

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 AO PACIENTE

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

Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações a seguir. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, por favor, informe ao seu médico.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**Câncer de Mama Metastático**

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

Câncer de Mama Inicial

Perjeta® está indicado, em combinação com Herceptin® (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 item 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Perjeta® contém um anticorpo monoclonal recombinante humanizado direcionado contra a proteína HER2 da célula de câncer, fazendo com que ela pare de se multiplicar e se autodestrua. Além disso, **Perjeta®** age na toxicidade celular através de determinados anticorpos do organismo. **Perjeta®** é capaz de inibir sozinho a multiplicação de células tumorais humanas, no entanto, a associação com outros medicamentos, como Herceptin® (trastuzumabe) aumenta bastante essa propriedade.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Medicamentos que bloqueiam a atividade de HER2, incluindo **Perjeta®**, podem reduzir a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, ou seja, podem diminuir a capacidade que o coração tem de bombear sangue para o organismo. A incidência de redução a ponto de provocar sintomas foi maior em pacientes tratados com **Perjeta®**, Herceptin® (trastuzumabe) e quimioterapia em comparação a pacientes tratados com Herceptin® (trastuzumabe) e quimioterapia. Pacientes que receberam radioterapia no tórax ou terapia prévia com antraciclinas tem maior risco para desenvolver

sintomas cardíacos. O seu médico precisará solicitar a avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo antes do início do tratamento e depois a cada três meses aproximadamente, para verificar se você pode receber **Perjeta**[®].

Perjeta[®] está associado a reações relacionadas à infusão e reações de hipersensibilidade (reações alérgicas) ou anafilaxia (alergia grave que pode levar ao choque e à dificuldade de respiração), incluindo eventos com resultados fatais. Por isso, a aplicação deve ser feita em um local onde você possa ficar em observação entre 30 minutos e uma hora.

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 amamentação

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 e lactação. Os estudos em animais demonstraram que ele provocou oligodrâmnio (diminuição do líquido dentro do útero durante a fase de formação dos órgãos) em macacas prenhas, acompanhada de retardo no desenvolvimento dos rins do feto e até óbito do embrião ou feto. 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.

Antes de iniciar o tratamento com **Perjeta**[®], seu médico solicitará exames para verificar ocorrência de gravidez.

Se você engravidar durante o uso de **Perjeta**[®], um acompanhamento médico cuidadoso deve ser realizado quanto à ocorrência de oligodrâmnio (pouco líquido amniótico).

Trabalho de parto e parto

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

Amamentação

Os anticorpos humanos em geral passam para o leite materno. Como **Perjeta**[®] é um anticorpo, existe a possibilidade de que ele passe para o leite materno, e não se sabe quais são os riscos para a criança amamentada com esse leite. Por isso, é preciso optar entre manter o aleitamento ou receber o medicamento.

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

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.

Insuficiência renal

Não foi realizado estudo formal de farmacocinética em pacientes com 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 8 "QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?"). Não foi realizado nenhum estudo sobre os efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Interações medicamentosas

Não foi demonstrada interação entre pertuzumabe (**Perjeta**[®]) e outros medicamentos usados no tratamento do câncer de mama, como trastuzumabe (Herceptin[®]), docetaxel, paclitaxel, gencitabina, erlotinibe, capecitabina ou carboplatina.

Até o momento, não há informações de que **Perjeta**[®] possa causar *doping*. Em caso de dúvidas, consulte o seu médico.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Perjeta[®] em frasco-ampola deve ser conservado sob refrigeração (entre 2 e 8°C) e dentro de sua embalagem original para proteger da luz. **NÃO CONGELE. NÃO AGITE.**

O profissional da saúde saberá como armazenar o medicamento depois de aberto.

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.

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. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Perjeta[®] deve ser utilizado por infusão via intravenosa (ou seja, depois de diluído dentro de uma bolsa de aplicação, deve ser aplicado na veia). O profissional da saúde saberá como preparar o medicamento. A preparação da solução para infusão deverá ser feita por um profissional da saúde, porque é necessário manter técnica asséptica para evitar a contaminação e garantir a esterilidade da solução preparada, uma vez que **Perjeta**[®] não contém conservantes.

Este medicamento é de uso hospitalar e só poderá ser aplicado por profissionais treinados e habilitados. Seu médico conhece os detalhes da administração e poderá fornecer todas as informações necessárias.

Posologia

A dose inicial recomendada de **Perjeta**[®] é de 840 mg (2 frascos), infundida durante 60 minutos. Depois disso, deve ser aplicado a cada 3 semanas, em dose de 420 mg (1 frasco), infundida durante um período entre 30 e 60 minutos.

Herceptin[®] (trastuzumabe), que precisa ser usado junto com **Perjeta**[®], também deve ser aplicado a cada 3 semanas da seguinte forma:

- Infusão intravenosa, com dose inicial de **Herceptin**[®] IV (trastuzumabe), 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 **Herceptin**[®] SC (trastuzumabe), injeção subcutânea 600 mg, a cada 3 semanas, independente do peso corporal do paciente.

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

Quando estiver recebendo esquema com antraciclina, **Perjeta**[®] e Herceptin[®] (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. **Perjeta**[®] pode ser utilizado até que seja constatada progressão do câncer ou até que você apresente toxicidade que não possa ser tratada.

Tratamento de Câncer de Mama Inicial

- Tratamento Neoadjuvante de Câncer de Mama (antes da cirurgia)

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 Herceptin[®] (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 Herceptin[®] (trastuzumabe) e docetaxel.
- Seis ciclos pré-operatórios de **Perjeta**[®] em combinação com docetaxel, Herceptin[®] (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 Herceptin[®] (trastuzumabe).

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

- Tratamento Adjuvante de Câncer de Mama (após a cirurgia)

Perjeta[®] deve ser administrado em combinação com Herceptin[®] (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 esquema completo para câncer de mama inicial, incluindo quimioterapia padrão com taxano e/ou antraciclina. **Perjeta**[®] e Herceptin[®] (trastuzumabe) devem iniciar no Dia 1 do primeiro ciclo contendo taxano.

Modificações de dose

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

Se o docetaxel for descontinuado, o tratamento com **Perjeta**[®] e Herceptin[®] (trastuzumabe) pode ser mantido até a progressão da doença ou toxicidade não tratável quando existem metástases.

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

Para modificações de dose de quimioterápicos é necessário consultar as informações nas bulas dos respectivos produtos.

Instruções especiais de dosagem

Crianças: 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.

Insuficiência hepática: a segurança e a eficácia de **Perjeta**[®] não foram estudadas em pacientes com insuficiência hepática.

Idosos: não é necessário ajuste de dose na população idosa (≥ 65 anos de idade) (vide item 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?).

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Consulte a tabela abaixo para doses atrasadas ou perdidas.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

| Tempo decorrido entre duas infusões sequenciais | Perjeta® | Herceptin® | |
|---|--|---|---|
| | | IV | SC |
| Menor que 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 Herceptin® 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 Herceptin® SC deve ser administrada assim que possível. Não espere até a próxima dose planejada. |
| 6 semanas ou mais | A dose inicial de 840 mg de Perjeta® IV deve ser reaplicada por infusão 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. | A dose inicial de 8mg/kg de Herceptin® IV deve ser reaplicada durante 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. | |

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Experiência em estudos clínicos

Uma vez que os estudos clínicos são conduzidos sob condições muito variáveis, a 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 Metastático

As reações adversas (RADs) descritas na tabela 1 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 Herceptin® (trastuzumabe) e docetaxel ou placebo em combinação com Herceptin® (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 Herceptin® (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 do docetaxel apenas foram edema, fadiga, edema periférico,

neuropatia periférica, neutropenia, distúrbio ungueal e derrame pleural. A Tabela 1 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 Herceptin[®] (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 1 – Resumo das RADs muito comuns (≥ 10%) em pacientes do grupo tratado com Perjeta[®] no estudo CLEOPATRA

| Classe de sistema orgânico | Perjeta [®] + Herceptin [®] (trastuzumabe) + docetaxel n=407 Frequência % | | Placebo + Herceptin [®] (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 (desânimo) | 26 | 2 | 30 | 2 |
| Edema periférico (inchaço nas mãos e pés) | 23 | 0,5 | 30 | 0,8 |
| Febre | 19 | 1 | 18 | 0,5 |
| Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo | | | | |
| Alopecia (queda de cabelo) | 61 | 0 | 60 | 0,3 |
| Rash (erupção cutânea) | 34 | 0,7 | 24 | 0,8 |
| Distúrbio ungueal (alterações nas unhas) | 23 | 1 | 23 | 0,3 |
| Prurido (coceira) | 14 | 0 | 10 | 0 |
| Pele seca | 11 | 0 | 4 | 0 |
| Distúrbios gastrintestinais | | | | |
| Diarreia | 67 | 8 | 46 | 5 |
| Náusea | 42 | 1 | 42 | 0,5 |
| Vômito | 24 | 1 | 24 | 2 |
| Estomatite (inflamação da boca) | 19 | 0,5 | 15 | 0,3 |
| Constipação | 15 | 0 | 25 | 1 |
| Distúrbios do sangue e do sistema linfático | | | | |
| Neutropenia (diminuição na contagem de neutrófilos – tipo de glóbulos brancos -no sangue) | 53 | 49 | 50 | 46 |
| Anemia (diminuição dos glóbulos vermelhos no sangue) | 23 | 2 | 19 | 4 |
| Leucopenia (diminuição na contagem de glóbulos brancos no sangue) | 18 | 12 | 20 | 15 |

| | | | | |
|--|----|-----|----|-----|
| Neutropenia febril* (febre na vigência de diminuição de neutrófilos no sangue) | 14 | 13 | 8 | 7 |
| Distúrbios do sistema nervoso | | | | |
| Neuropatia periférica (lesão de nervo periférico) | 32 | 3 | 34 | 2 |
| Dor de cabeça | 21 | 1 | 17 | 0,5 |
| Disgeusia (alteração do paladar) | 18 | 0 | 16 | 0 |
| Tontura | 13 | 0,5 | 12 | 0 |
| Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo | | | | |
| Mialgia (dor muscular) | 23 | 1 | 24 | 0,8 |
| Artralgia (dor nas articulações) | 15 | 0,2 | 16 | 0,8 |
| Infecções e infestações | | | | |
| Infecções do trato respiratório superior | 17 | 0,7 | 13 | 0 |
| Nasofaringite (resfriado) | 12 | 0 | 13 | 0,3 |
| Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais | | | | |
| Dispneia (dificuldade em respirar) | 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 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 Herceptin® (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 Herceptin® (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 de neoadjuvante de câncer de mama (NEOSPHERE)

No estudo NEOSPHERE, as reações adversas mais comuns observadas com **Perjeta®** em combinação com Herceptin® (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 diarreia. Neste grupo, um doente interrompeu o tratamento neoadjuvante permanentemente, devido a um evento adverso. A Tabela 2 relata as reações adversas que ocorreram em pacientes que receberam tratamento neoadjuvante com **Perjeta®** para o câncer de mama no estudo NEOSPHERE.

Tabela 2 – Resumo das reações adversas muito comuns $\geq 10\%$ no estudo neoadjuvante em paciente recebendo Perjeta® no estudo NEOSPHERE

| Classe de sistema orgânico | Herceptin® (trastuzumabe) + docetaxel n=107 Frequência % | | Perjeta® + Herceptin® (trastuzumabe) + docetaxel n=107 Frequência % | | Perjeta® + Herceptin® (trastuzumabe) n=108 Frequência % | | Perjeta® + docetaxel n=108 Frequência % | |
|---|---|------------------|---|------------------|--|------------------|---|------------------|
| | Todos os graus % | Graus 3 – 4 % | 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 | 27 | 0 | 26 | 0,9 | 12 | 0 | 26 | 1 |
| Inflamação de mucosas | 21 | 0 | 26 | 2 | 3 | 0 | 26 | 0 |
| Astenia (desânimo) | 18 | 0 | 21 | 2 | 3 | 0 | 16 | 2 |
| Febre | 10 | 0 | 17 | 0 | 8 | 0 | 9 | 0 |
| Edema periférico (inchaço nas mãos e pés) | 10 | 0 | 3 | 0 | 0,9 | 0 | 5 | 0 |
| Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo | | | | | | | | |
| Alopecia (queda de cabelo) | 66 | 0 | 65 | 0 | 3 | 0 | 67 | 0 |
| Rash (erupção cutânea) | 21 | 2 | 26 | 0,9 | 11 | 0 | 29 | 1 |
| Distúrbios gastrintestinais | | | | | | | | |
| Diarreia | 34 | 4 | 46 | 6 | 28 | 0 | 54 | 4 |
| Náusea | 36 | 0 | 39 | 0 | 14 | 0 | 36 | 1 |
| Estomatite (inflamação da boca) | 7 | 0 | 18 | 0 | 5 | 0 | 10 | 0 |
| Vômito | 12 | 0 | 13 | 0 | 5 | 0 | 16 | 2 |
| Distúrbios do sangue e do sistema linfático | | | | | | | | |
| Neutropenia (diminuição na contagem de neutrófilos – tipo glóbulos brancos - no sangue) | 64 | 59 | 50 | 45 | 0,9 | 0,9 | 65 | 57 |
| Leucopenia (diminuição na contagem de glóbulos brancos no sangue) | 21 | 11 | 9 | 5 | 0 | 0 | 14 | 9 |
| Distúrbios do sistema nervoso | | | | | | | | |
| Disgeusia (alteração do paladar) | 10 | 0 | 15 | 0 | 5 | 0 | 7 | 0 |
| Dor de cabeça | 11 | 0 | 11 | 0 | 14 | 0 | 13 | 0 |
| Neuropatia sensorial periférica (lesão sensorial de nervo periférico) | 12 | 0,9 | 8 | 0,9 | 2 | 0 | 11 | 0 |

| | | | | | | | | | |
|---|----|---|----|---|---|---|----|---|--|
| Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo | | | | | | | | | |
| Mialgia (dor muscular) | 22 | 0 | 22 | 0 | 9 | 0 | 21 | 0 | |
| Artralgia (dor nas articulações) | 8 | 0 | 10 | 0 | 5 | 0 | 10 | 0 | |
| Distúrbios do metabolismo e da nutrição | | | | | | | | | |
| 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 = Herceptin®[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, 0,9% 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 Herceptin® (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 Herceptin® (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 Herceptin® (trastuzumabe) e docetaxel, após FEC, e em 8% dos pacientes recebendo Perjeta® em combinação com TCH. As reações adversas mais comuns (>2%) que resultaram em uma descontinuação permanente de Perjeta® foram disfunção ventricular esquerda, hipersensibilidade e neutropenia. A tabela 3 relata as reações adversas que ocorreram em pacientes que receberam tratamento neoadjuvante com Perjeta® para o câncer de mama no estudo TRYPHAENA.

Tabela 3 – Resumo das reações adversas mais comuns ≥ 10% no estudo neoadjuvante em paciente recebendo Perjeta® no estudo TRYPHAENA

| Classe de sistema orgânico | Perjeta® + Herceptin® (trastuzumabe)+ FEC | Perjeta® + Herceptin® | Perjeta® + TCH |
|-----------------------------------|--|------------------------------|-----------------------|
|-----------------------------------|--|------------------------------|-----------------------|

| | seguido por Perjeta [®] + Herceptin [®] + docetaxel | | (trastuzumabe)+ docetaxe 1 após FEC | | | |
|---|---|---------------------|--|---------------------|------------------------|---------------------|
| | n=72 | | n=75 | | 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 da mucosa | 24 | 0 | 20 | 0 | 17 | 1 |
| Febre | 17 | 0 | 9 | 0 | 16 | 0 |
| Astenia (desânimo) | 10 | 0 | 15 | 1 | 13 | 1 |
| Edema periférico | 11 | 0 | 4 | 0 | 9 | 0 |
| Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo | | | | | | |
| Alopecia (queda de cabelo) | 49 | 0 | 52 | 0 | 55 | 0 |
| Rash (erupções cutâneas) | 19 | 0 | 11 | 0 | 21 | 1 |
| Síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar (reação de pele em que surgem bolinhas nas palmas das mãos e plantas dos pés) | 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 (dor no estômago) | 14 | 0 | 17 | 0 | 12 | 0 |
| Distúrbios do sangue e do sistema linfático | | | | | | |
| Neutropenia (diminuição na contagem de neutrófilos - um tipo de glóbulo branco no sangue) | 51 | 47 | 47 | 43 | 49 | 46 |
| Leucopenia (diminuição na contagem de glóbulos brancos no sangue) | 22 | 19 | 16 | 12 | 17 | 12 |
| Anemia (diminuição dos glóbulos vermelhos no sangue) | 19 | 1 | 9 | 4 | 38 | 17 |
| Neutropenia febril (febre na vigência de diminuição de neutrófilos no sangue) | 18 | 18 | 9 | 9 | 17 | 17 |
| Trombocitopenia (redução das plaquetas, que auxiliam na coagulação do sangue) | 7 | 0 | 1 | 0 | 30 | 12 |
| Distúrbios do sistema imune | | | | | | |
| Hipersensibilidade (reações | 10 | 3 | 1 | 0 | 12 | 3 |

| | | | | | | |
|---|----|---|----|---|----|---|
| alérgicas) | | | | | | |
| Distúrbios do sistema nervoso | | | | | | |
| Cefaleia (dor de cabeça) | 22 | 0 | 15 | 0 | 17 | 0 |
| Disgeusia (alteração do paladar) | 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 (dor muscular) | 17 | 0 | 11 | 1 | 11 | 0 |
| Artralgia (dor nas articulações) | 11 | 0 | 12 | 0 | 7 | 0 |
| Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais | | | | | | |
| Dispneia (dificuldade em respirar) | 13 | 0 | 8 | 3 | 11 | 1 |
| Epistaxe | 11 | 0 | 11 | 0 | 16 | 1 |
| Tosse | 10 | 0 | 5 | 0 | 12 | 0 |
| Dor orofaríngea (dor na garganta) | 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 (enzima do fígado) | 7 | 0 | 3 | 0 | 11 | 4 |

FEC=5-fluorouracil, epirubicina, ciclofosfamida / TCH=docetaxel, carboplatina, Herceptin[®]

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= Herceptin[®] (trastuzumabe); D=docetaxel; FEC=fluoracil, epirubicina e ciclofosfamida; TCH = docetaxel, carboplatina e Herceptin [trastuzumabe])

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: distúrbio nas unhas (10% no braço Ptz + H + FEC / Ptz + H + D, 7% 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 4 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 Herceptin[®] (trastuzumabe) e quimioterapia ou placebo em combinação com Herceptin[®] (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 4 demonstra reações adversas que ocorreram em, pelo menos, 10% dos pacientes no grupo tratado com **Perjeta**[®].

Quando **Perjeta**[®] foi administrado em combinação com Herceptin[®] (trastuzumabe) e quimioterapia, as reações adversas mais comuns (> 30%) foram diarreia, náuseas, alopecia, fadiga 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 4 – Resumo das reações adversas que ocorreram em ≥ 10% dos pacientes do grupo tratado com Perjeta[®] no estudo APHINITY

| Classe de sistema orgânico/ Reações adversas | Perjeta[®] + Herceptin[®] (trastuzumabe) + quimioterapia n=2364 Frequência % | | Placebo + Herceptin[®] (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 (desânimo) | 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 (queda de cabelo) | 67 | <0,1 | 67 | <0,1 |
| Rash (erupção cutânea) | 26 | 0,4 | 20 | 0,2 |
| Prurido (coceira) | 14 | 0,1 | 9 | <0,1 |
| Pele seca | 13 | 0,1 | 11 | <0,1 |
| Distúrbio ungueal (alteração nas unhas) | 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 (inflamação da boca) | 28 | 2 | 24 | 1 |
| Dispepsia (dor de estômago) | 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 (diminuição dos glóbulos vermelhos no sangue) | 28 | 7 | 23 | 5 |
| Neutropenia (diminuição na contagem de neutrófilos – tipo de glóbulos brancos - no sangue) | 25 | 16 | 23 | 16 |
| Neutropenia febril* (febre na vigência de diminuição de neutrófilos no sangue) | 12 | 12 | 11 | 11 |
| Distúrbios do sistema nervoso | | | | |
| Disgeusia (alteração no paladar) | 26 | 0,1 | 22 | <0,1 |
| Neuropatia periférica (lesão de nervo periférico) | 33 | 1 | 32 | 1 |
| Dor de cabeça | 22 | 0,3 | 23 | 0,4 |
| Parestesia (sensibilidade alterada de uma região do corpo, geralmente com formigamento ou dormência) | 12 | 0,5 | 10 | 0,2 |
| Tontura | 11 | 0 | 11 | 0,2 |
| Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo | | | | |
| Artralgia (dor nas articulações) | 29 | 0,9 | 33 | 1 |
| Mialgia (dor muscular) | 26 | 0,9 | 30 | 1 |
| Dor nas extremidades | 10 | 0,2 | 10 | 0,2 |
| Infecções e infestações | | | | |
| Nasofaringite (resfriado) | 13 | <0,1 | 12 | 0,1 |
| Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais | | | | |
| Epistaxe (sangramento nasal) | 18 | <0,1 | 14 | 0 |
| Tosse | 16 | <0,1 | 15 | <0,1 |
| Dispneia (dificuldade em respirar) | 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= Herceptin[®] [trastuzumabe]; AC= antraciclina; TCH=docetaxel, carboplatina e Herceptin[®] [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 Herceptin® (trastuzumabe) após a descontinuação de quimioterapia.

No estudo APHINITY, durante a fase apenas com a terapia alvo (**Perjeta®** + Herceptin® [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 Herceptin® (trastuzumabe) e paclitaxel por quatro ciclos após quatro ciclos de dose densa de doxorrubicina 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 Herceptin® (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, seps 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 Herceptin® (trastuzumabe) e paclitaxel, após ddAC, e em 8% em pacientes recebendo **Perjeta®** em combinação com Herceptin® (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 5 relata as reações adversas que ocorreram em pacientes que receberam tratamento neoadjuvante com **Perjeta®** para o câncer de mama no estudo BERENICE.

Tabela 5 – Resumo das reações adversas mais comuns ≥ 10% no estudo neoadjuvante em paciente recebendo Perjeta® no estudo BERENICE

| Classe de sistema orgânico | Perjeta® + Herceptin® (trastuzumabe) + docetaxel após ddAC n=199 Frequência % | | Placebo + Herceptin® (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 (desânimo) | 19 | 2 | 41 | 0 |

| | | | | |
|--|----|-----|----|-----|
| Inflamação de mucosas | 22 | 1 | 37 | 4 |
| Febre | 15 | 0 | 18 | 0 |
| Edema periférico (inchaço nas mãos e pés) | 9 | 0 | 12 | 1 |
| Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo | | | | |
| Alopecia (queda de cabelo) | 62 | 0 | 59 | 0 |
| Rash (erupção cutânea) | 14 | 0 | 11 | 0 |
| Pele seca | 14 | 0, | 10 | 0 |
| Distúrbio ungueal (alterações nas unhas) | 15 | 0 | 2 | 0, |
| Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (reação de pele em que surgem bolinhas nas palmas das mãos e plantas dos pés) | 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 (inflamação da boca) | 25 | 0 | 27 | 5 |
| Dispepsia (dor de estômago) | 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 (diminuição dos glóbulos vermelhos no sangue) | 27 | 3 | 30 | 3 |
| Neutropenia (diminuição na contagem de neutrófilos – tipo de glóbulos brancos - no sangue) | 22 | 12 | 16 | 9 |
| Neutropenia febril (febre na vigência de diminuição de neutrófilos no sangue) | 7 | 7 | 17 | 17 |
| Distúrbios do sistema nervoso | | | | |
| Dor de cabeça | 30 | 0,5 | 14 | 0,5 |
| Disgeusia (alteração no paladar) | 20 | 0 | 19 | 0,5 |
| Neuropatia periférica (lesão de nervo periférico) | 42 | 3 | 26 | 0 |
| | | | | |
| Parestesia (sensibilidade alterada de uma região do corpo, geralmente com formigamento ou dormência) | 15 | 0 | 9 | 0 |
| Tontura | 12 | 0 | 8 | 0 |
| Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo | | | | |
| Mialgia (dor muscular) | 20 | 0 | 33 | 1 |
| Artralgia (dor nas articulações) | 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 (sangramento nasal) | 25 | 0 | 19 | 0 |
| Dispneia (dificuldade em respirar) | 15 | 0,5 | 15 | 0,5 |
| Tosse | 20 | 0,5 | 9 | 0 |

| | | | | |
|--|----|---|----|-----|
| Dor orofaríngea (dor na garganta) | 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= Herceptin® (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+H+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 braço 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% (13/389) 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 (ADA). 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 Herceptin® (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 (quantidade elevada de ácido úrico no sangue), hiperfosfatemia (quantidade elevada de fosfato no sangue) 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, informe seu médico ou cirurgião-dentista.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?

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 uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS-1.0100.0657

Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz - CRF-RJ nº 6942

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basileia, Suíça
por: Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha
Embalado por: F. Hoffmann-La Roche Ltd, Kaiseraugst, Suíça ou
Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha

Registrado, importado e distribuído no Brasil por **Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.**

Est. dos Bandeirantes, 2020 CEP 22775-109 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ 33.009.945/0023-39

Serviço Gratuito de Informações - 0800 7720 289

www.roche.com.br

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
USO RESTRITO A HOSPITAIS**

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 01/03/2021.

CDS 12.0A_Pac



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 PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 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) |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|--|------------|--------------|---|-----------------|---|--------|---|
| | | | | | | | <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 7 | <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 8 | <p>Bula Profissional de Saúde ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES REAÇÕES ADVERSAS</p> <p>Bula 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) |
| 28/02/2018 | 0157125/18-7 | 10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de | 15/09/2017 | 1988789/17-2 | Inclusão de nova indicação terapêutica no País | 26/02/2018 8 | <p>Bula Profissional de Saúde INDICAÇÕES RESULTADOS DE EFICÁCIA</p> | VP/VPS | Solução para diluição para infusão. Embalagem com 1 frasco- |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|--|-------------------------|-----------------------------|--|-------------------------|--|--------|--|
| | | Texto de Bula - RDC 60/12 | | | | | <p>CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POSOLOGIA E MODO DE USAR REAÇÕES ADVERSAS</p> <p>Bula Paciente 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> <p>COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> | | ampola de uso único com 14 mL (420 mg/14 mL) |
| 01/08/2018 | 0722800/18-7 | 10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - | 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 | Bula Profissional de Saúde RESULTADOS DE EFICÁCIA | VP/VPS | Solução para diluição para infusão. Embalagem com 1 frasco-ampola de uso |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|--|------------|--------------|--|------------|---|--------|---|
| | | RDC 60/12 | | | | | <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> <p>COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> | | único com 14 mL (420 mg/14 mL) |
| 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</p> <p>ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>Bula do paciente</p> <p>O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR</p> | VP/VPS | Solução para diluição para infusão. Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único com 14 mL (420 mg/14 mL) |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|---|------------|--------------|--|------------|--|--------|---|
| | | | | | | | ESTE MEDICAMENTO? | | 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 | Bula Profissional de Saúde REAÇÕES ADVERSAS Bula do paciente QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? | 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 Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | 27/04/2018 | 0350273/18-2 | 11343- PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de texto de bula relacionada a dados clínicos. | 24/12/2018 | Bula Profissional de Saúde POSOLOGIA E MODO DE USAR Bula do paciente COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER 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) |
| 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 | 11/01/2021 | 0131912/21-4 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação | 11/01/2021 | Bula Profissional de Saúde POSOLOGIA E MODO DE USAR | VP/VPS | Solução para diluição para infusão. Embalagem |

| | | | | | | | | | |
|------------|----------------|---|------------|----------------|---|------------|--|--------|--|
| | | Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | | | de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | | REAÇÕES ADVERSAS Bula Paciente O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? | | 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 Texto de Bula – RDC 60/12 | 01/03/2021 | 0805785/21-1 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 01/03/2021 | Bula Profissional de Saúde ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INFORMAÇÕES LEGAIS Bula Paciente O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? INFORMAÇÕES LEGAIS | VP/VPS | Solução para diluição para infusão. Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único com 14 mL (420 mg/14 mL). |
| 03/03/2021 | Não disponível | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 03/03/2021 | Não disponível | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 03/03/2021 | INFORMAÇÕES LEGAIS | VP/VPS | Solução para diluição para infusão. Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único com 14 mL (420 mg/14 mL). |

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