclitaxel semanal (80mg/m²).
- Seis ciclos de docetaxel (75mg/m²) em combinação com carboplatina (AUC 6).

Perjeta[®] e trastuzumabe foram administrados por via intravenosa a cada 3 semanas, começando no Dia 1 do primeiro ciclo com taxano, de um total de 52 semanas (máximo de 18 ciclos) ou até recorrência, retirada de consentimento ou toxicidade não manejável.

Após a conclusão da quimioterapia, pacientes receberam radioterapia e/ou terapia hormonal, a critério do investigador.

O principal resultado de eficácia do estudo foi sobrevida livre de doença invasiva (SLDi), definida como o tempo desde a randomização até a primeira ocorrência de recorrência de câncer de mama ipsilateral local ou câncer de mama invasivo regional, recorrência distante, câncer de mama invasivo contralateral ou óbito por qualquer causa. Desfechos de eficácia adicionais foram SLDi, incluindo segundo câncer não mamário primário, sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida global (SG).

Dados demográficos foram equilibrados entre os dois braços de tratamento. A mediana de idade foi 51 anos (intervalo 18-86), 13% dos pacientes tinham 65 anos ou mais, e mais de 99% dos pacientes eram do sexo feminino. Sessenta e três por cento dos pacientes apresentavam doença positiva para linfonodo, 64% tinham doença positiva para receptor hormonal, e 71% eram brancos. Todos os pacientes apresentaram resultado 0 ou 1 de *status* de performance segundo a escala do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Setenta e oito por cento recebeu regime quimioterápico com antraciclina.

Tanto pacientes tratados com **Perjeta**[®] como pacientes tratados com placebo receberam uma média de 18 ciclos de terapia anti-HER2. Após acompanhamento mediano de 45,4 meses, uma melhora estatisticamente significativa na SLDi foi demonstrada em pacientes randomizados que receberam **Perjeta**[®], comparados aos pacientes randomizados que receberam placebo. Os resultados de eficácia do estudo clínico APHINITY estão resumidos nas tabelas 4 e 5 e na figura 4.

Tabela 4 – Resultados de eficácia do estudo APHINITY

	Perjeta® + trastuzumabe + quimioterapia N=2400	Placebo + trastuzumabe + quimioterapia N=2404
<u>Sobrevida livre de doença invasiva (SLDi)</u>		
<u>Número (%) de paciente com evento</u>	<u>171 (7,1%)</u>	<u>210 (8,7%)</u>
<u>HR [IC 95%]¹</u>	<u>0,82 [0,67; 1,00]</u>	
<u>Valor de p (teste Log-Rank, estratificado¹)</u>	<u>0,047</u>	
<u>Taxa de 3 anos sem evento², % [IC 95%]</u>	<u>94,1 [93,1; 95,0]</u>	<u>93,2 [92,2; 94,3]</u>
<u>SLDi incluindo segundo câncer primário não mamário</u>		
<u>Número (%) de paciente com evento</u>	<u>189 (7,9%)</u>	<u>230 (9,6%)</u>
<u>HR [IC 95%]¹</u>	<u>0,83 [0,68; 1,00]</u>	
<u>Taxa de 3 anos sem evento², % [IC 95%]</u>	<u>93,5 [92,5; 94,5]</u>	<u>92,5 [91,4; 93,6]</u>
<u>Sobrevida livre de doença (SLD)</u>		
<u>Número (%) de paciente com evento</u>	<u>192 (8,0%)</u>	<u>236 (9,8%)</u>
<u>HR [IC 95%]¹</u>	<u>0,82 [0,68; 0,99]</u>	
<u>Taxa de 3 anos sem evento², % [IC 95%]</u>	<u>93,4 [92,4; 94,4]</u>	<u>92,3 [91,2; 93,4]</u>
<u>Sobrevida global (SG)³</u>		
<u>Número (%) de paciente com evento</u>	<u>80 (3,3%)</u>	<u>89 (3,7%)</u>
<u>HR [IC 95%]¹</u>	<u>0,89 [0,66; 1,21]</u>	
<u>Taxa de 3 anos sem evento², % [IC 95%]</u>	<u>97,7 [97,0; 98,3]</u>	<u>97,7 [97,1; 98,3]</u>

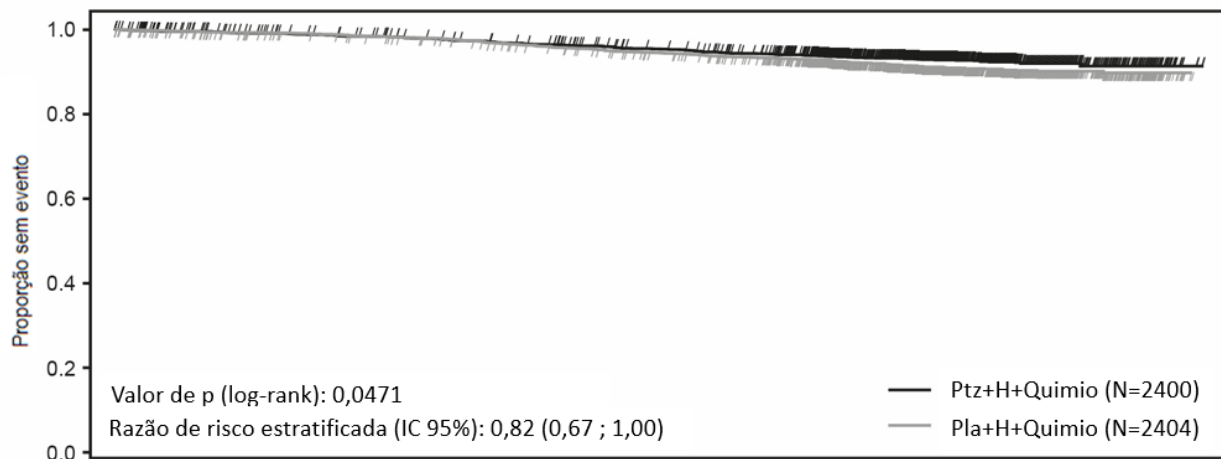
HR: razão de risco, IC: Intervalo de confiança

¹ Todas análises estratificadas por avaliação de comprometimento linfonodal, versão de protocolo, status do receptor hormonal central, e regime quimioterápico adjuvante. Fatores de estratificação foram definidos de acordo com os dados de randomização para SLDi.

² Taxa de 3 anos sem evento derivada de estimativas Kaplan-Meier

³ Dados da primeira análise interina

Figura 4 Curva Kaplan-Meier de sobrevida livre de doença invasiva do estudo clínico APHINITY (população ITT)



N° de pacientes em risco

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Ptz+H+Quimio	2400	2309	2275	2236	2199	2153	2101	1687	879	137	0
Pla+H+Quimio	2404	2335	2312	2274	2215	2168	2108	1674	866	135	0

Pla = placebo; Ptz = pertuzumabe (**Perjeta**[®]); H = trastuzumabe

Tabela 5 – Resultados de eficácia por características de base da doença e regime quimioterápico adjuvante do estudo clínico APHINITY¹

População	Número de eventos/Total N (%)		SLDi em 3 anos (%, 95% CI)		HR não- estratificada (IC de 95%)
	Perjeta [®] + trastuzumabe + quimioterapia	Placebo + trastuzumabe + quimioterapia	Perjeta [®] + trastuzumabe + quimioterapia	Placebo + trastuzumabe + quimioterapia	
Status do Receptor Hormonal					
Negativo	71/864 (8,2%)	91/858 (10,6%)	92,8 (90,8; 94,3)	91,2 (89,0; 92,9)	0,76 (0,56; 1,04)
Positivo	100/1536 (6,5%)	119/1546 (7,7%)	94,8 (93,5; 95,8)	94,4 (93,1; 95,4)	0,86 (0,66; 1,13)
Status Linfonodal					
Negativo	32/897 (3,6%)	29/902 (3,2%)	97,5 (96,3; 98,4)	98,4 (97,3; 99,0)	1,13 (0,68; 1,86)
Positivo	139/1503 (9,2%)	181/1502 (12,1%)	92,0 (90,5; 93,3)	90,2 (88,5; 91,6)	0,77 (0,62; 0,96)
Regime Quimioterápico Adjuvante					
Antraciclina	139/1865 (7,4%)	171/1877 (9,1%)	93,8 (92,6; 94,8)	93,0 (91,8; 94,1)	0,82 (0,66; 1,03)
Sem Antraciclina	32/535 (6,0%)	39/527 (7,4%)	94,9 (92,6; 96,6)	94,0 (91,5; 95,8)	0,82 (0,51; 1,31)

¹ Análises exploratórias sem ajuste de comparações múltiplas, portanto, resultados são considerados descritivos.

BERENICE (WO29217)⁹

BERENICE é um estudo clínico não randomizado Fase II, aberto, multicêntrico, multinacional, conduzido com 401 pacientes com câncer de mama HER2-positivo localmente avançado, inflamatório ou em estágio inicial.

O estudo BERENICE incluiu dois grupos paralelos de pacientes. Pacientes considerados candidatos ao tratamento neoadjuvante com trastuzumabe mais quimioterapia baseada em antraciclina/taxano foram distribuídos para receber um dos dois esquemas terapêuticos pré-operatório, como se segue:

Coorte A: Quatro ciclos de doxorrubicina e ciclofosfamida a cada 2 semanas (dose densa AC - ddAC), seguidos por quatro ciclos de **Perjeta**[®] em combinação com trastuzumabe e paclitaxel.

Coorte B: Quatro ciclos de FEC seguidos por quatro ciclos de **Perjeta**[®] em combinação com trastuzumabe e docetaxel.

Perjeta[®] e trastuzumabe foram administrados por via intravenosa conforme descrito no item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”. Doxorrubicina (60 mg/m²) e ciclofosfamida (600 mg/m²) foram administrados por via intravenosa a cada duas semanas (ddAC) for quatro ciclos (Ciclos 1-4) com suporte de filgrastim (G-CSF) a critério do investigador, seguido de paclitaxel (80 mg/m²) administrado via intravenosa uma vez por semana a cada 12 semanas (Ciclos 5-8), com **Perjeta**[®] e trastuzumabe a cada três semanas durante Ciclos 5-8 (partindo do início de paclitaxel, quatro ciclos de **Perjeta**[®] e trastuzumabe no total durante o período neoadjuvante). 5-Fluoruracil (500 mg/m²), epirrubicina (100 mg/m²), ciclofosfamida (600 mg/m²) foram administrados por via intravenosa a cada três semanas durante quatro ciclos. Docetaxel foi administrado em dose inicial de 75 mg/m² em infusão IV a cada três semanas, com a opção de escalonamento para 100 mg/m² a critério do investigador se a dose inicial for bem tolerada. Depois da cirurgia, todos os pacientes receberam **Perjeta**[®] e trastuzumabe, administrados por via intravenosa, a cada três semanas para completar um ano de terapia.

O desfecho primário deste estudo foi segurança cardíaca durante o período de tratamento neoadjuvante do estudo (vide item “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Os desfechos secundários principais no período da análise primária foram segurança neoadjuvante e taxa de pCR na mama e linfonodos (ypT0/is ypN0). Outros desfechos secundários do estudo incluem segurança em longo prazo e resultados clínicos (sobrevida livre de doença invasiva [iSLD], sobrevida livre de eventos [SLE] e sobrevida global [SG]).

As características demográficas foram bem equilibradas entre os grupos. A mediana da idade dos pacientes foi de 49 anos, a maioria era branca (83%) e todas, exceto um paciente, eram do sexo feminino. Aproximadamente dois terços dos pacientes (64,3% [n= 128] na Coorte A e 61,7% [n= 124] na Coorte B) tinham doença positiva para receptor hormonal. Taxas elevadas de pCR foram observadas nos dois braços tratamentos, com taxas de pCR (ypT0/is ypN0) de 61,8% na Coorte A e 60,7% na Coorte B. Observou-se um padrão constante de resultados independente da definição de pCR. Taxas de pCR foram mais baixas nos subgrupos dos pacientes com tumores positivos para receptor hormonal do que em pacientes com tumores negativos para este receptor nas duas Coortes (51,6% a 81,5% e 57,3% a 68,0% respectivamente).

Referências bibliográficas

1. Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109-19.
2. Clinical Study Report – BO17929; Section 3.2, Efficacy Results. June 2011. (CDS Vs 1.0)
3. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 236–44.
4. Swain SM, Kim SB, Cortés J, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Published Online April 18, 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70130-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70130-X).
5. Update Clinical Study Report 2 – WO20698/TOC4129g – A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Placebo + Trastuzumab + Docetaxel in Previously Untreated HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Report No: 1059844. July 2014. (CDS vs. 4.0).
6. Relatório de Estudo Clínico – WO20697 (NEOSPHERE) – A randomized, multicenter, multinational Phase II study on trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel plus pertuzumab versus trastuzumab plus pertuzumab versus pertuzumab and docetaxel in patients with locally advanced, inflammatory or early stage HER2 positive breast cancer. Report No. 1057938. February 2014. (CDS vs. 4.0).
7. Relatório de Estudo Clínico – BO22280 (TRYPHAENA) - A randomized, multicentre, multinational Phase II study to evaluate pertuzumab in combination with trastuzumab, given either concomitantly or sequentially with standard anthracycline-based chemotherapy or concomitantly with a non-anthracycline-based chemotherapy regimen, as neoadjuvant therapy for patients with locally advanced, inflammatory or early stage HER2-positive breast cancer. Report No: 1058102. January 2014 (CDS vs. 4.0).
8. Relatório de Estudo Clínico – BO25126 (APHINITY): A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled comparison of chemotherapy plus trastuzumab plus placebo versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive primary breast cancer. July 2017.
9. Relatório de Estudo Clínico – WO29217 (BERENICE) - A Multicenter, Multinational, Phase II Study to Evaluate Perjeta in Combination with Herceptin and Standard Neoadjuvant Anthracycline-Based Chemotherapy in Patients with HER2-Positive, Locally Advanced, Inflammatory, or Early-Stage Breast Cancer. December 2016. (CDS vs. 6.0)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação

Perjeta[®] é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado que age seletivamente sobre o domínio extracelular de dimerização (subdomínio II) do receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). Dessa forma, ele bloqueia a heterodimerização ligante dependente do HER2 com outros membros da família HER, incluindo EGFR, HER3 e HER4. Como resultado, **Perjeta**[®] inibe a sinalização intracelular iniciada por ligante, por meio de duas vias de sinais importantes, a de proteína quinase ativada por mitógeno (MAP) e fosfoinosítide-3quinase (PI3K). A inibição dessas vias de sinalização pode resultar em parada de crescimento celular e apoptose, respectivamente. Além disso, **Perjeta**[®] é o mediador de citotoxicidade celular dependente de anticorpos (CCDA).

Embora **Perjeta**[®] isoladamente iniba a proliferação de células tumorais humanas, a combinação de **Perjeta**[®] e trastuzumabe aumentou significativamente a atividade antitumoral em modelos de xenoenxerto com superexpressão de HER2.

Farmacocinética

Em vários estudos clínicos em diversas indicações, não houve alteração no *clearance* (CL) de pertuzumabe em doses de 2-25 mg/kg. Com base em uma análise farmacocinética (PK) populacional que incluiu 481 pacientes, o *clearance* mediano de pertuzumabe foi de 0,235 L/dia e a meia-vida mediana foi de 18 dias.

A análise da PK populacional sugeriu que não há diferenças de PK com base na idade, sexo e etnia (japonesa *vs.* não japonesa), nem estágio da doença (tratamento neoadjuvante ou adjuvante *versus* metastático). A albumina e peso corpóreo basais foram as covariáveis mais significativas que influenciaram o CL. O *clearance* diminuiu em pacientes com maiores concentrações basais de albumina e aumentou em pacientes com maior peso corpóreo. No entanto, análises de sensibilidade realizadas na dose e esquemas recomendados de **Perjeta**[®] mostraram que nos valores extremos dessas duas covariáveis não houve nenhum impacto significativo sobre a capacidade de atingir concentrações-alvo em equilíbrio dinâmico identificadas nos modelos pré-clínicos de xenoenxerto tumoral. Portanto, não há necessidade de ajustar a dose de pertuzumabe com base nessas covariáveis.

Absorção

O pertuzumabe é administrado por infusão intravenosa.

Distribuição

Em vários estudos clínicos, o volume de distribuição do compartimento central (V_c) e periférico (V_p) em um paciente típico foi de 3,11 L e 2,46 L, respectivamente.

Metabolismo

O metabolismo de pertuzumabe não foi estudado diretamente. Anticorpos são eliminados principalmente por catabolismo.

Eliminação

O *clearance* mediano de pertuzumabe foi de 0,235 L/dia e a meia-vida mediana foi de 18 dias.

Farmacocinética em situações clínicas especiais

Insuficiência renal

Não foi conduzido nenhum estudo formal de PK em pacientes com insuficiência renal. Com base na análise de PK populacional, não se espera que insuficiência renal influencie a exposição à pertuzumabe; no entanto, apenas dados limitados de pacientes com insuficiência renal moderada e grave foram incluídos na análise de PK populacional.

População geriátrica

Não foram conduzidos estudos especiais sobre pertuzumabe em população geriátrica. Em uma análise de PK populacional, não foi demonstrado que a idade afeta significativamente PK de pertuzumabe. Na análise de PK populacional, 32,5% (n=143) pacientes estavam com ≥ 65 anos de idade e 9,1% (n=40) estavam com ≥ 75 anos.

Segurança não-clínica

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos a longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogênico de pertuzumabe.

Genotoxicidade

Não foram realizados estudos para avaliar o potencial mutagênico de pertuzumabe.

Comprometimento da fertilidade

Não foram realizados estudos específicos de fertilidade em animais para avaliar o efeito de pertuzumabe. Nenhum efeito adverso sobre os órgãos reprodutivos masculinos e femininos foi observado em estudos de toxicidade com doses repetidas de até seis meses de duração em macacos *cynomolgus*.

Toxicidade reprodutiva

Estudos de toxicologia reprodutiva foram conduzidos em macacos *cynomolgus* em doses de ataque de 30 a 150 mg/kg e doses de manutenção de 10 a 100 mg/kg, atingindo exposições clinicamente relevantes. A administração de pertuzumabe do Dia de Gestação (DG) 19 até o 50 (período de organogênese) demonstrou-se embriotóxico com um aumento dose-

dependente dos óbitos embriofetais entre DG 25 e 70. Foram identificados desenvolvimento renal retardado e oligoidrâmnio no DG 100.

Outro

Em macacos *cynomolgus*, a administração IV semanal de pertuzumabe em doses de até 150 mg/kg/dose foi geralmente bem tolerada. Com doses maiores ou iguais a 15 mg/kg, notou-se diarreia intermitente leve associada a tratamento. Em um subgrupo de macacos, a administração crônica (7 a 26 doses semanais) resultou em episódios de desidratação relacionada à diarreia que foram tratados com hidratação intravenosa.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Perjeta[®] é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao pertuzumabe ou a qualquer outro excipiente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Para aumentar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número do lote do produto administrado devem estar claramente registrados (ou declarados) no prontuário médico do paciente.

Neutropenia febril

Os pacientes tratados com **Perjeta**[®], trastuzumabe e docetaxel apresentam maior risco de desenvolver neutropenia febril em comparação com pacientes tratados com placebo, trastuzumabe e docetaxel, especialmente durante os primeiros três primeiros ciclos de tratamento (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”). No estudo clínico CLEOPATRA para câncer de mama metastático, a menor contagem de neutrófilos obtida foi semelhante em pacientes tratados com **Perjeta**[®] e com placebo. A maior incidência de neutropenia febril em pacientes tratados com **Perjeta**[®] foi associada a uma maior incidência de diarreia e mucosite nestes pacientes. Deve-se considerar tratamento sintomático para a mucosite e diarreia. Não foram relatados eventos de neutropenia febril após a interrupção do docetaxel.

Disfunção ventricular esquerda

Reduções na FEVE (fração de ejeção ventricular esquerda) foram reportadas com drogas que bloqueiam atividade HER2, incluindo **Perjeta**[®]. Recomenda-se avaliar a FEVE antes de introduzir **Perjeta**[®] e a intervalos regulares durante o tratamento, para garantir que a FEVE esteja dentro dos limites normais. Se a FEVE diminuir e não voltar a aumentar ou diminuir ainda mais após uma segunda avaliação, deve-se avaliar a descontinuação de **Perjeta**[®] e trastuzumabe (vide “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

No estudo pivotal Fase III CLEOPATRA para pacientes com câncer de mama metastático, **Perjeta**[®] em combinação com trastuzumabe e docetaxel não foi associado com aumentos na incidência de disfunção sistólica ventricular esquerda sintomática [insuficiência cardíaca congestiva] nem com reduções da FEVE, quando foi comparado com placebo em combinação com trastuzumabe e docetaxel (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Disfunção ventricular esquerda ocorreu em 4% dos pacientes do grupo tratado com **Perjeta**[®] e 8% dos pacientes do grupo tratado com placebo. Disfunção sistólica ventricular esquerda sintomática (insuficiência cardíaca congestiva) ocorreu em 1% dos pacientes do grupo tratado com **Perjeta**[®] e 2% dos pacientes do grupo tratado com placebo (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Pacientes que previamente receberam antraciclina ou radioterapia torácica prévia podem estar sob maior risco de redução da FEVE.

Em pacientes com tratamento neoadjuvante (NEOSPHERE), a incidência de DVE foi maior nos grupos tratados com **Perjeta**[®] do que no grupo tratado com trastuzumabe e docetaxel. Uma incidência aumentada de quedas da FEVE foi observada em pacientes tratados com **Perjeta**[®] em combinação com trastuzumabe e docetaxel. No período total de tratamento, a diminuição de > 10% na FEVE e uma queda a menos de 50% ocorreram em 2% dos doentes tratados em neoadjuvância com trastuzumabe e docetaxel, em comparação a 8% dos doentes tratados em neoadjuvância com **Perjeta**[®] em combinação com trastuzumabe e docetaxel. Disfunção ventricular esquerda ocorreu em 0,9% dos pacientes tratados em neoadjuvância com trastuzumabe e docetaxel em comparação a 3% dos pacientes tratados em neoadjuvância com **Perjeta**[®] em combinação com trastuzumabe e docetaxel. Disfunção ventricular esquerda sintomática (DVES) ocorreu em 0,9% dos doentes tratados em neoadjuvância com **Perjeta**[®] em combinação com trastuzumabe e em nenhum paciente dos outros 3 braços. A FEVE se recuperou para \geq 50% em todos os pacientes.

No período total de tratamento global, em pacientes que receberam **Perjeta**[®] neoadjuvante no estudo TRYPHAENA, um declínio de FEVE > 10% e uma queda para menos de 50% ocorreram em 7% dos pacientes tratados com **Perjeta**[®] mais trastuzumabe e FEC seguido por **Perjeta**[®] mais trastuzumabe e docetaxel, 16 % dos pacientes tratados com **Perjeta**[®] mais trastuzumabe e docetaxel após FEC, e 11% dos doentes tratados com **Perjeta**[®] em combinação com TCH. Disfunção ventricular esquerda ocorreu em 6% dos pacientes tratados com **Perjeta**[®] em combinação com trastuzumabe e FEC, seguidos de **Perjeta**[®] em combinação com trastuzumabe e docetaxel, 4% dos pacientes tratados com **Perjeta**[®] em combinação com trastuzumabe e docetaxel após FEC, e 3% dos pacientes tratados com **Perjeta**[®] em combinação com TCH. Disfunção ventricular esquerda sintomática (DVES) ocorreu em 4% dos pacientes tratados com **Perjeta**[®] mais

trastuzumabe e docetaxel após FEC, em 1% dos doentes tratados com **Perjeta**[®] em combinação com TCH, e em nenhum dos pacientes tratados com **Perjeta**[®] mais trastuzumabe e FEC seguido por **Perjeta**[®] mais trastuzumabe e docetaxel. FEVE recuperado para $\geq 50\%$ em todos os pacientes, exceto um.

Em pacientes que receberam **Perjeta**[®] neoadjuvante no estudo BERENICE, um declínio de FEVE $> 10\%$ e uma queda para menos de 50%, avaliados por ecocardiograma/angiografia sincronizada multinuclear (ECHO/MUGA), ocorreram em 7% dos pacientes tratados com **Perjeta**[®] mais trastuzumabe e paclitaxel após ddAC e em 2% dos pacientes tratados com **Perjeta**[®] mais trastuzumabe e docetaxel após FEC. Diminuição da fração de ejeção (DVE assintomática) ocorreu em 7% dos pacientes tratados com **Perjeta**[®] em combinação com trastuzumabe e paclitaxel após ddAC e 4% no grupo de pacientes tratados com **Perjeta**[®] em combinação com trastuzumabe e docetaxel após FEC no período neoadjuvante. Disfunção ventricular esquerda sintomática (DVES [ICC Classe IV / III da classificação NYHA]) ocorreu em 2% dos pacientes tratados com **Perjeta**[®] mais trastuzumabe e paclitaxel após ddAC e em nenhum dos pacientes tratados com **Perjeta**[®] em combinação com trastuzumabe e docetaxel após FEC.

Em pacientes que receberam **Perjeta**[®] adjuvante no estudo APHINITY, a incidência de insuficiência cardíaca sintomática (classe III / IV da classificação NYHA) com a diminuição $> 10\%$ na FEVE e uma queda para menos que 50% foi $< 1\%$ (0,6% dos pacientes no grupo tratado com **Perjeta**[®] vs. 0,2% dos pacientes no grupo tratado com placebo). Dos pacientes que apresentaram insuficiência cardíaca sintomática, 47% dos pacientes no grupo tratado com **Perjeta**[®] e 67% dos pacientes no grupo tratado com placebo tiveram a FEVE recuperada (definida como duas medidas consecutivas de FEVE acima de 50%) até a data de corte. A maioria dos eventos (86%) foi reportada em pacientes tratados com antraciclina. Insuficiência cardíaca assintomática ou oligossintomática (classe II da classificação NYHA) com a diminuição $> 10\%$ na FEVE e uma queda para abaixo de 50% foi reportada em 3% dos pacientes no grupo tratado com **Perjeta**[®] e em 3% dos pacientes no grupo tratado com placebo, dos quais 80% dos pacientes no grupo tratado com **Perjeta**[®] e 81% dos pacientes no grupo tratado com placebo tiveram a FEVE recuperada até a data de corte.

Perjeta[®] não foi estudado em pacientes com: FEVE basal pré-tratamento $\leq 50\%$; história prévia de insuficiência cardíaca congestiva (ICC); reduções da FEVE inferiores a 50% durante terapia adjuvante prévia com trastuzumabe; condições que pudessem prejudicar a função do ventrículo esquerdo, como hipertensão não controlada, infarto do miocárdio recente, arritmia cardíaca grave com necessidade de tratamento ou exposição prévia cumulativa a antraciclina $> 360 \text{ mg/m}^2$ de doxorubicina ou equivalente.

Reações relacionadas à infusão

Pré-medicação pode ser utilizada para reduzir o risco de ocorrência de reações relacionadas à infusão.

Perjeta[®] está associado com reações relacionadas à infusão, incluindo eventos com desfechos fatais (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Uma reação à infusão foi definida no estudo CLEOPATRA como um evento descrito como hipersensibilidade, reação anafilática, reação aguda à infusão, ou síndrome de liberação de citocinas que ocorreram durante uma infusão ou no mesmo dia de uma infusão. A dose inicial de **Perjeta**[®] foi dada no dia anterior a trastuzumabe e docetaxel para permitir a verificação de reações relacionadas a **Perjeta**[®]. No primeiro dia, quando apenas **Perjeta**[®] foi administrado, a frequência geral de reações de infusão foi 13% no grupo tratado com **Perjeta**[®] e 10% no grupo tratado com placebo. Menos de 1% eram grau 3 ou 4. A reação à infusão mais comum ($\geq 1,0\%$) foi febre, calafrios, fadiga, dor de cabeça, astenia, hipersensibilidade e vômito.

Durante o segundo ciclo quando todos os medicamentos foram administrados no mesmo dia, a reação à infusão mais comum no grupo tratado com **Perjeta**[®] ($\geq 1,0\%$) foi fadiga, disgeusia, hipersensibilidade, mialgia e vômito.

Nos estudos NEOSPHERE, THYPHAENA e APHINITY, **Perjeta**[®] foi administrado no mesmo dia que os outros medicamentos de tratamento nos estudos. No estudo APHINITY, reações relacionadas à infusão ocorreram em 21% dos pacientes no primeiro dia de administração de **Perjeta**[®] (em combinação com trastuzumabe e quimioterapia) em 18% dos pacientes no braço placebo. A incidência de reações sendo de grau 3-4 do *National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE [versão 4.0]) foi 1% para o braço de **Perjeta**[®] e 0,7% para o braço de placebo.

Recomenda-se observação criteriosa dos pacientes durante a infusão e durante 60 minutos depois da primeira infusão. Depois das infusões subsequentes de **Perjeta**[®], o paciente deve ser observado durante a infusão e por 30 minutos após. Se ocorrer uma reação significativa relacionada à infusão, a velocidade de infusão deve ser diminuída ou interrompida e deve-se administrar o tratamento clínico indicado. Os pacientes devem ser avaliados e cuidadosamente monitorados até a resolução completa dos sinais e sintomas. A descontinuação definitiva deve ser considerada em pacientes com reações graves à infusão. Essa avaliação clínica deve ser baseada na gravidade da reação precedente e resposta ao tratamento administrado para a reação adversa (vide “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

Reações de hipersensibilidade / anafilaxia

No estudo CLEOPATRA, a frequência geral de reações de hipersensibilidade/ anafilaxia foi de 11% no grupo tratado com **Perjeta**[®] e 9% no grupo tratado com placebo. A incidência de reações de hipersensibilidade / anafilaxia de grau 3-4

foi 2% no grupo tratado com **Perjeta**[®] e 3% no grupo tratado com placebo de acordo com NCI – CTCAE v3.0. No geral, 4 pacientes no grupo tratado com **Perjeta**[®] e 2 pacientes tratados no grupo com placebo sofreram anafilaxia.

Nos estudos NEOSPHERE, THYPHAENA, BERENICE e APHINITY, eventos de hipersensibilidade/ anafilaxia foram consistentes com aqueles observados no estudo CLEOPATRA. No estudo NEOSPHERE, dois pacientes no grupo de tratamento com **Perjeta**[®] e docetaxel sofreram anafilaxia. No estudo APHINITY, a frequência geral de hipersensibilidade/ anafilaxia foi de 5% no grupo tratado com **Perjeta**[®] vs. 4% no grupo tratado com placebo. A incidência mais alta no grupo tratado com **Perjeta**[®] + TCH (8%), do qual 1% foi reação grau 3-4 de acordo com NCI – CTCAE (versão v4.0).

Os pacientes devem ser observados cuidadosamente quanto a reações de hipersensibilidade. Reações de hipersensibilidade grave, incluindo anafilaxia e eventos com desfechos fatais, tem sido observadas em pacientes tratados com **Perjeta**[®] (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Medicamentos para tratar tais reações, bem como equipamentos de emergência, devem estar disponíveis para uso imediato. **Perjeta**[®] é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao pertuzumabe ou a qualquer outro excipiente da formulação. (vide “4. CONTRAINDICAÇÕES”).

Contraceção

Mulheres com possibilidade de engravidar, incluindo aquelas que são parceiras de pacientes do sexo masculino, devem usar métodos contraceptivos efetivos enquanto estiverem recebendo **Perjeta**[®] e nos 7 meses depois da última dose de **Perjeta**[®].

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Perjeta[®] deve ser evitado durante a gravidez, a menos que o potencial benefício para a mãe supere o risco potencial para o feto.

Não há nenhum estudo de **Perjeta**[®] em gestantes. **Perjeta**[®] administrado a macacos *cynomolgus* durante a organogênese levou a oligodrâmnio, desenvolvimento renal retardado e óbito embrio-fetal (vide “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Toxicidade reprodutiva”).

Dessa forma, baseado nesses estudos realizados em animais e no mecanismo de ação, é considerado que **Perjeta**[®] tenha potencial de causar dano ao feto quando administrado em mulheres grávidas.

Deve ser verificado se a paciente está grávida antes de iniciar o tratamento com **Perjeta**[®].

Se as pacientes engravidarem durante o uso de **Perjeta**[®], elas devem ser monitoradas quanto à ocorrência de oligodrâmnio.

Trabalho de parto e parto

O uso seguro de **Perjeta**[®] durante o trabalho de parto e o parto não foi estabelecido.

Lactantes

Como a IgG humana é secretada no leite materno e o potencial para absorção e prejuízo para o lactente é desconhecido, deve-se decidir entre descontinuar o aleitamento materno ou descontinuar o tratamento com **Perjeta**[®], considerando a importância para a mãe e a meia-vida de eliminação de pertuzumabe (vide “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Eliminação”).

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Uso em crianças

A segurança e a eficácia de **Perjeta**[®] em crianças e adolescentes menores de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

Uso em idosos

Nos estudos clínicos para população indicada, CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, BERENICE e APHINITY, 464 pacientes que receberam **Perjeta**[®] tinham ≥ 65 anos e 47 tinham ≥ 75 anos. As reações adversas mais comuns ($\geq 10\%$) graus 3-4 em ambas as faixas etárias são neutropenia (22% em ≥ 65 anos, 23% em ≥ 75 anos), neutropenia febril (12% em ≥ 65 anos, 13% em ≥ 75 anos), diarreia (15% em ≥ 65 anos, 17% em ≥ 75 anos) e anemia (15% em ≥ 75 anos).

A incidência das reações adversas de todos os graus seguintes foram pelo menos 5% mais altos em pacientes ≥ 65 anos, em comparação a pacientes com < 65 anos: diminuição de apetite (13% mais alto), anemia (7% mais alto), perda de peso

(7% mais alto), astenia (7% mais alto), disgeusia (7% mais alto), neuropatia periférica e hipomagneseemia (ambos 5% mais altos).

Não foram observadas diferenças aparentes na eficácia de **Perjeta**[®] em pacientes adultos ≥ 65 anos e < 65 anos de idade. Há poucos pacientes ≥ 75 anos para tirar conclusões sobre eficácia nessa faixa etária.

Conforme uma análise de farmacocinética populacional, não foram observadas diferenças significativas na farmacocinética de pertuzumabe entre pacientes < 65 anos (n=306) e paciente ≥ 65 anos (n=175).

Insuficiência renal

Vide “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Insuficiência renal”.

Insuficiência hepática

A segurança e a eficácia de **Perjeta**[®] não foram estabelecidas em pacientes com comprometimento hepático.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Perjeta[®] apresenta uma pequena influência na capacidade de dirigir e operar máquinas. Tonturas podem ocorrer durante o tratamento com **Perjeta**[®] (vide item “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Até o momento, não há informações de que **Perjeta**[®] possa causar *doping*.

Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Um subestudo que incluiu 37 pacientes do estudo pivotal CLEOPATRA demonstrou que não há evidência de interação medicamentosa entre pertuzumabe e trastuzumabe e entre pertuzumabe e docetaxel. Além disso, nenhuma interação farmacocinética clínica relevante de docetaxel ou trastuzumabe coadministrados com pertuzumabe foi evidenciada com base na análise de farmacocinética populacional.

Esta ausência de interação medicamentosa foi confirmada por dados farmacocinéticos obtidos no estudo NEOSPHERE. Cinco estudos avaliaram os efeitos de pertuzumabe sobre a farmacocinética de agentes citotóxicos coadministrados, docetaxel, paclitaxel, gencitabina, erlotinibe, capecitabina e carboplatina. Não houve evidência de nenhuma interação farmacocinética entre pertuzumabe e quaisquer desses agentes. A farmacocinética de **Perjeta**[®] nesses estudos foi comparável à observada em estudos com monoterapia.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Perjeta[®] em frasco-ampola deve ser conservado sob refrigeração (entre 2 e 8°C).

Manter o frasco dentro de sua embalagem original para proteger da luz.

NÃO CONGELE. NÃO AGITE.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo, a solução diluída deve ser utilizada imediatamente.

Perjeta[®] não contém conservante antimicrobiano; portanto, deve-se tomar cuidado para garantir a esterilidade da solução preparada. A solução para infusão de **Perjeta**[®] diluída em bolsas de polivinilcloreto (PVC) ou de poliolefina não PVC que contém cloreto de sódio 0,9% injetável, Farmacopeia US (USP), pode ser armazenada em temperaturas entre 2 e 8°C por até 24 horas antes do uso.

A solução de **Perjeta**[®] apresenta coloração incolor a castanho claro e é clara a levemente opalescente.

Descarte de medicamentos não utilizados e/ou com data de validade vencida

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto e o descarte no lixo doméstico deve ser evitado.

Quaisquer medicamentos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requerimentos locais.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Perjeta[®] é de uso único exclusivamente e deve ser administrado por infusão via intravenosa.

Pacientes que estejam recebendo **Perjeta**[®] devem apresentar *status* tumoral positivo para HER2, definido como um escore de 3+ por IHQ (imunohistoquímica) ou uma razão $\geq 2,0$ por ISH (hibridização *in situ*), avaliado por um teste validado.

Para garantir resultados precisos e reproduzíveis, os testes devem ser realizados em um laboratório especializado, que possa assegurar a validação dos procedimentos laboratoriais.

Para as instruções completas sobre desempenho e interpretação dos ensaios, consulte as bulas dos ensaios validados para o teste HER2.

Para prevenir erros na administração da medicação, é importante verificar os rótulos dos frascos para certificar que o medicamento que está sendo preparado e administrado é o **Perjeta**[®].

O tratamento com **Perjeta**[®] só deverá ser administrado sob a supervisão de um profissional de saúde com experiência no tratamento de pacientes com câncer.

Perjeta[®] deve ser diluído por um profissional de saúde e administrado por infusão via intravenosa. Não deve ser aplicado em injeção intravenosa direta ou em *bolus*.

Instruções para diluição

Perjeta[®] não contém conservante antimicrobiano. Portanto, deve-se tomar cuidado para garantir a esterilidade da solução preparada para infusão e ser manipulado por um profissional da saúde.

Perjeta[®] deve ser preparado por um profissional da saúde usando técnica asséptica.

O volume de 14 mL do concentrado líquido do frasco de **Perjeta**[®] deve ser retirado utilizando agulha e seringa estéreis, misturado e diluído em 250 mL de cloreto de sódio 0,9% em bolsas para infusão de PVC ou de poliolefina não PVC. Dispositivos de transferência de sistema fechado (*closed system transfer devices* - CSTD) não são recomendados para a preparação de **Perjeta**[®], uma vez que existem evidências insuficientes sobre a compatibilidade desses dispositivos com o produto. Não extrair solução salina de dentro da bolsa de infusão.

Depois da diluição, a solução deverá conter uma concentração nominal de 3,0 mg/mL de pertuzumabe para a dose inicial e 1,6 mg/mL de pertuzumabe para a dose subsequente.

Não se deve usar solução de dextrose (5%) (vide “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Incompatibilidades”).

A bolsa deve ser invertida suavemente para misturar a solução a fim de evitar formação de espuma.

Produtos parenterais devem ser visualmente inspecionados para que sejam detectadas a presença de partículas e alterações de cor antes da aplicação. Depois de preparar a infusão, ela deve ser administrada imediatamente (vide “7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO”).

Incompatibilidades

Não foram observadas incompatibilidades entre **Perjeta**[®] e bolsas de polivinilcloreto (PVC), polietileno ou de poliolefina não PVC.

A solução de dextrose (5%) não deve ser usada para diluir **Perjeta**[®] pela instabilidade química e física deste tipo de solução. Formulações diluídas de pertuzumabe em bolsas de dextrose 5% IV não mantiveram pH estável após armazenamento em temperatura ambiente (27-33°C) durante 24 horas, seguido por 24 horas em temperatura sob refrigeração (entre 2 e 8°C).

Perjeta[®] não deve ser misturado ou diluído com outras drogas.

Posologia

A dose inicial recomendada de **Perjeta**[®] é de 840 mg administrada em infusão intravenosa durante 60 minutos seguida, a cada 3 semanas a partir de então, por uma dose de 420 mg administrada em um período de 30 a 60 minutos.

Quando administrado com **Perjeta**[®], a recomendação é seguir um esquema a cada 3 semanas para a administração de trastuzumabe como:

- Infusão IV, com dose inicial de trastuzumabe IV, de 8 mg/kg de peso corporal seguida, a cada 3 semanas a partir de então, por uma dose de manutenção de 6 mg/kg de peso corporal;

ou

- Dose fixa de trastuzumabe SC, injeção subcutânea 600 mg, a cada 3 semanas, independente do peso corporal do paciente.

Perjeta[®], trastuzumabe e taxano devem ser administrados sequencialmente. **Perjeta**[®] e trastuzumabe podem ser administrados em qualquer ordem. Taxano deve ser administrado depois de **Perjeta**[®] e trastuzumabe. Um período de

observação de 30 a 60 minutos é recomendável após cada infusão de **Perjeta**[®] e antes do início de qualquer infusão subsequente de trastuzumabe ou taxano (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Em pacientes recebendo esquema com antraciclina, **Perjeta**[®] e trastuzumabe devem ser administrados após a conclusão da administração de antraciclina.

Tratamento de Câncer de Mama Metastático

Quando administrado com **Perjeta**[®], a dose inicial de docetaxel recomendada é de 75 mg/m² administrada por via intravenosa. A dose pode ser escalonada até 100 mg/m², administrada a cada 3 semanas, se a dose inicial for bem tolerada. Recomenda-se que os pacientes sejam tratados com **Perjeta**[®] até a progressão da doença ou toxicidade não manejável.

Tratamento de Câncer de Mama Inicial

- Tratamento Neoadjuvante de Câncer de Mama

Perjeta[®] deve ser administrado a cada 3 semanas por 3 a 6 ciclos, como parte de um dos seguintes esquemas de tratamento para o tratamento neoadjuvante de câncer de mama:

- Quatro ciclos pré-operatórios com **Perjeta**[®], em combinação com trastuzumabe e docetaxel, seguidos por três ciclos pós-operatórios de fluoracil, epirrubicina e ciclofosfamida (FEC).
- Três ou quatro ciclos pré-operatórios de fluoracil, epirrubicina e ciclofosfamida (FEC) somente, seguidos por três ou quatro ciclos pré-operatórios de **Perjeta**[®], em combinação com trastuzumabe e docetaxel.
- Seis ciclos pré-operatórios de **Perjeta**[®] em combinação com docetaxel, trastuzumabe e carboplatina (aumento da dose de docetaxel acima de 75 mg/m² não é recomendada).
- Quatro ciclos pré-operatórios de dose densa de doxorubicina e ciclofosfamida (ddAC) somente, seguidos por quatro ciclos pré-operatórios de **Perjeta**[®], em combinação com paclitaxel e trastuzumabe.

Após a cirurgia, os pacientes deverão ser tratados com **Perjeta**[®] em combinação com trastuzumabe até completar 1 ano de tratamento (até 18 ciclos), vide bula de trastuzumabe.

- Tratamento Adjuvante de Câncer de Mama

Perjeta[®] deve ser administrado em combinação com trastuzumabe a cada 3 semanas por, no máximo, um ano (máximo de 18 ciclos) ou até recorrência da doença ou toxicidade não-manejável, qual ocorrer primeiro, como parte de um regime completo para câncer de mama inicial, incluindo quimioterapia padrão com taxano e/ou antraciclina. **Perjeta**[®] e trastuzumabe devem iniciar no Dia 1 do primeiro ciclo contendo taxano (vide item “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA”).

Doses atrasadas ou perdidas

Para recomendações sobre doses atrasadas ou perdidas, consulte a Tabela 6 abaixo.

Tabela 6 – Recomendações sobre doses atrasadas ou perdidas

Tempo decorrido entre duas infusões sequenciais	Perjeta [®]	Trastuzumabe	
		<u>IV</u>	<u>SC</u>
< 6 semanas	A dose de 420 mg de Perjeta [®] IV deve ser administrada assim que possível. Não espere até a próxima dose planejada. A partir de então, volte para o cronograma original planejado.	A dose de 6mg/kg de trastuzumabe IV deve ser administrada assim que possível. Não espere até a próxima dose planejada. A partir de então, volte para o cronograma original planejado.	A dose fixa de 600mg de trastuzumabe SC deve ser administrada assim que possível. Não espere até a próxima dose planejada.
≥ 6 semanas	A dose inicial de 840 mg de Perjeta [®] IV deve ser reaplicada por infusão	A dose inicial de 8mg/kg de trastuzumabe IV deve ser reaplicada durante	

	intravenosa durante 60 minutos seguida, a cada 3 semanas a partir de então, por uma dose de manutenção de 420 mg administrada por infusão intravenosa em um período de 30 a 60 minutos.	aproximadamente 90 minutos seguida, a cada 3 semanas a partir de então, por uma dose de manutenção de 6 mg/kg administrada por infusão intravenosa em um período de 30 a 90 minutos.	
--	---	--	--

Modificações de dose

Perjeta[®] deve ser descontinuado se o tratamento com trastuzumabe for descontinuado.

Se docetaxel for descontinuado, o tratamento com **Perjeta**[®] e trastuzumabe pode continuar até a progressão da doença ou toxicidade não manejável no tratamento metastático.

Reduções de dose não são recomendadas para **Perjeta**[®] e para trastuzumabe (vide bula de trastuzumabe para mais informações).

Para modificações de dose de quimioterapias, vide bula de tais medicamentos para mais informações.

Reações relacionadas à infusão:

A velocidade de infusão de **Perjeta**[®] pode ser diminuída ou interrompida se o paciente desenvolver uma reação relacionada à infusão. A infusão deve ser descontinuada imediatamente e permanentemente se o paciente apresentar uma reação de hipersensibilidade grave (por exemplo: anafilaxia) (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Disfunção ventricular esquerda:

Recomenda-se avaliar a FEVE antes de introduzir **Perjeta**[®] e a intervalos regulares durante o tratamento conforme indicado na Tabela 7. As recomendações para modificação de dose devido a disfunção da FEVE também estão indicadas na Tabela 7 (vide item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Tabela 7 - Doses recomendadas para disfunção ventricular esquerda

	FEVE pré-tratamento:	Monitorar FEVE a cada:	Suspender Perjeta [®] e trastuzumabe por pelo menos 3 semanas devido à diminuição da FEVE para:	Retomar Perjeta [®] e trastuzumabe após 3 semanas se a FEVE recuperar para:
Câncer de mama metastático	≥ 50%	~12 semanas	ou	ou
			< 40%	40%-45% com uma diminuição ≥ 10 pontos percentuais abaixo do valor pré-tratamento
Câncer de mama inicial	≥ 55%*	~12 semanas (uma vez durante a terapia neoadjuvante)	<50% com diminuição de ≥ 10 pontos percentuais abaixo do valor pré-tratamento	ou
				≥ 50%

*Para pacientes recebendo quimioterapia com antraciclina, é necessário que a FEVE esteja ≥ 50% após o término da antraciclina, antes de iniciar **Perjeta**[®] e trastuzumabe.

Instruções especiais de dosagem

Uso pediátrico: a segurança e a eficácia de **Perjeta**[®] em crianças e adolescentes menores de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

Insuficiência renal: não há necessidade de ajustes de dose de **Perjeta**[®] em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. Não é possível fazer qualquer recomendação de dose para pacientes com insuficiência renal grave devido aos

dados farmacocinéticos limitados disponíveis (vide “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Insuficiência renal”).

Insuficiência hepática: a segurança e a eficácia de **Perjeta**[®] não foram estudadas em pacientes com insuficiência hepática.
Uso geriátrico: não é necessário ajuste de dose na população idosa (≥ 65 anos de idade) (vide item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência em estudos clínicos

Uma vez que os estudos clínicos são conduzidos sob condições muito variáveis, as frequências de reações adversas observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas com as frequências nos ensaios clínicos de um outro medicamento e podem não refletir as frequências observadas na prática clínica.

Câncer de Mama Mestastático

As reações adversas (RADs) descritas na tabela 8 foram identificadas em 804 pacientes com câncer de mama HER2-positivo tratados no estudo CLEOPATRA. Pacientes foram randomizados para receber tanto **Perjeta**[®] em combinação com trastuzumabe e docetaxel ou placebo em combinação com trastuzumabe e docetaxel. A duração média do tratamento no estudo foi de 18,1 meses por paciente no grupo tratado com **Perjeta**[®] e 11,8 meses para os pacientes no grupo tratado com placebo. Nenhum ajuste de dose foi permitido para **Perjeta**[®] ou trastuzumabe. Reações adversas que resultaram em descontinuação definitiva de todos os tratamentos do estudo foram 6% no grupo tratado com **Perjeta**[®] e 5% para os pacientes no grupo tratado com placebo. A reação adversa mais comum (> 1%) que levou à descontinuação do tratamento completo do estudo foi disfunção ventricular esquerda (1% dos pacientes no grupo tratado com **Perjeta**[®] e 2% dos pacientes no grupo tratado com placebo). As reações adversas mais comuns que levaram a descontinuação apenas do docetaxel foram edema, fadiga, edema periférico, neuropatia periférica, neutropenia, distúrbio ungueal e derrame pleural. A Tabela 8 apresenta as reações adversas que ocorreram em pelo menos 10% dos pacientes no grupo tratado com **Perjeta**[®]. O perfil de segurança de **Perjeta**[®] permaneceu inalterado com um adicional de 2,75 anos de follow-up (acompanhamento médio total de 50 meses) no estudo CLEOPATRA.

As reações adversas mais comuns (>30%) observadas com **Perjeta**[®] em combinação com trastuzumabe e docetaxel foram diarreia, alopecia, neutropenia, náusea, fadiga, *rash* e neuropatia periférica. As RADs graus 3-4 do NCI-CTCAE (versão 3.0) mais comuns (> 2%) foram neutropenia, neutropenia febril, leucopenia, diarreia, neuropatia periférica, anemia, astenia e fadiga. Um aumento na incidência de neutropenia febril foi observado em pacientes asiáticos em ambos os braços de tratamento, em comparação com pacientes de outras raças e de outras regiões geográficas. Entre os doentes asiáticos, a incidência de neutropenia febril foi maior no grupo tratado com **Perjeta**[®] (26%) em comparação com o grupo tratado com placebo (12%).

Tabela 8 – Resumo das RADs mais comuns (≥ 10%) em pacientes do grupo tratado com Perjeta[®] no estudo CLEOPATRA

Classe de sistema orgânico	Perjeta [®] + trastuzumabe + docetaxel n=407 Frequência %		Placebo + trastuzumabe + docetaxel n=397 Frequência %	
	Todos os graus %	Graus 3 – 4 %	Todos os graus %	Graus 3 – 4 %
Distúrbios gerais e condições do local de aplicação				
Fadiga	37	2	37	3
Inflamação de mucosa	28	1	20	1
Astenia	26	2	30	2
Edema periférico	23	0,5	30	0,8
Febre	19	1	18	0,5
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo				
Alopecia	61	0	60	0,3
Rash (erupção cutânea)	34	0,7	24	0,8
Distúrbio ungueal	23	1	23	0,3

Prurido	14	0	10	0
Pele seca	11	0	4	0
Distúrbios gastrointestinais				
Diarreia	67	8	46	5
Náusea	42	1	42	0,5
Vômito	24	1	24	2
Estomatite	19	0,5	15	0,3
Constipação	15	0	25	1
Distúrbios do sangue e do sistema linfático				
Neutropenia	53	49	50	46
Anemia	23	2	19	4
Leucopenia	18	12	20	15
Neutropenia febril*	14	13	8	7
Distúrbios do sistema nervoso				
Neuropatia periférica	32	3	34	2
Dor de cabeça	21	1	17	0,5
Disgeusia	18	0	16	0
Tontura	13	0,5	12	0
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo				
Mialgia	23	1	24	0,8
Artralgia	15	0,2	16	0,8
Infecções e infestações				
Infecções do trato respiratório superior	17	0,7	13	0
Nasofaringite	12	0	13	0,3
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais				
Dispneia	14	1	16	2
Distúrbios do metabolismo e da nutrição				
Redução do apetite	29	2	26	2
Distúrbios oculares				
Aumento do lacrimejamento	14	0	14	0
Distúrbios psiquiátricos				
Insônia	13	0	13	0

*Nesta tabela, esta indica uma reação adversa que tem sido relatada em associação com um desfecho fatal.

As seguintes reações adversas comuns clinicamente relevantes foram reportadas em < 10% dos pacientes no grupo de pacientes tratado com Perjeta® no estudo CLEOPATRA:

Infecções e infestações: Paroníquia (7% no grupo tratado com Perjeta® vs. 4% no grupo tratado com placebo).

Reações adversas reportadas em pacientes recebendo Perjeta® e trastuzumabe após a descontinuação de docetaxel.

No estudo CLEOPATRA, as reações adversas foram relatadas com menos frequência após a descontinuação do tratamento com docetaxel. Todas as reações adversas no grupo tratado com Perjeta® e trastuzumabe ocorreram em < 10% dos pacientes, com a exceção de diarreia (19%), infecção do trato respiratório superior (13%), exantema (12%), dor de cabeça (11%), e fadiga (11%).

Tratamento neoadjuvante de câncer de mama (NEOSPHERE)

No estudo NEOSPHERE, as reações adversas mais comuns observadas com Perjeta® em combinação com trastuzumabe e docetaxel, administrados durante 4 ciclos, foram semelhantes aos observados no grupo tratado com Perjeta® no estudo CLEOPATRA. As reações adversas mais comuns (> 30%) foram alopecia, neutropenia, diarreia e náusea. As reações adversas NCI-CTCAE (versão 3) graus 3 – 4 mais comuns (> 2%) foram neutropenia, neutropenia febril, leucopenia e

Redução do apetite	7	0	14	0	2	0	15	0
Distúrbios psiquiátricos								
Insônia	11	0	8	0	4	0	9	0

As seguintes reações adversas comuns foram reportadas em < 10% dos pacientes recebendo tratamento neoadjuvante e ocorreram mais frequentemente no grupo de pacientes tratado com Perjeta® no estudo NEOSPHERE: (Ptz = Perjeta®, H = trastuzumabe, D = Docetaxel):

Distúrbios do sangue e do sistema linfático: anemia (7% no braço H + D, 3% no braço Ptz + H + D, 5% no braço Ptz + H e 9% no braço Ptz + D), neutropenia febril (7% no braço H + D, 8% no braço Ptz + H + D, 0% no braço Ptz + H e 7% no braço Ptz + D).

Distúrbios do sistema nervoso: tonturas (4% no grupo H + D, 3% no braço Ptz + H + D, 6% no braço Ptz + H e 3% no braço Ptz + D).

Infecções e infestações: infecção do trato respiratório superior (3% no grupo H + D, 5% no braço Ptz + H + D, 2% no braço Ptz + H e 7% no braço Ptz + D).

Distúrbios oculares: aumento do lacrimejamento (2% no grupo H + D, 4% no braço Ptz + H + D, 1% no braço Ptz + H, e de 4% no braço Ptz + D).

Tratamento neoadjuvante de câncer de mama (TRYPHAENA)

No estudo TRYPHAENA, quando **Perjeta®** foi administrado em combinação com trastuzumabe e docetaxel por 3 ciclos após 3 ciclos de FEC, as reações adversas mais frequentes (> 30%) foram diarreia, náuseas, alopecia, neutropenia, vômitos e fadiga. As RADs graus 3-4 do NCI-CTCAE (versão 3.0) mais comuns (> 2%) foram neutropenia, leucopenia, neutropenia febril, diarreia, disfunção ventricular esquerda, anemia, dispneia, náusea e vômito.

Da mesma forma, quando **Perjeta®** foi administrado em combinação com docetaxel, carboplatina, e trastuzumabe durante 6 ciclos, as reações adversas mais comuns (> 30%) foram diarreia, alopecia, neutropenia, náusea, fadiga, vômitos, anemia e trombocitopenia. As RADs graus 3-4 do NCI-CTCAE (versão 3.0) mais comuns (> 2%) foram neutropenia, neutropenia febril, anemia, leucopenia, diarreia, trombocitopenia, vômitos, fadiga, aumento da ALT, hipocalemia e hipersensibilidade.

As reações adversas que resultaram em descontinuação permanente de qualquer componente do tratamento neoadjuvante ocorreram em 7% dos pacientes recebendo **Perjeta®** em combinação com trastuzumabe e docetaxel, após FEC, e em 8% dos pacientes recebendo **Perjeta®** em combinação com trastuzumabe. As reações adversas mais comuns (>2%) que resultaram em uma descontinuação permanente de **Perjeta®** foram disfunção ventricular esquerda, hipersensibilidade e neutropenia. A tabela 10 relata as reações adversas que ocorreram em pacientes que receberam tratamento neoadjuvante com **Perjeta®** para o câncer de mama no estudo TRYPHAENA.

Tabela 10 – Resumo das reações adversas mais comuns ≥ 10% no estudo neoadjuvante em paciente recebendo Perjeta® no estudo TRYPHAENA

Classe de sistema orgânico	Perjeta® + trastuzumabe+ FEC seguido por Perjeta® + trastuzumabe+ docetaxel n=72		Perjeta® + trastuzumabe+ docetaxel após FEC n=75		Perjeta® + TCH n=76	
	Frequência%		Frequência%		Frequência%	
	Todos os graus %	Graus 3 – 4 %	Todos os graus %	Graus 3 – 4 %	Todos os graus %	Graus 3 – 4 %

Distúrbios gerais e condições do local de aplicação						
Fadiga	36	0	36	0	42	4
Inflamação de mucosas	24	0	20	0	17	1
Febre	17	0	9	0	16	0
Astenia	10	0	15	1	13	1
Edema periférico	11	0	4	0	9	0
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo						
Alopecia	49	0	52	0	55	0
Rash (erupções cutâneas)	19	0	11	0	21	1
Síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar	7	0	11	0	8	0
Pele seca	6	0	9	0	11	0
Distúrbios gastrintestinais						
Diarreia	61	4	61	5	72	12
Náusea	53	0	53	3	45	0
Vômito	40	0	36	3	39	5
Dispepsia	25	1	8	0	22	0
Constipação	18	0	23	0	16	0
Estomatite	14	0	17	0	12	0
Distúrbios do sangue e do sistema linfático						
Neutropenia	51	47	47	43	49	46
Leucopenia	22	19	16	12	17	12
Anemia	19	1	9	4	38	17
Neutropenia febril	18	18	9	9	17	17
Trombocitopenia	7	0	1	0	30	12
Distúrbios do sistema imune						
Hipersensibilidade	10	3	1	0	12	3
Distúrbios do sistema nervoso						
Dor de cabeça	22	0	15	0	17	0
Disgeusia	11	0	13	0	21	0
Tontura	8	0	8	1	16	0
Neuropatia periférica	6	0	1	0	11	0
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo						
Mialgia	17	0	11	1	11	0
Artralgia	11	0	12	0	7	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais						
Dispneia	13	0	8	3	11	1
Epistaxe	11	0	11	0	16	1

Tosse	10	0	5	0	12	0
Dor orofaríngeal	8	0	7	0	12	0
Distúrbios do metabolismo e da nutrição						
Redução de apetite	21	0	11	0	21	0
Distúrbios oculares						
Aumento do lacrimejamento	13	0	5	0	8	0
Distúrbios psiquiátricos						
Insônia	11	0	13	0	21	0
Exames complementares de diagnóstico						
Aumento da ALT	7	0	3	0	11	4

FEC=5-fluorouracil, epirubicina, ciclofosfamida / TCH=docetaxel, carboplatina, trastuzumabe

As seguintes reações adversas comuns foram reportadas em < 10% dos pacientes recebendo tratamento neoadjuvante e ocorreram mais frequentemente no grupo de pacientes tratado com Perjeta® no estudo TRYPHAENA: (Ptz= Perjeta®; H= trastuzumabe; D=docetaxel; FEC=fluoracil, epirubicina e ciclofosfamida; TCH = docetaxel, carboplatina e trastuzumabe)

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: distúrbio ungueal (10% no braço Ptz + H + FEC / Ptz + H + D, 6% no braço FEC / Ptz + H + D, e 9% no braço Ptz + TCH), paroníquia (0% no Ptz + H + FEC / Ptz + H + D e de 1% em ambos os braços FEC/ Ptz + H+D e Ptz + TCH), prurido (3% no braço Ptz + H + FEC / Ptz + H + D, 4% no braço FEC / Ptz + H + D, e 4% no braço Ptz + TCH).

Infecções e infestações: infecção do trato respiratório superior (8,3% no braço Ptz + H + FEC / Ptz + H + D, 4,0% no braço FEC / Ptz + H + D, e 2,6% no braço Ptz + TCH), nasofaringite (6,9% no braço Ptz +H + FEC / Ptz + H + D, 6,7% no braço FEC / Ptz + H + D, e 7,9% no braço Ptz + TCH).

Tratamento adjuvante de câncer de mama (APHINITY)

As reações adversas descritas na tabela 11 foram identificadas em 4769 pacientes com câncer de mama inicial HER2-positivo tratados no estudo APHINITY. Pacientes foram randomizados para receber Perjeta® em combinação com trastuzumabe e quimioterapia ou placebo em combinação com trastuzumabe e quimioterapia. As reações adversas que resultaram na descontinuação permanente de qualquer terapia de estudo foram 13% em pacientes no grupo tratado com Perjeta® e 12% em pacientes no grupo tratado com placebo. Reações adversas que resultaram em descontinuação permanente de Perjeta® ou placebo ocorreram em 7% e 6%, respectivamente. As reações adversas mais comuns (>0,5%) que resultaram em descontinuação permanente em qualquer tratamento do estudo foram diminuição da fração de ejeção, neuropatia periférica, diarreia e insuficiência cardíaca.

A tabela 11 evidencia reações adversas que ocorreram em, pelo menos, 10% dos pacientes no grupo tratado com Perjeta®.

Quando Perjeta® foi administrado em combinação com trastuzumabe e quimioterapia, as reações adversas mais comuns (> 30%) foram diarreia, náuseas, alopecia, fadiga, neuropatia periférica e vômitos. As RADs graus 3-4 mais comuns (> 2%) foram neutropenia, neutropenia febril, diarreia, queda na contagem de neutrófilos, queda na contagem de células brancas sanguíneas, anemia, leucopenia, fadiga, náusea e estomatite,

A incidência de diarreia, todos os graus, foi mais alta quando a quimioterapia foi administrada com a terapia alvo (61% no grupo tratado com Perjeta® vs. 34% no grupo tratado com placebo), e mais alta quando administrada com quimioterapia sem antraciclina (85% no grupo tratado com Perjeta® vs. 62% no grupo tratado com placebo) em comparação a terapia com antraciclina (67% no grupo tratado com Perjeta® vs. 41% no grupo tratado com placebo). A incidência de diarreia durante o período que a terapia alvo foi administrada sem quimioterapia foi 18% no grupo tratado com Perjeta® vs. 9% no grupo tratado com placebo. A duração mediana de diarreia de todos os graus foi de 8 dias para o grupo tratado com Perjeta® vs. 6 dias para o grupo tratado com placebo. A duração mediana de diarreia grau 3 foi 20

dias para o grupo tratado com **Perjeta®** vs. 8 dias no grupo tratado com placebo. Mais pacientes precisaram de hospitalização por diarreia como evento adverso grave no grupo tratado com **Perjeta®** (2,4%) do que no grupo tratado com placebo (0,7%).

Tabela 11 – Resumo das RADs que ocorreram em ≥ 10% dos pacientes do grupo tratado com Perjeta® no estudo APHINITY

Classe de sistema orgânico/ Reações adversas	Perjeta® + trastuzumabe + quimioterapia n=2364 Frequência %		Placebo + trastuzumabe + quimioterapia n=2405 Frequência %	
	Todos os graus %	Graus 3 – 4 %	Todos os graus %	Graus 3 – 4 %
Distúrbios gerais e condições do local de aplicação				
Fadiga	49	4	44	3
Inflamação de mucosa	23	2	19	0,7
Astenia	21	1	21	2
Febre	20	0,6	20	0,7
Edema periférico	17	0	20	0,2
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo				
Alopecia	67	<0,1	67	<0,1
Rash (erupção cutânea)	26	0,4	20	0,2
Prurido	14	0,1	9	<0,1
Pele seca	13	0,1	11	<0,1
Distúrbio ungueal	12	0,2	12	0,1
Distúrbios gastrintestinais				
Diarreia	71	10	45	4
Náusea	69	2	65	2
Vômito	32	2	30	2
Constipação	29	0,5	32	0,3
Estomatite	28	2	24	1
Dispepsia	14	0	14	0
Dor abdominal	12	0,5	11	0,6
Dor abdominal superior	10	0,3	9	0,2
Distúrbios do sangue e do sistema linfático				
Anemia	28	7	23	5
Neutropenia	25	16	23	16
Neutropenia febril*	12	12	11	11
Distúrbios do sistema nervoso				
Disgeusia	26	0,1	22	<0,1
Neuropatia periférica	33	1	32	1
Dor de cabeça	22	0,3	23	0,4
Parestesia	12	0,5	10	0,2
Tontura	11	0	11	0,2
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo				
Artralgia	29	0,9	33	1
Mialgia	26	0,9	30	1
Dor nas extremidades	10	0,2	10	0,2
Infecções e infestações				
Nasofaringite	13	<0,1	12	0,1
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais				

Epistaxe	18	<0,1	14	0
Tosse	16	<0,1	15	<0,1
Dispneia	12	0,4	12	0,5
Distúrbios do metabolismo e da nutrição				
Redução do apetite	24	0,8	20	0,4
Distúrbios vasculares				
Rubor	20	0,2	21	0,4
Distúrbios oculares				
Aumento do lacrimejamento	13	0	13	<0,1
Distúrbios psiquiátricos				
Insônia	17	0,3	17	<0,1
Exames complementares de diagnóstico				
Queda na contagem de neutrófilos	14	10	14	10
Lesão, intoxicação e complicações por procedimentos				
Lesão cutânea de radiação	13	0,3	11	0,3

Nesta tabela, “” indica uma reação adversa relatada em associação com um desfecho fatal.

Para as reações adversas que foram reportadas em $\geq 10\%$ dos pacientes com, pelo menos, 5% de diferença entre os grupos tratado com Perjeta® e tratado com placebo, no estudo APHINITY, a separação por quimioterapia informada é: (Ptz= Perjeta®; H= trastuzumabe; AC= antraciclina; TCH= docetaxel, carboplatina e trastuzumabe; pla= placebo).

Distúrbios gastrointestinais: Diarreia (67% no braço Ptz+H+AC; 85% no braço Ptz+TCH; 41% no braço Pla+H+AC; 62% no braço Pla+TCH).

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: Rash (26% no braço Ptz+H+AC, 25% no braço Ptz+TCH, 21% no braço Pla+H+AC, 19% no braço Pla+TCH), Prurido (14% no braço Ptz+H+AC, 15% no braço Ptz+TCH, 9% no braço Pla+H+AC, 9% no braço Pla+TCH).

As seguintes reações adversas clinicamente relevantes foram reportadas em $< 10\%$ dos pacientes no grupo de pacientes tratado com Perjeta® no estudo APHINITY:

Distúrbios do sangue e do sistema linfático: leucopenia (9% no grupo tratado com Perjeta® vs. 9% no grupo tratado com placebo).

Infecções e infestações: infecção do trato superior respiratório (8% no grupo tratado com Perjeta® vs. 7% no grupo tratado com placebo), paroníquia (4% no grupo tratado com Perjeta® vs. 2% no grupo tratado com placebo).

Reações adversas reportadas em pacientes recebendo Perjeta® e trastuzumabe após a descontinuação de quimioterapia.

No estudo APHINITY, durante a fase apenas com a terapia alvo (Perjeta® + trastuzumabe), todas as reações adversas no grupo tratado com Perjeta® ocorreram em $< 10\%$ dos pacientes, com exceção de diarreia (18%), artralgia (15%), lesão cutânea por radioterapia (12%) e rubor (12%).

Tratamento neoadjuvante de câncer de mama (BERENICE)

No estudo BERENICE, quando Perjeta® foi administrado em combinação com trastuzumabe e paclitaxel por quatro ciclos após quatro ciclos de dose densa de doxorubicina e ciclofosfamida (ddAC), as reações adversas mais comuns ($> 30\%$) foram náusea, diarreia, alopecia, fadiga, constipação e dor de cabeça. As RADs graus 3-4 mais comuns ($> 2\%$) foram neutropenia, neutropenia febril, queda na contagem de neutrófilos, queda na contagem de células sanguíneas brancas, anemia, diarreia, neuropatia periférica, aumento de alanina aminotransferase e náusea.

Quando Perjeta® foi administrado em combinação com trastuzumabe e docetaxel por quatro ciclos após quatro ciclos de FEC, as reações adversas mais comuns ($> 30\%$) foram diarreia, náusea, alopecia, astenia, constipação, fadiga, inflamação de mucosas, vômito, mialgia e anemia. As RADs graus 3-4 mais comuns ($> 2\%$) foram neutropenia febril, diarreia, neutropenia, queda na contagem de neutrófilos, estomatite, fadiga, vômito, inflamação de mucosas, sepse neutropênica e anemia.

As reações adversas que resultaram em descontinuação permanente de qualquer componente do tratamento neoadjuvante ocorreram em 14% para os pacientes recebendo **Perjeta**[®] em combinação com trastuzumabe e paclitaxel, após ddAC, e em 8% em pacientes recebendo **Perjeta**[®] em combinação com trastuzumabe após FEC. As reações adversas mais comuns (>1%) que resultaram na descontinuação permanente de qualquer componente do tratamento neoadjuvante foram neuropatia periférica, queda na fração de ejeção, diarreia, neutropenia e reações relacionada à infusão. A tabela 12 relata as reações adversas que ocorreram em pacientes que receberam tratamento neoadjuvante com **Perjeta**[®] para o câncer de mama no estudo BERENICE.

Tabela 12 – Resumo das reações adversas mais comuns ≥ 10% no estudo neoadjuvante em paciente recebendo Perjeta[®] no estudo BERENICE

Classe de sistema orgânico	Perjeta [®] + trastuzumabe + docetaxel após ddAC n=199 Frequência %		Placebo + trastuzumabe + docetaxel após FEC n=198 Frequência %	
	Todos os graus %	Graus 3 – 4 %	Todos os graus %	Graus 3 – 4 %
Distúrbios gerais e condições do local de aplicação				
Fadiga	58	1	38	5
Astenia	19	2	41	0
Inflamação de mucosas	22	1	37	4
Febre	15	0	18	0
Edema periférico	9	0	12,	1
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo				
Alopecia	62	0	59	0
Rash (erupção cutânea)	14	0	11	0
Pele seca	14	0	10	0
Distúrbio ungueal	15	0	2	0
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	6	0	10	0,5
Distúrbios gastrintestinais				
Náusea	71	3	69	2
Diarreia	67	3	69	10
Constipação	35	0,5	38	0,5
Vômito	23	1	35	4
Estomatite	25	0	27	5
Dispepsia	19	0	16	0
Dor abdominal superior	6	0	13	0
Dor abdominal	5	0	10	0
Doença do refluxo gastroesofágico	12	0	2	0
Distúrbios do sangue e do sistema linfático				
Anemia	27	3	30	3
Neutropenia	22	12	16	9
Neutropenia febril	7	7	17	17
Distúrbios do sistema nervoso				
Cefaleia	30	0,5	14	0,5
Disgeusia	20	0	19	0,5
Neuropatia periférica	42	3	26	0,5
Parestesia	15	0,	9	0
Tontura	12	0	8	0
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo				
Mialgia	20	0	33	1
Artralgia	20	0	21	1

Dor nas costas	10	0	9	0
Dor nas extremidades	10	0	8	0
Dor nos ossos	12	0,5	5	0
Infecções e infestações				
Infecções do trato urinário	11	1	2	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais				
Epistaxe	25	0	19	0
Dispneia	15	0,5	15	0,5
Tosse	20	0,5	9	0
Dor orofaríngea	10	0	8	0,5
Distúrbios do metabolismo e da nutrição				
Redução do apetite	20	0	23	0
Distúrbios oculares				
Aumento do lacrimejamento	9	0	18	0
Distúrbios psiquiátricos				
Insônia	19	0	13	0
Distúrbios vasculares				
Rubor	19	0	13	0
Exames complementares de diagnóstico				
Queda na contagem de células sanguíneas brancas	11	4	3	2
Ferimento, envenenamento e complicações processuais				
Reações relacionadas à infusão	16	1	13	1

ddAC = dose densa doxorrubicina, ciclofosfamida, FEC=5-fluorouracil, epirubicina, ciclofosfamida

As seguintes reações adversas foram reportadas em < 10% dos pacientes recebendo tratamento neoadjuvante no estudo BERENICE: (Ptz= Perjeta®; H= trastuzumabe; P=paclitaxel, ddAC=dose densa doxorrubicina e ciclofosfamida, D=docetaxel; FEC=fluoracil, epirubicina e ciclofosfamida)

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: prurido (9% no braço ddAC/Ptz+H+P e 8% no braço FEC/Ptz+H+D), distúrbio ungueal (7% no braço ddAC/Ptz+ H+P e de 10% no braço FEC/Ptz+TH+D).

Infecções e infestações: infecção do trato respiratório superior (7% no braço ddAC/Ptz+ H+P e 2% no braço FEC/Ptz+H+D), nasofaringite (7% no braço ddAC/Ptz+H+P e 9% no FEC/Ptz+H+D), paroníquia (0,5 % no braço ddAC/Ptz+H+P, e 1 % no braço FEC/Ptz+H+D).

Imunogenicidade

Assim como para todas as proteínas terapêuticas, existe o potencial de imunogenicidade. A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. Além disso, a incidência observada de anticorpos (incluindo anticorpos neutralizantes) em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo metodologia de ensaio, manipulação de amostras, momento da coleta de amostras, medicamentos concomitantes e doença subjacente. Por estas razões, a comparação da incidência de anticorpos contra pertuzumabe nos estudos descritos abaixo com a incidência de anticorpos em outros estudos ou em outros produtos pode não ser clara.

Pacientes no estudo pivotal CLEOPATRA foram testados em diversos momentos para a presença de anticorpos anti-Perjeta®. O valor de 3% (133/389) dos pacientes no braço tratado com Perjeta® e 7% (25/372) dos pacientes no braço tratado com placebo tiveram teste positivo para anticorpos anti-Perjeta®. Desses 38 pacientes, nenhum apresentou reações anafiláticas/de hipersensibilidade que fossem claramente relacionadas a anticorpos anti-drogas (ATA). A presença de pertuzumabe no soro do paciente aos níveis esperados, no momento da amostragem ADA, pode interferir na capacidade do presente ensaio para detectar anticorpos antipertuzumabe. Além disso, o ensaio pode estar detectando anticorpos para o trastuzumabe. Como resultado, os dados podem não refletir com precisão a verdadeira incidência de desenvolvimento de anticorpos antipertuzumabe.

No estudo BERENICE, 0,3% (1/383) dos pacientes tratados com Perjeta® testaram positivo para anticorpos anti-Perjeta®. Esse paciente não apresentou reação anafilática ou de hipersensibilidade.

Experiência pós-comercialização

As reações adversas a seguir foram identificadas durante o período de utilização após a aprovação de **Perjeta**[®]. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar de forma confiável sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

- Síndrome de lise tumoral (SLT): foram relatados casos de possível SLT em pacientes tratados com **Perjeta**[®]. Pacientes com carga tumoral significativa (por exemplo, metástases volumosas) podem estar sob maior risco. Pacientes podem apresentar hiperuricemia, hiperfosfatemia e insuficiência renal aguda, que podem representar possível SLT. Profissionais da saúde devem considerar monitoramento adicional e / ou tratamento conforme indicado clinicamente.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há nenhuma experiência com superdose em estudos clínicos humanos. Doses únicas acima de 25 mg/kg (1.727 mg) não foram testadas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Registro: 1.0100.0657

Produzido por: Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha

Importado e registrado por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691 CEP 04730-903 – São Paulo – SP

CNPJ 33.009.945/0001-23

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

CDS 13.0A_Prof



Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/06/2013	0502778/13-1	10463 – Inclusão Inicial Texto Bula – RDC 60/12	24/06/2013	0502778/13-1	10463 – Inclusão Inicial Texto Bula – RDC 60/12	24/06/2013	Não aplicável	VP/VPS	Solução para diluição para infusão. Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único com 14 mL (420 mg/14 mL)
07/05/2014	0350078/14-1	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/05/2014	0350078/14-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/05/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução para diluição para infusão. Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único com 14 mL (420 mg/14 mL)
15/7/2014	563741144	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/7/2014	563741144	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/7/2014	ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	Solução para diluição para infusão. Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único com 14 mL (420 mg/14 mL)
29/10/2014	0973421/14-0	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de	29/10/2014	0973421/14-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração	29/10/2014	Bula Profissional de Saúde REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Solução para diluição para infusão. Embalagem com 1 frasco-

		Texto de Bula – RDC 60/12			de Texto de Bula – RDC 60/12		Bula Paciente QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?		ampola de uso único com 14 mL (420 mg/14 mL)
02/10/2015	0879882/15-6	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/10/2015	0879882/15-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/10/2015	Bula Profissional de Saúde RESULTADOS DE EFICÁCIA POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	Solução para diluição para infusão. Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único com 14 mL (420 mg/14 mL)
16/08/16	2189411/16-6	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/11/13	0926786/13-7	Inclusão de nova indicação terapêutica no País	18/07/16	Bula Profissional de Saúde INDICAÇÕES RESULTADOS DE EFICÁCIA CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POSOLOGIA E MODO DE USAR REAÇÕES ADVERSAS Bula Paciente	VP/VPS	Solução para diluição para infusão. Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único com 14 mL (420 mg/14 mL)

							<p>PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p>		
20/02/2017	0283636/17-0	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/02/2017	0283636/17-0	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/02/2017	<p>Bula Profissional de Saúde ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES POSOLOGIA E MODO DE USAR</p> <p>Bula Paciente O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p>	VP/VPS	Solução para diluição para infusão. Embalagem com 1 frasco- ampola de uso único com 14 mL (420 mg/14 mL)
29/01/2018	0070369/18-9	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/01/2018	0064148/18-1	1913 – PRODUTO BIOLÓGICO – Aditamento	25/01/2018	<p>Bula Profissional de Saúde ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES REAÇÕES ADVERSAS</p> <p>Bula Paciente</p>	VP/VPS	Solução para diluição para infusão. Embalagem com 1 frasco- ampola de uso único com 14

							QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?		mL (420 mg/14 mL)
28/02/2018	0157125/18-7	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/09/2017	1988789/17-2	Inclusão de nova indicação terapêutica no País	26/02/2018	<p>Bula Profissional de Saúde</p> <p>INDICAÇÕES</p> <p>RESULTADOS DE EFICÁCIA</p> <p>CARACTERÍSTICAS</p> <p>FARMACOLÓGICAS</p> <p>ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>INTERAÇÕES</p> <p>MEDICAMENTOSAS</p> <p>POSOLOGIA E MODO DE USAR</p> <p>REAÇÕES ADVERSAS</p> <p>Bula Paciente</p> <p>PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?</p> <p>O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?</p>	VP/VPS	Solução para diluição para infusão. Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único com 14 mL (420 mg/14 mL)

							<p>COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p>		
01/08/2018	0722800/18-7	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/03/2017 e 22/02/2018	0472208/17-6 e 0146328/18-4	Alteração de Posologia Ampliação de Uso	02/07/2018 e 16/07/2018	<p>Bula Profissional de Saúde</p> <p>RESULTADOS DE EFICÁCIA</p> <p>CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</p> <p>ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO</p> <p>REAÇÕES ADVERSAS</p> <p>Bula do paciente</p> <p>O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p>	VP/VPS	<p>Solução para diluição para infusão.</p> <p>Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único com 14 mL (420 mg/14 mL)</p>

							<p>COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p>		
19/10/2018	1012771/18-2	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/10/2018	1012771/18-2	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/10/2018	<p>Bula Profissional de Saúde ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>Bula do paciente O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p>	VP/VPS	Solução para diluição para infusão. Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único com 14 mL (420 mg/14 mL)
31/10/2018	1049232/18-1	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/10/2018	1049232/18-1	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/10/2018	<p>Bula Profissional de Saúde REAÇÕES ADVERSAS</p> <p>Bula do paciente QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p>	VP/VPS	Solução para diluição para infusão. Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único com 14 mL (420 mg/14 mL)
10/01/2019	0026996/19-4	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de	27/04/2018	0350273/18-2	11343- PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de	24/12/2018	<p>Bula Profissional de Saúde POSOLOGIA E MODO DE USAR</p>	VP/VPS	Solução para diluição para infusão.

		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			texto de bula relacionada a dados clínicos.		Bula do paciente COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?		Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único com 14 mL (420 mg/14 mL)
13/09/2019	2163391/19-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/09/2019	2163391/19-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/09/2019	Bula Profissional de Saúde POSOLOGIA E MODO DE USAR Bula Paciente COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	Solução para diluição para infusão. Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único com 14 mL (420 mg/14 mL).
11/01/2021	0131912/21-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/01/2021	0131912/21-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/01/2021	Bula Profissional de Saúde POSOLOGIA E MODO DE USAR REAÇÕES ADVERSAS Bula Paciente O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	Solução para diluição para infusão. Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único com 14 mL (420 mg/14 mL).
01/03/2021	0805785/21-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de	01/03/2021	0805785/21-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de	01/03/2021	Bula Profissional de Saúde ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INFORMAÇÕES LEGAIS	VP/VPS	Solução para diluição para infusão. Embalagem com 1 frasco-ampola de uso

		Texto de Bula – RDC 60/12			Bula – RDC 60/12		Bula Paciente O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? INFORMAÇÕES LEGAIS		único com 14 mL (420 mg/14 mL).
04/03/2021	0856582/21-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/03/2021	0856582/21-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/03/2021	INFORMAÇÕES LEGAIS	VP/VPS	Solução para diluição para infusão. Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único com 14 mL (420 mg/14 mL).
29/04/2022	2632535/22-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/04/2022	2632535/22-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/04/2022	VPS - Dizeres legais VP - Dizeres legais	VP e VPS	Solução para diluição para infusão. Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único com 14 mL (420 mg/14 mL).
12/01/2023	0035411/23-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/01/2023	0035411/23-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/01/2023	VP/VPS Alterações conforme Ofício nº 5092529226	VP/VPS	Solução para diluição para infusão. Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único com 14 mL (420 mg/14 mL).
23/04/2024	0530902/24-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de	23/04/2024	0530902/24-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação	23/04/2024	VPS 2. Resultados de Eficácia	VPS	Solução para diluição para infusão.

		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12				Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único com 14 mL (420 mg/14 mL).
08/12/2025	Não disponível	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/12/2025	Não disponível	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/12/2025	VP - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Dizeres Legais VPS - Advertências e precauções - Dizeres Legais	VP/VPS	Solução para diluição para infusão. Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único com 14 mL (420 mg/14 mL).

*VP = versão de bula do paciente / VPS = versão de bula do profissional da saúde