

Perjeta HER

(pertuzumabe + trastuzumabe)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Solução para diluição para infusão

420 mg/14 mL

+

Pó liofilizado para solução injetável

440 mg

Apresentação

Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único de **Perjeta® (pertuzumabe)** com 14 mL de solução para diluição para infusão contendo 420 mg de pertuzumabe e 1 frasco-ampola multidose de **Herceptin® (trastuzumabe)** com 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução injetável para infusão, acompanhado de 1 frasco-ampola com 20 mL de solução de reconstituição (água bacteriostática para injeção).

VIA INTRAVENOSA**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO****Perjeta® (pertuzumabe)**

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

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

Herceptin® (trastuzumabe)

Princípio ativo: Cada frasco-ampola multidose contém 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução injetável para infusão. O concentrado de **Herceptin®** 440 mg reconstituído contém 21 mg/mL de trastuzumabe.

Excipientes: Frasco-ampola de **Herceptin®**: cloridrato de histidina, histidina, trealose di-hidratada e polissorbato 20.

Frasco-ampola de solução para reconstituição: água bacteriostática para injeção (solução estéril aquosa com 1,1% de álcool benzílico).

INDICAÇÕES**Câncer de Mama Metastático**

Perjeta HER (pertuzumabe + trastuzumabe) está indicado como terapia combinada, em conjunto com docetaxel, a 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 HER (pertuzumabe + trastuzumabe) está indicado, em combinação com 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 “Posologia”).

CONTRAINDICAÇÕES

Perjeta HER é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a pertuzumabe, trastuzumabe ou a qualquer outro excipiente da fórmula.

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 indicados) no prontuário médico do paciente.

Disfunção ventricular esquerda

Reduções na FEVE (fração de ejeção ventricular esquerda) foram reportadas com drogas que bloqueiam atividade HER2, incluindo **Perjeta®** e **Herceptin®**. Recomenda-se a avaliação da FEVE antes da introdução e a intervalos regulares durante o tratamento com **Perjeta®** e **Herceptin®** 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 **Herceptin®**.

Reações relacionadas à infusão (RRI) e reações de hipersensibilidade/anafilaxia

Se ocorrer reação significativa associada à infusão, a velocidade de infusão deve ser diminuída ou até 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.

Informações detalhadas sobre advertências e precauções encontram-se descritas nas respectivas bulas de Perjeta® e Herceptin®.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não houve evidência de interação farmacocinética entre pertuzumabe e trastuzumabe e qualquer agente antineoplásico administrado concomitantemente em estudos clínicos.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Os frascos-ampola de **Perjeta®** e **Herceptin®** devem ser conservados sob refrigeração (entre 2 e 8°C).

Manter os frascos dentro de suas embalagens originais para proteger da luz.

NÃO CONGELE. NÃO AGITE.

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

Após preparo, a solução diluída de Perjeta® deve ser utilizada imediatamente.

Após preparo, Herceptin® deve ser utilizado conforme as instruções dos cuidados de conservação da solução reconstituída e da solução para infusão com o produto reconstituído, conforme descrito na bula de Herceptin®.

POSOLOGIA

A substituição por qualquer outro medicamento biológico exige o consentimento do médico prescritor.

A dose inicial recomendada de **Perjeta®** é de 840 mg administrada por infusão via 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.

A dose inicial recomendada de **Herceptin®** é de 8 mg/kg de peso corpóreo, administrada por infusão via intravenosa com duração de, aproximadamente, 90 minutos seguida, a partir de então, a cada três semanas por uma dose de 6 mg/kg de peso corpóreo. Caso a dose anterior tenha sido bem tolerada, a dose pode ser administrada por uma infusão de 30 minutos.

Perjeta®, Herceptin® e taxano devem ser administrados sequencialmente. **Perjeta®** e **Herceptin®** podem ser administrados em qualquer ordem. Taxano deve ser administrado depois de **Perjeta®** e **Herceptin®**. 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 **Herceptin®** ou taxano.

Em pacientes recebendo esquema com antraciclinas, **Perjeta®** e **Herceptin®** 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 para o tratamento neoadjuvante de câncer de mama:

- Quatro ciclos pré-operatórios com **Perjeta®**, em combinação com **Herceptin®** e docetaxel, seguidos por três ciclos pós-operatórios de fluoracil, epirubicina e ciclofosfamida (FEC);
- Três ou quatro ciclos pré-operatórios de fluoracil, epirubicina e ciclofosfamida (FEC) somente, seguidos por três ou quatro ciclos pré-operatórios de **Perjeta®**, em combinação com **Herceptin®** e docetaxel;

- Seis ciclos pré-operatórios de **Perjeta**[®] em combinação com docetaxel, **Herceptin**[®] e carboplatina (aumento da dose de docetaxel acima de 75 mg/m² não é recomendado);
- 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**[®] até completar 1 ano de tratamento (até 18 ciclos), vide bula de **Herceptin**[®].

- Tratamento Adjuvante de Câncer de Mama

Perjeta[®] deve ser administrado em combinação com **Herceptin**[®] 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 **Herceptin**[®] devem iniciar no Dia 1 do primeiro ciclo contendo taxano.

Informações detalhadas sobre posologia encontram-se descritas nas respectivas bulas de Perjeta[®] e Herceptin[®].

REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais comuns (> 30%) observadas com **Perjeta**[®] em combinação com **Herceptin**[®] e docetaxel foram alopecia, neutropenia, diarreia, náusea, vômito, fadiga, *rash*, neuropatia periférica, anemia, trombocitopenia, constipação, dor de cabeça, astenia, inflamação das mucosas e mialgia. As reações adversas mais graves que aconteceram em mais de 2% dos casos foram neutropenia, neutropenia febril, leucopenia, diarreia, neuropatia periférica, anemia, astenia, fadiga, dispneia, náusea, vômito, disfunção ventricular esquerda, dispneia, aumento da ALT, hipocalcemia, hipersensibilidade, trombocitopenia, queda na contagem de neutrófilos, queda na contagem de células sanguíneas brancas, estomatite, inflamação de mucosas e sepse neutropênica.

Informações detalhadas sobre reações adversas encontram-se descritas nas respectivas bulas de Perjeta[®] e Herceptin[®].

MS – 1.0100.0658

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

Os locais de fabricação e informações detalhadas sobre Perjeta[®] e Herceptin[®] encontram-se em suas respectivas bulas.



Serviço Gratuito de Informações - 0800 7720 289

www.roche.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

V.009

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
11/12/2017 (Perjeta HER V.003)	2273606/17-9	10463 - Inclusão Inicial Texto Bula - RDC 60/12	28/02/2014	0163487/14-9	1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	18/07/2016	Não aplicável	VP/VPS	Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único de Perjeta® (pertuzumabe) com 14 mL de solução para diluição para infusão contendo 420 mg de pertuzumabe e 1 frasco-ampola multidoso de Herceptin® (trastuzumabe) com 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução injetável para infusão, acompanhado de 1 frasco-ampola com 20 mL de solução de reconstituição (água bacteriostática para injeção).
11/01/2018 (Perjeta HER V.003)	0026881/18-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	05/01/2018 (Herceptin® CDS 18.0)	0009756/18-0 (Herceptin® CDS 18.0)	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 (Herceptin®	05/01/2018 (Herceptin® CDS 18.0)	Não aplicável	VP/VPS	Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único de Perjeta® (pertuzumabe) com 14 mL de solução para diluição para infusão contendo 420 mg de pertuzumabe e 1 frasco-ampola

					CDS 18.0)				multidose de Herceptin® (trastuzumabe) com 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução injetável para infusão, acompanhado de 1 frasco-ampola com 20 mL de solução de reconstituição (água bacteriostática para injeção).
01/03/2018 (Perjeta HER V.003)	0164636/18-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/01/2018 (Perjeta® CDS 7.0C)	0064148/18- 1 (Perjeta® CDS 7.0C)	1913 - PRODUTO BIOLÓGICO – Aditamento (Perjeta® CDS 7.0C)	25/01/2018 (Perjeta® CDS 7.0C)	Não aplicável	VP/VPS	Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único de Perjeta® (pertuzumabe) com 14 mL de solução para diluição para infusão contendo 420 mg de pertuzumabe e 1 frasco-ampola multidose de Herceptin® (trastuzumabe) com 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução injetável para infusão, acompanhado de 1 frasco-ampola com 20 mL de solução de reconstituição (água bacteriostática para injeção).
05/03/2018 (Perjeta HER V.007)	0169418/18-9	10456- PRODUTO BIOLÓGICO -	01/11/2017	2172251/17- 0	1615 - PRODUTO BIOLÓGICO	05/03/2018	Não aplicável	VP/VPS	Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único de Perjeta®

		Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12			- Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País				(pertuzumabe) com 14 mL de solução para diluição para infusão contendo 420 mg de pertuzumabe e 1 frasco-ampola multidose de Herceptin® (trastuzumabe) com 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução injetável para infusão, acompanhado de 1 frasco-ampola com 20 mL de solução de reconstituição (água bacteriostática para injeção).
17/09/2018 (Perjeta HER V.009)	0903633/18-4	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	20/04/2017 23/02/2018	0696764/17-7 0150029/18-5	1532 PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia 1692 PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso	20/08/2018 20/08/2018	Não aplicável	VP/VPS	Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único de Perjeta® (pertuzumabe) com 14 mL de solução para diluição para infusão contendo 420 mg de pertuzumabe e 1 frasco-ampola multidose de Herceptin® (trastuzumabe) com 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução injetável para infusão, acompanhado de 1 frasco-ampola com 20 mL de solução de

									reconstituição (água bacteriostática para injeção).
20/09/2018 (Perjeta HER V.009)	0917266/18-1	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	0916824/18-9 (Herceptin® CDS 18.0B)	20/09/2018 (Herceptin® CDS 18.0B)	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 (Herceptin® CDS 18.0B)	20/09/2018 (Herceptin® CDS 18.0B)	Não aplicável	VP/VPS	Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único de Perjeta® (pertuzumabe) com 14 mL de solução para diluição para infusão contendo 420 mg de pertuzumabe e 1 frasco-ampola multidose de Herceptin® (trastuzumabe) com 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução injetável para infusão, acompanhado de 1 frasco-ampola com 20 mL de solução de reconstituição (água bacteriostática para injeção).
19/10/2018 (Perjeta HER V.009)	1013632/18-1	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	1012771/18-2 (Perjeta® CDS 10.0)	19/10/2018 (Perjeta® CDS 10.0)	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 (Perjeta® CDS 10.0)	19/10/2018 (Perjeta® CDS 10.0)	Não aplicável	VP/VPS	Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único de Perjeta® (pertuzumabe) com 14 mL de solução para diluição para infusão contendo 420 mg de pertuzumabe e 1 frasco-ampola multidose de Herceptin® (trastuzumabe) com 440 mg de pó liofilizado de

									trastuzumabe para solução injetável para infusão, acompanhado de 1 frasco-ampola com 20 mL de solução de reconstituição (água bacteriostática para injeção).
31/10/2018 (Perjeta HER V.009)	Não disponível	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	1049232/18-1 (Perjeta® CDS 10.0A)	1049232/18- 1 (Perjeta® CDS 10.0A)	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 (Perjeta® CDS 10.0A)	1049232/18-1 (Perjeta® CDS 10.0A)	Não aplicável	VP/VPS	Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único de Perjeta® (pertuzumabe) com 14 mL de solução para diluição para infusão contendo 420 mg de pertuzumabe e 1 frasco-ampola multidose de Herceptin® (trastuzumabe) com 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução injetável para infusão, acompanhado de 1 frasco-ampola com 20 mL de solução de reconstituição (água bacteriostática para injeção).

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

Perjeta[®]

(pertuzumabe)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Solução para diluição para infusão

420 mg/14 mL

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 Herceptin® (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 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 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 Herceptin® (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 Herceptin® (trastuzumabe) e docetaxel ou **Perjeta®** mais Herceptin® (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 Herceptin® (trastuzumabe) foram administrados por via intravenosa (IV) conforme descrito no item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”. Os pacientes foram tratados com **Perjeta®** e Herceptin® (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 estrogênio (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 + Herceptin® (trastuzumabe) + docetaxel n=406	Perjeta® + Herceptin® (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]		

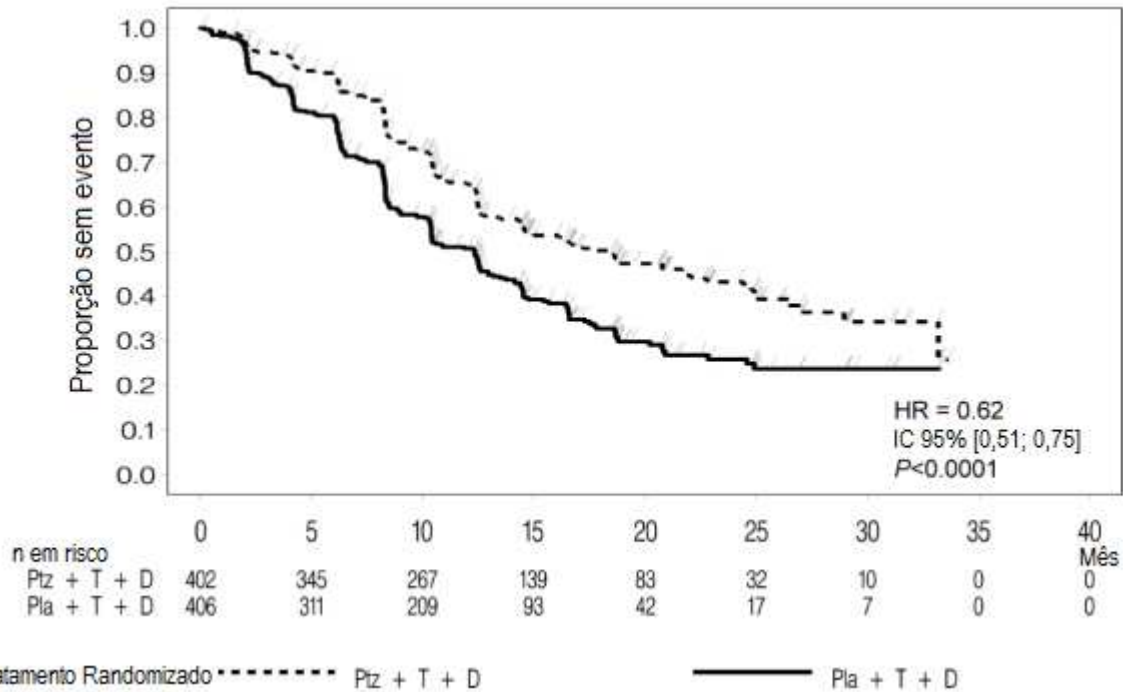
* Análise final de sobrevida global, data de corte 11 de fevereiro de 2014.

** 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.

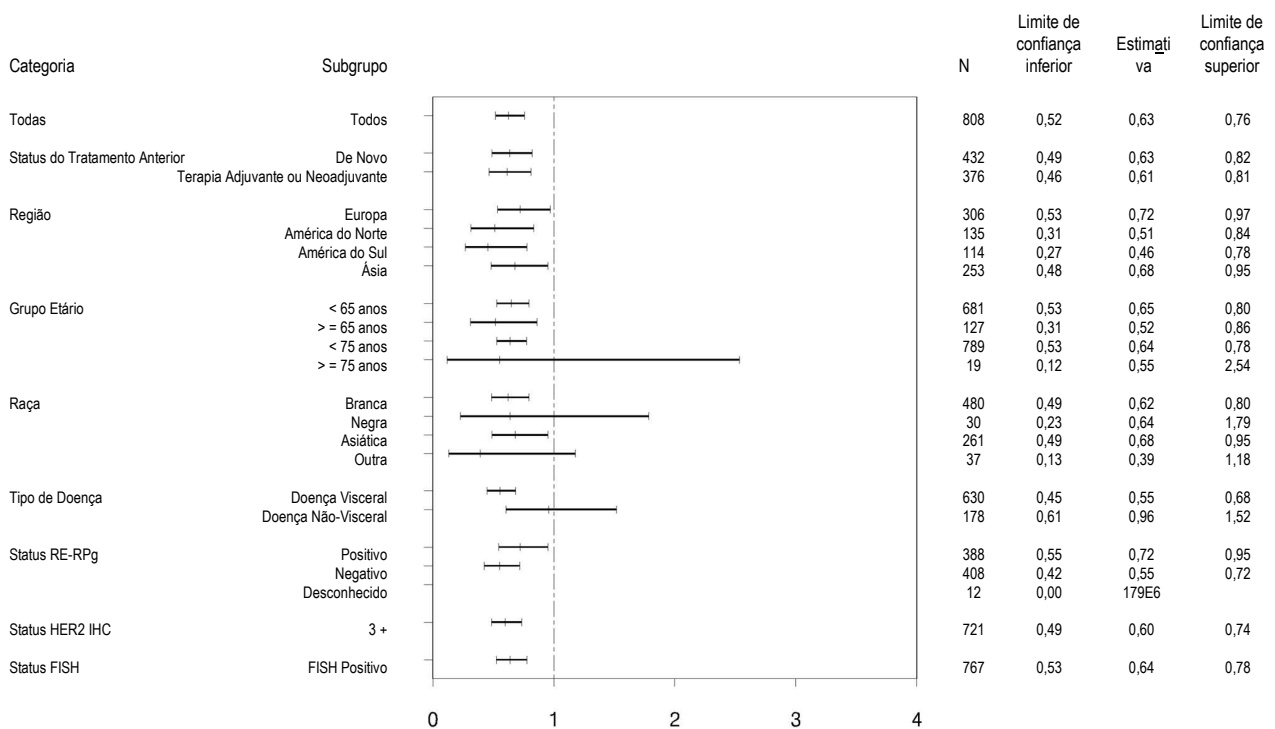
Taxa de resposta objetiva e duração de resposta são baseadas em avaliações tumorais avaliadas por CRI.

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



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

Figura 2 SLP avaliada pelo CRI por subgrupo de pacientes

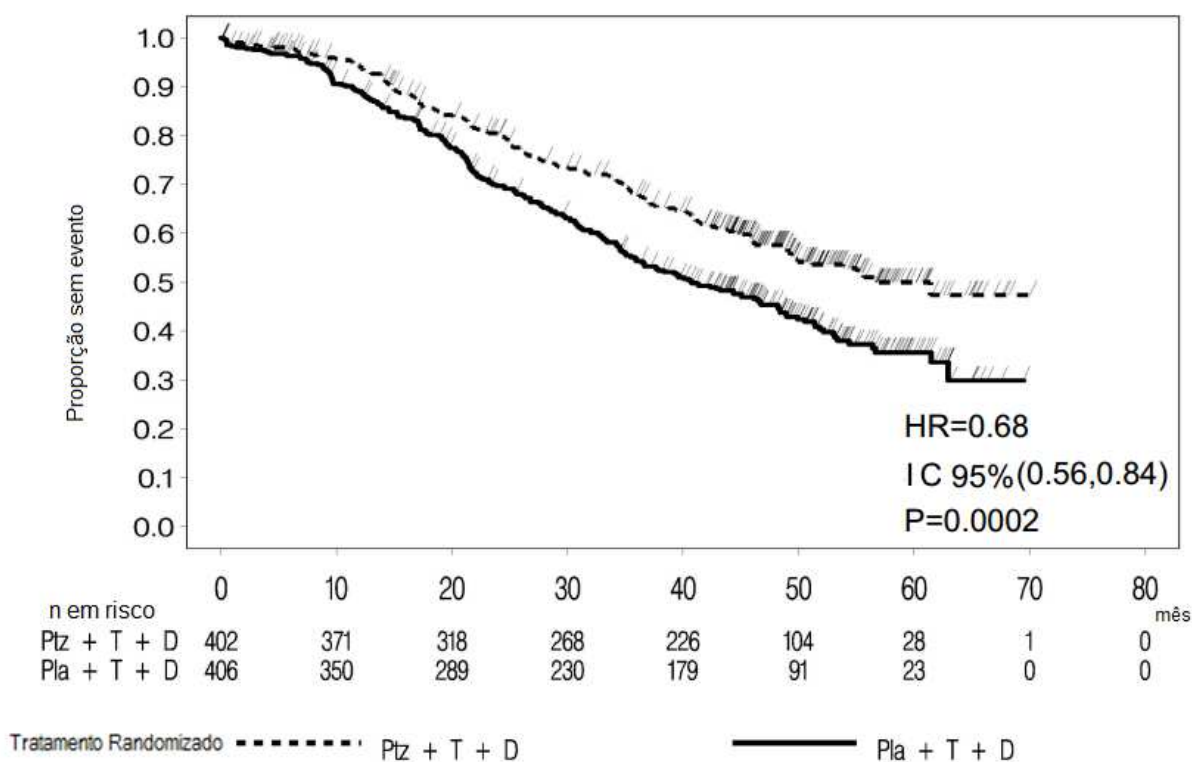


Na análise primária de eficácia, uma análise interina de SG demonstrou uma forte tendência sugestiva de um benefício de sobrevida favorável ao braço tratado com **Perjeta**[®].

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 (Herceptin[®]); 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 Herceptin[®] (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 Herceptin[®] (trastuzumabe) e docetaxel apenas (HR = 0,78, IC 95% = 0,65; 0,94).

BO17929²

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 Herceptin[®] (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 Herceptin[®] (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 Herceptin[®] (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 Herceptin[®] (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 Herceptin[®] (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[®] + Herceptin[®] (trastuzumabe) (n=66)	Coorte 3 (Perjeta[®] apenas) (n=29)	Coorte 3 (Perjeta[®] + Herceptin[®] (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 > 2 cm em diâmetro), elegíveis para terapia neoadjuvante. Pacientes com metastases, 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: Herceptin[®] (trastuzumabe) mais docetaxel, **Perjeta[®]** mais Herceptin[®] (trastuzumabe) e docetaxel, **Perjeta[®]** mais Herceptin[®] (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 estrogênio (RE) ou de progesterona (RP).

Perjeta[®] e Herceptin (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 Herceptin[®] (trastuzumabe) administrado via intravenosa a cada três semanas até completar um ano de terapia. Os pacientes no braço **Perjeta[®]** mais Herceptin[®] (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 Herceptin[®] (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 Herceptin[®] (trastuzumabe) e docetaxel em comparação com pacientes recebendo Herceptin[®] (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 Herceptin[®] (trastuzumabe), quimioterapia ou radioterapia. Pacientes com metastases, 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 Herceptin[®] (trastuzumabe), três ciclos de FEC isoladamente seguidos por três ciclos de docetaxel e Herceptin[®] (trastuzumabe) em combinação com **Perjeta[®]** ou seis ciclos de TCH (docetaxel, carboplatina e **Herceptin[®]** [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 Herceptin (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 Herceptin® (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/isN0 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
ypTON0 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: Herceptin® (trastuzumabe); D: docetaxel; Ptz: Perjeta®; FEC: 5-fluorouracil, epirrubicina, 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 Herceptin[®] (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 antraciclinas, 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 Herceptin[®] (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 receberam 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® + Herceptin® (trastuzumabe) + quimioterapia N=2400	Placebo + Herceptin® (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>

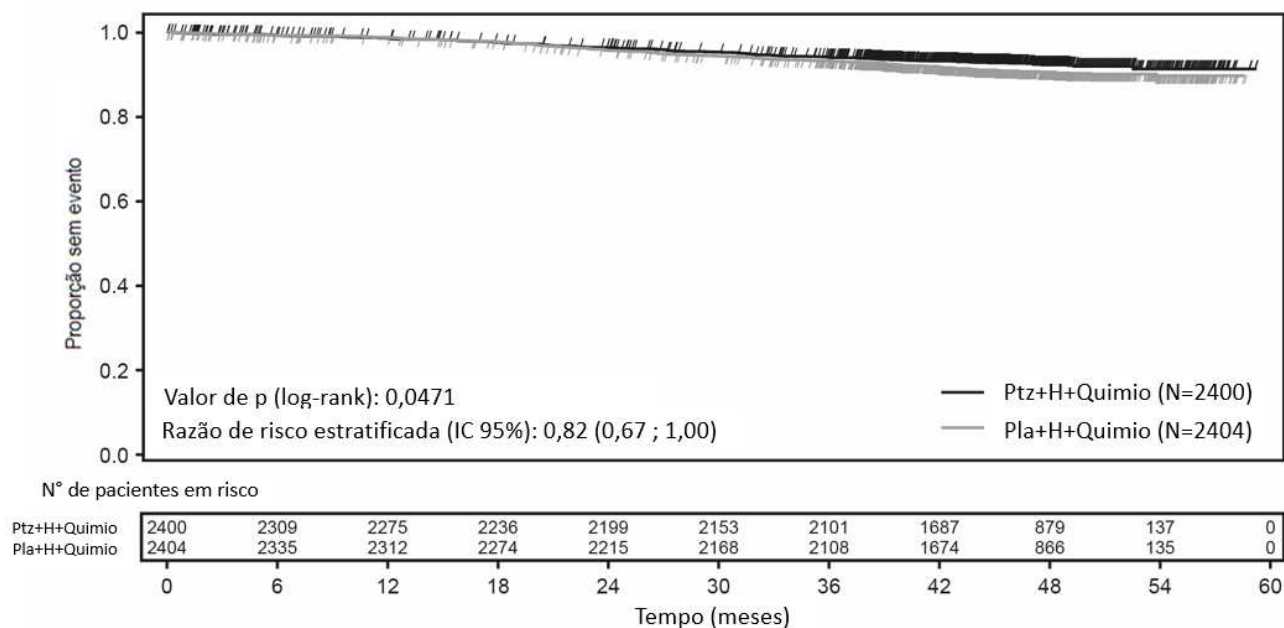
HR: razão de risco, IC: Intervalo de confiança

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)



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

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® + Herceptin® (trastuzumabe) + quimioterapia	Placebo + Herceptin® (trastuzumabe) + quimioterapia	Perjeta® + Herceptin® (trastuzumabe) + quimioterapia	Placebo + Herceptin® (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 Herceptin[®] (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 Herceptin[®] (trastuzumabe) e paclitaxel.

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

Perjeta[®] e Herceptin[®] (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 Herceptin[®] (trastuzumabe) a cada três semanas durante Ciclos 5-8 (partindo do início de paclitaxel, quatro ciclos de **Perjeta**[®] e Herceptin[®] [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 Herceptin[®] (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). Resultados clínicos e de segurança em longo prazo serão avaliados (sobrevida livre de doença invasiva [iSLD], sobrevida livre de eventos [SLE] e SG ainda não disponíveis).

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 (APHINTY): 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 fosfoinositide-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 Herceptin[®] (trastuzumabe) aumentou significativamente a atividade antitumoral em modelos de xenoinxerto 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 xenoinxerto 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 oligodrâmnio 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**[®], Herceptin[®] (trastuzumabe) e docetaxel apresentam maior risco de desenvolver neutropenia febril em comparação com pacientes tratados com placebo, Herceptin[®] (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 Herceptin[®] (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 Herceptin[®] (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 Herceptin[®] (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 Herceptin[®] (trastuzumabe) e docetaxel. Uma incidência aumentada de quedas da FEVE foi observada em pacientes tratados com **Perjeta**[®] em combinação com Herceptin[®] (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 Herceptin[®] (trastuzumabe) e docetaxel, em comparação a 8% dos doentes tratados em neoadjuvância com **Perjeta**[®] em combinação com Herceptin[®] (trastuzumabe) e docetaxel. Disfunção ventricular esquerda ocorreu em 0,9% dos pacientes tratados em neoadjuvância com Herceptin[®] (trastuzumabe) e docetaxel em comparação a 3% dos pacientes tratados em neoadjuvância com **Perjeta**[®] em combinação com Herceptin[®] (trastuzumabe) e docetaxel. Disfunção ventricular esquerda sintomática (DVES) ocorreu em 0,9% dos doentes tratados em neoadjuvância com **Perjeta**[®] em combinação com Herceptin[®] (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 Herceptin[®] (trastuzumabe) e FEC seguido por **Perjeta**[®] mais Herceptin[®] (trastuzumabe) e docetaxel, 16% dos pacientes tratados com **Perjeta**[®] mais Herceptin[®] (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 Herceptin[®] (trastuzumabe) e FEC, seguidos de **Perjeta**[®] em combinação com Herceptin[®] (trastuzumabe) e docetaxel, 4% dos pacientes tratados com **Perjeta**[®] em combinação com Herceptin[®] (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 Herceptin[®] (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 Herceptin[®] (trastuzumabe) e FEC seguido por **Perjeta**[®] mais Herceptin[®] (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 Herceptin[®] (trastuzumabe) e paclitaxel após ddAC e em 2% dos pacientes tratados com **Perjeta**[®] mais Herceptin[®] (trastuzumabe) e docetaxel após FEC. Diminuição da fração de ejeção (DVE assintomática) ocorreu em 7% dos pacientes tratados com **Perjeta**[®] em combinação com Herceptin[®] (trastuzumabe) e paclitaxel após ddAC e 4% no grupo de pacientes tratados com **Perjeta**[®] em combinação com Herceptin[®] (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 Herceptin[®] (trastuzumabe) e paclitaxel após ddAC e em nenhum dos pacientes tratados com **Perjeta**[®] em combinação com Herceptin[®] (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 Herceptin[®] (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 mg/m² 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 Herceptin[®] (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 Herceptin[®] [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 trastuzumabe 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 oligoidrânio, 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 oligoidrâmnio.

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 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 hipomagnesemia (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

Não foi realizado nenhum estudo sobre os efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

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.

A substituição por qualquer outro medicamento biológico exige o consentimento do médico prescritor.

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 ser misturado e diluído em 250 mL de cloreto de sódio 0,9% em bolsas para infusão de PVC ou de poliolefina não PVC. 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 polivinilcloro (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 para Herceptin[®] (trastuzumabe) é seguir um esquema a cada 3 semanas, administrado em infusão IV, com dose inicial de 8 mg/kg seguida, a cada 3 semanas a partir de então, por uma dose de 6 mg/kg.

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 Herceptin[®] (trastuzumabe) ou taxano (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Em pacientes recebendo esquema com antraciclinas, **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. 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 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

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 regime 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 (vide item “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA”).

Doses atrasadas ou perdidas

Se o tempo decorrido entre duas infusões sequenciais for menor que 6 semanas, a dose de 420 mg de **Perjeta**[®] deve ser administrada assim que possível. Não espere até a próxima dose planejada. Se o intervalo entre duas infusões sequenciais for de 6 semanas ou mais, a dose inicial de 840 mg de **Perjeta**[®] deve ser reaplicada por 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.

Modificações de dose

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

Se docetaxel for descontinuado, o tratamento com **Perjeta**[®] e Herceptin[®] (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 Herceptin[®] (trastuzumabe) (vide bula de Herceptin[®] (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 6. As recomendações para modificação de dose devido a disfunção da FEVE também estão indicadas na Tabela 6 (vide item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Tabela 6: Doses recomendadas para disfunção ventricular esquerda

	FEVE pré-tratamento:	Monitorar FEVE a cada:	Suspender Perjeta[®] e Herceptin[®] (trastuzumabe) por pelo menos 3 semanas devido à diminuição da FEVE para:		Retomar Perjeta[®] e Herceptin[®] (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	> 45%	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%	< 10 pontos percentuais abaixo do valor pré-tratamento

*Para pacientes recebendo quimioterapia com antraciclina, é necessário que a FEVE esteja ≥ 50% após o término da antraciclina, antes de iniciar **Perjeta**[®] e Herceptin[®] (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 7 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 apenas do docetaxel foram edema, fadiga, edema periférico, neuropatia periférica, neutropenia, distúrbio ungueal e derrame pleural. A Tabela 7 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 7 – Resumo das RADs mais comuns ($\geq 10\%$) 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	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 gastrintestinais				
Diarreia	67	8	46	5
Nausea	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				
Insonia	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 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 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 8 relata as reações adversas que ocorreram em pacientes que receberam tratamento neoadjuvante com **Perjeta**[®] para o câncer de mama no estudo NEOSPHERE.

Tabela 8 – Resumo das reações adversas mais comuns ≥ 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	18	0	21	2	3	0	16	2
Febre	10	0	17	0	8	0	9	0
Edema periférico	10	0	3	0	0,9	0	5	0
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo								
Alopecia	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
Nausea	36	0	39	0	14	0	36	1
Estomatite	7	0	18	0,0	5	0	10	0
Vômito	12	0	13	0	5	0	16	2
Distúrbios do sangue e do sistema linfático								
Neutropenia	64	59	50	45	0,9	0,9	65	57
Leucopenia	21	11	9	5	0	0	14	9
Distúrbios do sistema nervoso								
Disgeusia	10	0	15	0	5	0	7	0

Dor de cabeça	11	0	11	0	14	0	13	0
Neuropatia sensorial periférica	12	0,9	8	0,9	2	0	11	0
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo								
Mialgia	22	0	22	0	9	0	21	0
Artralgia	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								
Insonia	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 + He 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 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 Herceptin® (trastuzumabe). As reações adversas mais comuns (>2%) que resultaram em uma descontinuação permanente de **Perjeta®** foram disfunção ventricular esquerda, hipersensibilidade e neutropenia. A tabela 9 relata as reações adversas que ocorreram em pacientes que receberam tratamento neoadjuvante com **Perjeta®** para o câncer de mama no estudo TRYPHAENA.

Tabela 9 – Resumo das reações adversas mais comuns $\geq 10\%$ no estudo neoadjuvante em paciente recebendo Perjeta® no estudo TRYPHAENA

Classe de sistema orgânico	Perjeta® + Herceptin® (trastuzumabe)+ FEC seguido por Perjeta® + Herceptin® (trastuzumabe)+ docetaxel n=72 Frequencia%		Perjeta® + Herceptin® (trastuzumabe)+ docetaxel após FEC n=75 Frequencia%		Perjeta® + TCH n=76 Frequencia%	
	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 demucosas	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 orofaríngea	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						
Insonia	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, Herceptin® (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= Herceptin® (trastuzumabe); D=docetaxel; FEC=fluoracil, epirubicina e ciclofosfamida; TCH = docetaxel, carboplatina e Herceptin® [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 10 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 10 evidencia 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, 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 10 – Resumo das RADs 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	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
Nausea	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				
Insonia	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 11 relata as reações adversas que ocorreram em pacientes que receberam tratamento neoadjuvante com **Perjeta®** para o câncer de mama no estudo BERENICE.

Tabela 11 – 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	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				
Nausea	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= 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+TH+D).

Infeções 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 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, 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 de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

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.

MS-1.0100.0657

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

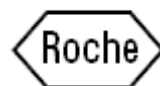
Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basileia, Suíça,
por Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha
Embalado por F. Hoffmann-La Roche Ltd, Kaiseraugst, Suíça

Registrado, importado e distribuído no Brasil por

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2.020 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 31/10/2018.

CDS 10.0A_Prof



Herceptin[®]

(trastuzumabe)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Pó liofilizado para solução injetável
440 mg

Agente antineoplásico

APRESENTAÇÃO

Herceptin® 440 mg: pó liofilizado para solução injetável.

Cada embalagem contém um frasco-ampola multidose com 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução injetável para infusão via intravenosa, acompanhado de um frasco com 20 mL de solução para reconstituição (água bacteriostática para injeção).

INFUSÃO VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Princípio ativo: cada frasco-ampola multidose contém 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução injetável para infusão via intravenosa. O concentrado de **Herceptin®** reconstituído contém 21 mg/mL de trastuzumabe.

Excipientes:

Frasco-ampola de **Herceptin®** 440 mg: cloridrato de histidina, histidina, trealose di-hidratada e polissorbato 20.

Frasco de solução para reconstituição de **Herceptin®** 440 mg: água bacteriostática para injeção (solução estéril aquosa com 1,1% de álcool benzílico).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

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

1. INDICAÇÕES

Câncer de mama metastático

Herceptin® é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático que apresentam tumores com superexpressão do HER2:

- em monoterapia para o tratamento de pacientes que já tenham recebido um ou mais tratamentos quimioterápicos para suas doenças metastáticas;
- em combinação com paclitaxel ou docetaxel para o tratamento de pacientes que ainda não tenham recebido quimioterapia para suas doenças metastáticas.

Câncer de mama inicial

Herceptin® é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama inicial HER2-positivo:

- após cirurgia, quimioterapia (neoadjuvante ou adjuvante) e radioterapia (quando aplicável);
- após quimioterapia adjuvante com doxorubicina e ciclofosfamida, em combinação com paclitaxel ou docetaxel;
- em combinação com quimioterapia adjuvante de docetaxel e carboplatina;
- em combinação com quimioterapia neoadjuvante seguida por terapia adjuvante com **Herceptin®** para câncer de mama localmente avançado (inclusive inflamatório) ou tumores > 2 cm de diâmetro.

Câncer gástrico avançado

Herceptin® em associação com capecitabina ou 5-fluorouracil (5-FU) intravenoso e um agente de platina é indicado para o tratamento de pacientes com adenocarcinoma inoperável, localmente avançado, recorrente ou metastático do estômago ou da junção gastroesofágica, HER2-positivo, que não receberam tratamento prévio contra o câncer para sua doença metastática.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Câncer de mama metastático

Herceptin[®] como monoterapia foi utilizado em estudos clínicos para pacientes com câncer de mama metastático que apresentavam tumores com superexpressão do HER2 tratados sem sucesso com um ou mais esquemas quimioterápicos prévios para essas doenças metastáticas.¹

Herceptin[®] também foi utilizado em estudos clínicos, em combinação com paclitaxel ou com uma antraciclina (doxorubicina ou epirrubicina) mais ciclofosfamida (AC), como terapia de primeira linha para pacientes com câncer de mama metastático que apresentavam tumores com superexpressão HER2.²

Pacientes que tinham recebido previamente quimioterapia adjuvante à base de antraciclina foram tratados com paclitaxel (175 mg/m², com infusão durante três horas) com ou sem **Herceptin**[®]. Os pacientes poderiam ser tratados com **Herceptin**[®] até a progressão da doença.²

A monoterapia com **Herceptin**[®], utilizada no tratamento de segunda ou terceira linha de mulheres com câncer de mama metastático com superexpressão do HER2, resultou em taxa de resposta tumoral global de 15% e sobrevida mediana de 13 meses.¹

A utilização de **Herceptin**[®] em combinação com paclitaxel, como tratamento de primeira linha de mulheres com câncer de mama metastático com superexpressão do HER2, prolonga significativamente o tempo mediano até a progressão da doença, em comparação com paclitaxel em monoterapia. O aumento no tempo mediano até a progressão da doença para os pacientes tratados com **Herceptin**[®] e paclitaxel é de 3,9 meses (6,9 meses *versus* 3,0 meses). A resposta tumoral e a taxa de sobrevida em um ano também aumentaram com **Herceptin**[®] em combinação com paclitaxel *versus* paclitaxel isolado.²

Herceptin[®] também foi avaliado em estudo randomizado, controlado, em combinação com docetaxel, como tratamento de primeira linha de mulheres com câncer de mama metastático. A combinação de **Herceptin**[®] com docetaxel aumentou significativamente o índice de resposta (61% *versus* 34%) e prolongou a mediana de tempo até a progressão da doença (em 5,6 meses), em comparação com pacientes tratados apenas com docetaxel. A sobrevida mediana também aumentou de forma significativa em pacientes tratados com a combinação, em comparação com aqueles que receberam docetaxel isoladamente (31,2 meses *versus* 22,7 meses).³

Câncer de mama inicial

No tratamento adjuvante, **Herceptin**[®] foi investigado em quatro grandes estudos de Fase III, multicêntricos e randomizados:

- O estudo BO16348 foi desenhado para comparar um e dois anos de tratamento com **Herceptin**[®] a cada três semanas *versus* observação em pacientes com câncer de mama inicial HER2-positivo após cirurgia, quimioterapia e radioterapia (se aplicável). Adicionalmente, uma comparação de tratamento com **Herceptin**[®] por dois anos *versus* um ano foi realizado. Pacientes designados para **Herceptin**[®] receberam uma dose de ataque inicial de 8 mg/kg, seguida por 6 mg/kg, a cada três semanas, durante um⁴ ou dois⁸ anos.
- Os estudos NCCTG N9831 e NSAPB-B31, que incluem a análise conjunta, foram desenhados para investigar o uso clínico do tratamento combinado de **Herceptin**[®] IV com paclitaxel após quimioterapia AC (adriamicina e ciclofosfamida). Adicionalmente o estudo NCCTG N9831 investigou a adição de **Herceptin**[®] após a quimioterapia de AC-paclitaxel em pacientes com câncer de mama inicial HER2-positivo após cirurgia.
- O estudo BCIRG 006 foi desenhado para investigar o tratamento combinado de **Herceptin**[®] IV com docetaxel após a quimioterapia AC ou em combinação com docetaxel e carboplatina em pacientes com câncer de mama inicial HER2-positivo após cirurgia.

No estudo BO16348, o câncer de mama inicial foi limitado a operável, primário, adenocarcinoma invasivo da mama, com tumores de nódulos axilares positivos ou negativos de, pelo menos, 1 cm de diâmetro.

Os resultados de eficácia do estudo BO16348 estão resumidos na tabela a seguir:

Tabela 1 Resultados de eficácia (estudo BO16348): Resultados no mês 12^{*4} e mediana de acompanhamento de 8 anos^{8}**

Parâmetro	Mediana de acompanhamento de 12 meses		Mediana de acompanhamento de 8 anos	
	Observação	Herceptin [®]	Observação	Herceptin [®]

	N = 1.693	1 ano N = 1.693	N = 1.697***	1 ano N = 1.702***
Sobrevida livre de doença				
– nº de pacientes com o evento	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
– nº de pacientes sem o evento	1.474 (87,1%)	1.566 (92,5%)	1.127 (66,4%)	1.231 (72,3%)
Valor de p <i>versus</i> observação	< 0,0001		< 0,0001	
Razão de risco <i>versus</i> observação	0,54		0,76	
Sobrevida livre de recidiva				
– nº de pacientes com o evento	208 (12,3%)	113 (6,7%)	506 (29,8%)	399 (23,4%)
– nº de pacientes sem o evento	1.485 (87,7%)	1.580 (93,3%)	1.191 (70,2%)	1.303 (76,6%)
Valor de p <i>versus</i> observação	< 0,0001		< 0,0001	
Razão de risco <i>versus</i> observação	0,51		0,73	
Sobrevida livre de doença a distância				
– nº de pacientes com o evento	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	399 (23,4%)
– nº de pacientes sem o evento	1.508 (89,1%)	1.594 (94,6%)	1.209 (71,2%)	1.303 (76,6%)
Valor de p <i>versus</i> observação	< 0,0001		< 0,0001	
Razão de risco <i>versus</i> observação	0,50		0,76	
Sobrevida global (óbitos)				
– nº de pacientes com o evento	40 (2,4%)	31 (1,8%)	350 (20,6%)	278 (16,3%)
– nº de pacientes sem o evento	1.653 (97,6%)	1.662 (98,2%)	1.347 (79,4%)	1.424 (83,7%)
Valor de p <i>versus</i> observação	0,24		0,0005	
Razão de risco <i>versus</i> observação	0,75		0,76	

*O *endpoint* co-primário de sobrevida livre de doença de 1 ano *versus* observação atingiu o limite estatístico pré-definido

Análise final (incluindo o *crossover* de 52% dos pacientes do braço de observação para o braço com **Herceptin[®])

***Há uma discrepância no tamanho da amostra global devido a um número pequeno de pacientes que foram randomizados após a data de corte para a análise mediana de acompanhamento de 12 meses

Os resultados de eficácia da análise interina cruzaram o limite estatístico pré-determinado no protocolo para a comparação estatística de um ano de **Herceptin**[®] *versus* observação. Após a mediana de acompanhamento de 12 meses, a razão de risco (HR) para a sobrevida livre de doença (SLD) foi de 0,54 (IC 95% 0,44, 0,67), que se traduz em um benefício absoluto, em termos de taxa de sobrevida livre de doença durante dois anos, de 7,6 pontos percentuais (85,8% *versus* 78,2%) favoráveis ao braço com **Herceptin**[®].

A análise final foi realizada após a mediana de acompanhamento de 8 anos, que demonstrou que o tratamento com **Herceptin**[®] por um ano está associado a uma redução do risco de 24% em relação à observação somente (HR = 0,76, IC 95% 0,67, 0,86). Isso se traduz em um benefício absoluto em termos de taxa de sobrevida livre de doença durante 8 anos, de 6,4 pontos percentuais a favor de um ano de tratamento com **Herceptin**[®].⁸

Nessa análise final, a extensão do tratamento com **Herceptin**[®] por um período de dois anos não mostrou benefício adicional sobre o tratamento por um ano [SLD HR na população com intenção de tratamento (ITT) de dois anos *versus* um ano = 0,99 (IC 95% 0,87, 1,13), valor de p = 0,90 e SG HR = 0,98 (0,83, 1,15), valor de p = 0,78]. A taxa de disfunção cardíaca assintomática foi maior no grupo de tratamento de dois anos (8,1% *versus* 4,6% no grupo de tratamento de um ano). Mais pacientes tiveram pelo menos um evento adverso de grau 3 ou 4 no grupo de tratamento de dois anos (20,4%) em comparação com o grupo de tratamento de 1 ano (16,3%).⁸

Na análise conjunta dos estudos NCCTG N9831 e NSAPB-B31, o câncer de mama inicial foi limitado a mulheres com câncer de mama operável de alto risco, definido como HER2-positivo e linfonodo axilar positivo ou HER2-positivo e

linfonodo negativo com características de alto risco (tamanho do tumor > 1 cm e receptor hormonal negativo ou tamanho do tumor > 2 cm, independentemente do *status* hormonal). **Herceptin**[®] foi administrado em combinação com paclitaxel após quimioterapia AC. O paclitaxel foi administrado conforme segue:

- paclitaxel intravenoso: 80 mg/m², na forma de infusão intravenosa contínua, administrada toda semana, por um período de 12 semanas;

ou

- paclitaxel intravenoso: 175 mg/m², na forma de infusão intravenosa contínua, administrada a cada três semanas, por um período de quatro ciclos (dia 1 de cada ciclo).

Tabela 2 Resultados de eficácia (análise conjunta dos estudos NSABPB-31 e NCCTG) no momento da análise definitiva da sobrevida livre de doença*

Parâmetro	AC→P (N = 1.679)	AC→PH (N = 1.672)	Valor de p versus AC→P	Hazard ratio versus AC→P (IC 95%)
obrevida livre de doença				
– nº de pacientes com o evento (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	< 0,0001	0,48 (0,39; 0,59)
Recidiva distante				
– nº de pacientes com o evento (%)	193 (11,5)	96 (5,7)	< 0,0001	0,47 (0,37; 0,60)
Óbitos (sobrevida global):				
– nº de pacientes com o evento (%)	92 (5,5)	62 (3,7)	0,014**	0,67 (0,48; 0,92)

A: doxorubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; H: trastuzumabe

* na duração mediana de acompanhamento de 1,8 anos para pacientes no braço com AC→P e 2,0 anos para pacientes no braço AC→PH

** o valor de p para SG não cruzou o limite estatístico pré-determinado para comparação de AC→PH versus AC→P

Fonte: Tabela 15 do relatório do estudo clínico: *Joint Analysis of B-31 and N9831*, 04 de fevereiro de 2006, Genentech, Inc.

Para o *endpoint* primário, sobrevida livre de doença, a adição de **Herceptin**[®] à quimioterapia com paclitaxel resultou em redução de 52% no risco de recidiva da doença. O *hazard ratio* transforma-se em um benefício absoluto, em termos de taxa de sobrevida livre de doença durante três anos, de 11,8 pontos percentuais (87,2% versus 75,4%) favoráveis ao braço de AC→PH (**Herceptin**[®]).

A análise final pré-planejada da SG a partir da análise conjunta dos estudos NSABPB-31 e NCCTG N9831 foi realizada quando 707 mortes ocorreram (acompanhamento mediano de 8,3 anos no grupo AC→PH). O tratamento com AC→PH resultou em uma melhora significativa da SG comparada com AC→P (estratificado HR=0,64%; IC95% [0,55, 0,74]; valor de p log-rank < 0,0001). Em 8 anos, a taxa de sobrevivência foi estimada em 86,9% para o braço AC→PH e 79,4% para o braço AC→P, um benefício absoluto de 7,4% (IC95% 4,9, 10,0%).

A análise final de SG a partir da análise conjunta dos estudos NSABPB-31 e NCCTG N9831 foi resumida na tabela a seguir.

Tabela 3 Análise final da sobrevida global a partir da análise conjunta dos estudos NSABPB-31 e NCCTG N9831⁹

Parâmetro	AC→P (N = 2032)	AC→PH (N =2031)	Valor de p versus AC→P	Hazard ratio versus AC→P (IC 95%)
Óbitos (sobrevida global):				
– nº de pacientes com o evento (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

A: doxorubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; H: trastuzumabe

No estudo BCIRG 006, o câncer de mama inicial HER2-positivo foi limitado a pacientes com linfonodo positivo ou com nódulo negativo de alto risco, definido como envolvimento de linfonodo negativo (pN0) e com, pelo menos, um dos seguintes fatores: tamanho do tumor maior que 2 cm, receptor de estrógeno e progesterona negativo, grau histológico e/ou nuclear 2-3 ou idade < 35 anos. **Herceptin**[®] foi administrado em combinação com docetaxel, após quimioterapia AC (AC-DH) ou em combinação com docetaxel e carboplatina (DCarbH).

O docetaxel foi administrado conforme segue:

- docetaxel intravenoso: 100 mg/m², na forma de infusão intravenosa, durante uma hora, administrada a cada três semanas, por um período de quatro ciclos (dia 2 do primeiro ciclo de docetaxel e dia 1 de cada ciclo subsequente);

ou

- docetaxel intravenoso: 75 mg/m², na forma de infusão intravenosa, durante uma hora, administrada a cada três semanas, por um período de seis ciclos (dia 2 do ciclo 1 e dia 1 de cada ciclo subsequente);

que foi seguido por:

- carboplatina: objetivo de AUC = 6 mg/mL/min administrada por infusão intravenosa durante 30-60 minutos, repetida a cada três semanas para um total de seis ciclos.

Os resultados de eficácia do estudo BCIRG 006 estão resumidos nas tabelas a seguir:

Tabela 4 Resumo da análise de eficácia AC→D versus AC→DH (estudo BCIRG 006)

Parâmetro	AC→D (N = 1.073)	AC→DH (N = 1.074)	Valor de p versus AC→D (log-rank)	Hazard ratio versus AC→D (IC 95%)
Sobrevida livre de doença – nº de pacientes com o evento	195	134	< 0,0001	0,61 (0,49; 0,77)
Recidiva distante – nº de pacientes com o evento	144	95	< 0,0001	0,59 (0,46; 0,77)
Sobrevida global (óbitos) – nº de pacientes com o evento	80	49	0,0024	0,58 (0,40; 0,83)

AC→D = doxorubicina + ciclofosfamida, seguido por docetaxel; AC→DH = doxorubicina + ciclofosfamida, seguido por docetaxel + trastuzumabe; IC = intervalo de confiança

Tabela 5 Resumo da análise de eficácia AC→D versus DCarbH (estudo BCIRG 006)

Parâmetro	AC→D (N = 1.073)	DCarbH (N = 1.075)	Valor de p versus AC→D (log-rank)	Hazard ratio versus AC→D (IC 95%)
Sobrevida livre de doença – nº de pacientes com o evento	195	145	0,0003	0,67 (0,54; 0,83)
Recidiva distante – nº de pacientes com o evento	144	103	0,0008	0,65 (0,50; 0,84)
Óbitos (sobrevida global): – nº de pacientes com o evento	80	56	0,0182	0,66 (0,47; 0,93)

AC→D = doxorubicina + ciclofosfamida, seguido por docetaxel; DCarbH = docetaxel, carboplatina e trastuzumabe; IC = intervalo de confiança

No estudo BCIRG 006, para o *endpoint* primário, sobrevivida livre de doença, o *hazard ratio* transforma-se em um benefício absoluto, em termos de taxa de sobrevivida livre de doença durante três anos, de 5,8 pontos percentuais (86,7% versus 80,9%) favoráveis ao braço de AC→DH (**Herceptin**[®]) e 4,6 pontos percentuais (85,5% versus 80,9%) favoráveis ao braço de DCarbH (**Herceptin**[®]) comparados a AC→D.

Para o *endpoint* secundário, sobrevivida global, o tratamento com AC→DH reduziu o risco de óbito em 42% quando comparado a AC→D [*hazard ratio* 0,58 (IC 95%: 0,40; 0,83); p = 0,0024; teste *log-rank*], e o risco de óbito foi reduzido em 34% em pacientes tratados com DCarbH quando comparado aos pacientes tratados com AC→D [*hazard ratio* 0,66 (IC 95%: 0,47; 0,93); p = 0,0182]. Na segunda análise interina do estudo BCIRG 006, 185 pacientes randomizados foram a óbito: 80 pacientes (7,5%) no braço AC→D, 49 (4,6%) no braço AC→DH e 56 pacientes (5,2%) no braço DCarbH. A duração mediana do acompanhamento foi 2,9 anos para o braço AC→D e 3,0 anos para os braços AC→DH e DCarbH.

No tratamento neoadjuvante-adjuvante, **Herceptin**[®] foi avaliado em um estudo Fase III:

- O estudo MO16432 investigou um total de 10 ciclos de quimioterapia neoadjuvante [uma antraciclina e um taxano (AP+H) seguido por P+H, seguido por CMF+H] concomitantemente com terapia neoadjuvante-adjuvante com **Herceptin**[®], ou quimioterapia neoadjuvante isolada seguida por tratamento adjuvante com **Herceptin**[®], até a duração total de um ano de tratamento em pacientes com diagnóstico recente de câncer de mama HER2-positivo localmente avançado (estágio III) ou inflamatório.

O MO16432 é um estudo de Fase III, aberto e randomizado, de comparação de um ano de tratamento neoadjuvante e adjuvante de **Herceptin**[®] com observação em 231 pacientes com câncer de mama HER2-positivo localmente avançado ou inflamatório, tratados com um regime de quimioterapia neoadjuvante sequencial que incluiu doxorubicina, paclitaxel, ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracil. A população alvo para o estudo MO16432 consistia em mulheres ≥ 18 anos que foram recentemente diagnosticadas com

câncer de mama localmente avançado e que não haviam recebido qualquer tratamento anterior para uma doença invasiva. O tumor primário deveria ser T3N1 ou T4 (invasão do mamilo ou da pele, *peau d'orange*, extensão para a parede torácica ou carcinoma inflamatório); qualquer T mais N2 ou N3; ou qualquer T mais envolvimento dos nódulos supraclaviculares ipsilaterais. As pacientes precisavam ter doença HER2-positivo, definida como doença com superexpressão de HER2 por imunohistoquímica IHC 3+ e/ou amplificação de HER2 de acordo com a hibridização fluorescente *in situ* (FISH), com base na confirmação do laboratório central (entretanto, permitiu-se que as pacientes entrassem no estudo com base em um resultado IHC 3+/FISH central negativo).

Os resultados de eficácia do estudo MO16432 estão resumidos na tabela a seguir. A mediana de duração do acompanhamento no braço de **Herceptin**[®] foi 3,8 anos.

Tabela 6 Resumo da análise de eficácia (estudo MO16432)

Parâmetro	Quimioterapia + Herceptin [®] (n=115)	Quimioterapia apenas (n=116)	<i>Hazard ratio</i> (IC 95%)
Sobrevida livre de evento - nº de pacientes com o evento	46	59	0,65 (0,44; 0,96) p=0,0275
Resposta patológica completa total * (IC 95%)	40% (31,0; 49,6)	20,7% (13,7; 29,2)	p=0,0014

*Definido como ausência de qualquer câncer invasivo em ambos os linfonodos da mama e da axila.

Para o *endpoint* primário, sobrevida livre de evento, a adição de **Herceptin**[®] à quimioterapia neoadjuvante, seguida pelo tratamento adjuvante com **Herceptin**[®] para uma duração total de 52 semanas, resultou em redução de 35% no risco de recidiva/progressão da doença. O *hazard ratio* traduz-se em um benefício absoluto, em termos de taxa de sobrevida livre de evento de três anos, estimada em 13 pontos percentuais (65% *versus* 52%) favoráveis ao braço com **Herceptin**[®].⁵

Câncer gástrico avançado

Os resultados de eficácia do estudo BO18255 estão resumidos na tabela 7. Os pacientes com adenocarcinoma localmente avançado inoperável ou metastático e/ou recorrente do estômago ou da junção gastroesofágica, HER2-positivo, sem possibilidade de terapia curativa e não tratados previamente, foram recrutados para o estudo. O *endpoint* primário foi a sobrevida global, a qual foi definida como o tempo a partir da data de randomização até o dia do óbito por qualquer causa. No momento da análise, um total de 349 pacientes randomizados foi a óbito: 182 pacientes (62,8%) no braço controle e 167 pacientes (56,8%) no braço tratamento. A maioria dos óbitos foi devida a eventos relacionados com o câncer subjacente.⁶

A sobrevida global foi significativamente maior no braço **Herceptin**[®] + capecitabina/5-FU e cisplatina comparada ao braço capecitabina/5-FU e cisplatina (p = 0,0046, teste *log-rank*). O tempo mediano da sobrevida foi de 11,1 meses com capecitabina/5-FU e cisplatina e 13,8 meses com **Herceptin**[®] + capecitabina/5-FU e cisplatina. O risco de óbito diminuiu em 26% [*hazard ratio* 0,74 IC 95% (0,60-0,91)] para pacientes no braço com **Herceptin**[®], comparado ao braço com capecitabina/5-FU.⁶

Análises de subgrupo *post-hoc* indicam que ter como alvo tumores com níveis mais elevados da proteína HER2 (IHQ 2+/FISH+ e IHQ 3+/independentemente do *status* FISH) resulta em melhor efeito terapêutico. A mediana de sobrevida global para o grupo com alta expressão de HER2 foi de 11,8 meses *versus* 16 meses, HR 0,65 (IC 95% 0,51-0,83), e a mediana de sobrevida livre de progressão foi de 5,5 meses *versus* 7,6 meses, HR 0,64 (IC 95% 0,51-0,79) para capecitabina/5-FU e cisplatina e **Herceptin**[®] + capecitabina/5-FU e cisplatina, respectivamente.⁶

Em estudo de comparação de método, um alto grau de concordância (> 95%) foi observado para as técnicas SISH e FISH para a detecção da amplificação do gene HER2 em pacientes com câncer gástrico.⁷

Tabela 7 **Resumo de eficácia (estudo BO18255)**

Parâmetro	FP N = 290	FP+H N = 294	HR (IC 95%)	Valor-p
Sobrevida global, mediana em meses	11,1	13,8	0,74 (0,60 – 0,91)	0,0046
Sobrevida livre de progressão, mediana em meses	5,5	6,7	0,71 (0,59 – 0,85)	0,0002
Tempo para progressão da doença, mediana em meses	5,6	7,1	0,70 (0,58 – 0,85)	0,0003
Taxa de resposta global, %	34,5%	47,3%	1,70 ^a (1,22 – 2,38)	0,0017
Duração da resposta, mediana em meses	4,8	6,9	0,54 (0,40 – 0,73)	< 0,0001

FP: fluoropirimidina/cisplatina

FP+H: fluoropirimidina/cisplatina + **Herceptin**[®]

^a risco relativo

Referências bibliográficas

¹ Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational Study of the Efficacy and Safety of Humanized Anti-HER2 Monoclonal Antibody in Women Who Have HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer That Has Progressed After Chemotherapy for Metastatic Disease. *Journal of Clinical Oncology*; 17 (9):2639-2648, 1999.

² Slamon DJ, Leyland-Jones B, Hak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *The New England Journal of Medicine*; 344 (11): 783, 2001.

³ Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Administered as First-Line Treatment: Results of a Randomized Phase II Trial by the M77001 Study Group. *Journal of Clinical Oncology*; 23(19): 1, 2005.

⁴ Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*; 353 (16): 1659, 2005.

⁵ Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, Vazquez F, Byakhov M, Lichinitser M, Climent MA, Ciruelos B, Mansutti M, Bozhok A, Baronio R, Feyereislova A, Barton C, Valagussa P, Baselga J: Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010, 375:377-384.

⁶ Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al; for the ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:687-697.

⁷ Method Comparison Study of CONFIRM anti-HER2/neu(4B5) Primary Antibody and INFORM HER2 DNA Probe VS Hercep Test and HER2 FISH PharmDx on human gastric cancer. Dated: 27th July 2009.

⁸ Update Clinical Study Report BO16348 (HERA): A randomized three-arm, multicenter comparison of 1 year and 2 years of Herceptin versus no Herceptin in women with HER2-positive primary breast cancer who have completed adjuvant chemotherapy. Report No. 1044055. March 2013

⁹ Joint Analysis (B-31 & N9831) Clinical Study Report 2013.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação

O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que atinge seletivamente o domínio extracelular da proteína do receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2).

O anticorpo é um isótopo da IgG₁ que contém regiões de estrutura humana e regiões que determinam a complementaridade, provenientes de um anticorpo murino anti-p185 HER2 que se liga ao HER2 humano.

O proto-oncogene HER2 ou c-erbB2 codifica uma proteína transmembrana de 185 kDa, semelhante ao receptor, que está estruturalmente relacionada ao receptor do fator de crescimento epidérmico. A superexpressão do HER2 é observada em 15% a 20% dos cânceres de mama primários. A taxa geral de positividade para HER2 em cânceres gástricos avançados observada durante a triagem do estudo BO18255 é 15% para IHC3+ e IHC2+/FISH+ ou 22,1% quando utilizou-se definição mais abrangente de IHC3+ ou FISH+. Uma consequência da amplificação do gene HER2 é o aumento da expressão da proteína HER2 na superfície dessas células tumorais, resultando em uma proteína HER2 constitutivamente ativada.

Os estudos indicam que pacientes com câncer de mama com amplificação ou superexpressão do HER2 apresentam menor sobrevida livre de doença, comparados a pacientes que não apresentam amplificação ou superexpressão do HER2.

Foi demonstrado, tanto nos estudos *in vitro* quanto em animais, que o trastuzumabe inibe a proliferação das células tumorais humanas com superexpressão HER2. *In vitro*, demonstrou-se que a citotoxicidade mediada pela célula anticorpo dependente (ADCC), provocada pelo trastuzumabe, é exercida preferencialmente nas células cancerígenas com superexpressão do HER2 em relação às células cancerígenas sem superexpressão do HER2.

Farmacocinética

A farmacocinética de trastuzumabe foi avaliada em uma análise de modelo de farmacocinética populacional que utilizou um *pool* de dados de 1582 pessoas de 18 estudos clínicos de fase I, II e III que estavam recebendo **Herceptin® IV**. Um modelo de dois compartimentos com eliminação paralela linear e não paralela a partir do compartimento central descreveu o perfil da concentração de trastuzumabe ao longo do tempo. Por causa da eliminação não linear, a depuração total aumentou a medida que a concentração diminuiu. A depuração linear foi 0,127 L/dia para o câncer de mama (metastático/inicial) e 0,176 L/dia para câncer gástrico avançado. Os valores do parâmetro de eliminação não linear foram 8,81 mg/dia para a máxima taxa de eliminação ($V_{máx}$) e 8,92 mg/L para a constante de Michaelis-Menten (Km). O volume do compartimento central foi 2,62 L para pacientes com câncer de mama e 3,63 L para pacientes com câncer gástrico avançado.

Os valores das exposições de farmacocinética populacional previstos (com percentis 5° – 95°) e do parâmetro farmacocinético em concentrações clinicamente relevantes ($C_{máx}$ e $C_{mín}$) para câncer de mama e câncer gástrico avançado tratados com os regimes semanal ou a cada três semanas estão descritos nas tabelas a seguir.

Tabela 8 Valores de exposição farmacocinética populacional prevista no Ciclo 1 (com percentis 5° – 95°) para regimes IV em câncer de mama e câncer gástrico avançado

Regime	Tipo de tumor primário	N	$C_{mín}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{máx}$ ($\mu\text{g/mL}$)	ASC ($\mu\text{g.dia/mL}$)
8mg/kg + 6mg/kg a cada três semanas	Câncer de mama inicial / metastático	1195	29,4 (5,8 – 59,5)	178 (117 – 291)	1373 (736 – 2245)
	Câncer gástrico avançado	274	23,1 (6,1 – 50,3)	132 (84,2 – 225)	1109 (588 – 1938)
4mg/kg + 2mg/kg a cada semana	Câncer de mama inicial / metastático	1195	37,7 (12,3 – 70,9)	88,3 (58 – 144)	1066 (586 – 1754)

Tabela 9 Valores de exposição farmacocinética populacional prevista no estado de equilíbrio (com percentis 5° – 95°) para regimes de dosagem com Herceptin® IV em câncer de mama e câncer gástrico avançado

Regime	Tipo de tumor primário	N	$C_{mín,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{máx,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	ASC _{ss} ($\mu\text{g.dia/mL}$)	Tempo para o estado de equilíbrio (semanas)	Taxa de depuração total no estado de equilíbrio (L/dia)
--------	------------------------	---	--------------------------------------	--------------------------------------	---	---	---

8mg/kg + 6mg/kg a cada três semanas	Câncer de mama inicial / metastático	1195	47,4 (5 – 115)	179 (107 – 309)	1794 (673 – 3618)	12	0,173 – 0,283
	Câncer gástrico avançado	274	32,9 (6,1 – 88,9)	131 (72,5 – 251)	1338 (557 – 2875)	9	0,189 – 0,337
4mg/kg + 2mg/kg a cada semana	Câncer de mama inicial / metastático	1195	66,1 (14,9 – 142)	109 (51,0 – 209)	1765 (647 – 3578)	12	0,201 – 0,244

Washout de trastuzumabe

O tempo de *washout* de trastuzumabe foi avaliado após a administração de **Herceptin**[®] usando modelos farmacocinéticos populacionais. Os resultados dessas simulações indicam que pelo menos 95% dos pacientes alcançarão concentrações séricas de trastuzumabe < 1 µg/mL (aproximadamente 3% de C_{min,ss} da população prevista ou em torno de 97% de *washout*) por 7 meses após a última dose.

Segurança não-clínica

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade para estabelecer o potencial carcinogênico de **Herceptin**[®].

Diminuição da fertilidade

Os estudos de reprodução foram realizados em macacas *Cynomolgus* com doses de até 25 vezes a dose semanal humana de manutenção de 2 mg/kg de **Herceptin**[®] IV, e não revelaram evidência de diminuição da fertilidade.

Toxicidade reprodutiva

Os estudos de reprodução foram realizados em macacas *Cynomolgus* com doses de até 25 vezes a dose semanal humana de manutenção de 2 mg/kg de **Herceptin**[®] IV, e não revelaram evidência de danos ao feto. No entanto, em relação à avaliação do risco de toxicidade reprodutiva em humanos, é importante considerar o significado do receptor HER2 dos roedores no desenvolvimento embrionário e na morte de embriões de ratos mutantes que não têm esse receptor. Foi observada transferência placentária de trastuzumabe durante o período de desenvolvimento fetal precoce (dias 20-50 de gestação) e tardio (dias 120-150 de gestação).

Lactação

Um estudo realizado em macacas *Cynomolgus* lactantes, com doses 25 vezes a dose semanal humana de manutenção de **Herceptin**[®] IV, de 2 mg/kg, demonstrou que trastuzumabe é secretado no leite.

A presença de trastuzumabe no soro de macacos recém-nascidos não foi associada com qualquer efeito adverso no seu crescimento ou desenvolvimento desde seu nascimento até 1 mês de idade.

Farmacocinética em populações especiais

Não foram realizados estudos farmacocinéticos detalhados na população geriátrica ou em populações de pacientes com insuficiência renal ou hepática.

População geriátrica

Foi demonstrado que a idade não tem efeito sobre a disponibilidade do trastuzumabe (vide item “Advertências e Precauções”).

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A terapia com **Herceptin**[®] deve ser iniciada somente sob a supervisão de um médico experiente no tratamento de pacientes com câncer.

Reações relacionadas à infusão (RRI)

Sabe-se que reações relacionadas à infusão ocorrem com a administração de **Herceptin**[®] (vide item “Reações adversas”).

Pode ser difícil diferenciar, clinicamente, as reações relacionadas à infusão de reações de hipersensibilidade.

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

Reações graves relacionadas à infusão de **Herceptin**[®], que incluem dispneia, hipotensão, sibilância, broncoespasmo, taquicardia, redução na saturação de oxigênio e dificuldade respiratória, taquiarritmia supraventricular e urticária foram relatadas (vide item “Reações adversas”). O paciente deve ser monitorado em relação às reações relacionadas à infusão. A interrupção da infusão intravenosa pode ajudar no controle desses sintomas e a mesma poderá ser reinstituída assim que os sintomas forem controlados. Esses sintomas podem ser tratados com analgésico/antipirético, tais como a meperidina ou paracetamol, ou ainda com anti-histamínico, como a difenidramina. Reações graves têm sido tratadas, com sucesso, com terapias de suporte, tais como oxigenoterapia, beta-agonista e corticoides. Em casos raros, essas reações podem apresentar evolução fatal. Pacientes que apresentam dispneia de repouso decorrente de complicações de doença maligna avançada ou comorbidade podem ter risco aumentado para reação infusional fatal. Portanto, esses pacientes não devem ser tratados com **Herceptin**[®].

Reações pulmonares

Eventos adversos pulmonares graves com o uso de **Herceptin**[®], foram relatados após sua comercialização. Esses eventos ocasionalmente resultaram em óbito e podem ocorrer como parte da reação relacionada à infusão ou serem de início tardio. Além disso, foram relatados casos de doença pulmonar intersticial, incluindo infiltrado pulmonar, síndrome do desconforto respiratório agudo, pneumonia, pneumonite, derrame pleural, dificuldade respiratória, edema pulmonar agudo e insuficiência respiratória.

Fatores de risco associados com a doença pulmonar intersticial incluem tratamento prévio ou concomitante com outras terapias antineoplásicas conhecidas por serem associadas a essa condição, como taxanos, gencitabina, vinorelbina e radioterapia. Pacientes com dispneia de repouso decorrente de complicações de doença maligna avançada ou comorbidade podem ter risco aumentado para reações pulmonares. Dessa forma, esses pacientes não devem ser tratados com **Herceptin**[®].

Disfunção cardíaca

Considerações gerais

Pacientes tratados com **Herceptin**[®] apresentam maior risco de desenvolver insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (*New York Heart Association* [NYHA] Classe II-IV) ou disfunção cardíaca assintomática. Esses eventos foram observados em pacientes que receberam **Herceptin**[®] em monoterapia ou em combinação com taxano após regimes quimioterápicos com antraciclina (doxorubicina ou epirrubicina). A insuficiência cardíaca pode ser de moderada a grave, e já houve casos de óbito (vide item “Reações adversas”). Além disso, deve-se ter cautela com pacientes em tratamento que apresentam risco cardíaco aumentado (por exemplo, hipertensão, doença arterial coronariana documentada, insuficiência cardíaca congestiva, disfunção diastólica e idade mais avançada).

Simulações de modelos farmacocinéticos populacionais indicam que o trastuzumabe pode persistir na circulação por até 7 meses após a interrupção do tratamento com **Herceptin**[®] (vide item “Farmacocinética”). Pacientes que utilizam antraciclina após a interrupção do tratamento com **Herceptin**[®] também podem apresentar maior risco de disfunção cardíaca.

Se possível, o médico deve evitar o tratamento com antraciclina por até 7 meses após a interrupção do tratamento com **Herceptin**[®]. Se as antraciclina forem utilizadas, a função cardíaca do paciente deve ser monitorada cuidadosamente.

Candidatos para o tratamento com **Herceptin**[®], especialmente aqueles com exposição anterior à antraciclina, devem ser submetidos a uma avaliação cardíaca de base, incluindo histórico e exames físicos, a eletrocardiograma e ecocardiograma ou cintilografia ventricular (MUGA). O monitoramento pode ajudar a identificar os pacientes que podem desenvolver disfunção cardíaca, incluindo sinais e sintomas de ICC. Avaliações cardíacas, como as realizadas inicialmente, devem ser repetidas a cada 3 meses durante o tratamento e a cada 6 meses após a descontinuação do tratamento até 24 meses a partir da última administração de **Herceptin**[®].

Se a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) percentual cair dez pontos em relação ao exame basal e abaixo de 50%, **Herceptin**[®] deve ser suspenso, e uma nova avaliação de FEVE deve ser realizada dentro de, aproximadamente, três semanas. Se a FEVE não melhorar, ou diminuir ainda mais, ou se desenvolver uma ICC clinicamente significativa, a descontinuação de **Herceptin**[®] deve ser fortemente considerada, a não ser que os benefícios para o paciente sejam considerados superiores aos riscos.

Os pacientes que desenvolvem disfunção cardíaca assintomática devem ser submetidos a monitoramento mais frequentemente (por exemplo, a cada seis a oito semanas). Se os pacientes continuarem com diminuição da função ventricular esquerda, mas permanecerem assintomáticos, o médico deve considerar a interrupção da terapia, a menos que julgue que os benefícios ao paciente superam os riscos.

A segurança da manutenção ou reintrodução de **Herceptin**[®] em pacientes que apresentam disfunção cardíaca não foram estudadas prospectivamente. Se insuficiência cardíaca sintomática for desenvolvida durante o tratamento com **Herceptin**[®], deve ser tratada de acordo com a terapia padrão para tal. Em estudos clínicos pivotais, a maioria dos pacientes que desenvolveram insuficiência cardíaca ou disfunção cardíaca assintomática melhorou com a terapia padrão para insuficiência cardíaca, a qual consiste em um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou um bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) e um betabloqueador. A maioria dos pacientes com sintomas cardíacos e com evidências de benefícios clínicos com o tratamento com **Herceptin**[®] continuou o tratamento com **Herceptin**[®] sem apresentar nenhum evento clínico cardíaco adicional.

Câncer de mama metastático

Herceptin[®] e antraciclina não devem ser administrados concomitantemente para o tratamento do câncer de mama metastático.

Câncer de mama inicial

Para pacientes com câncer de mama inicial, avaliações cardíacas, como as realizadas inicialmente, devem ser repetidas a cada 3 meses durante o tratamento e a cada 6 meses após a descontinuação do tratamento, até 24 meses a partir da última administração de **Herceptin**[®]. Para pacientes que utilizam quimioterapia com antraciclina, recomenda-se um monitoramento adicional que deve ser feito anualmente por até 5 anos a partir da última administração de **Herceptin**[®] ou mais, caso seja observada uma diminuição contínua da FEVE.

Pacientes com histórico de infarto do miocárdio, angina *pectoris* com necessidade de medicação, histórico ou presença de insuficiência cardíaca congestiva (NYHA Classe II-IV), outra cardiomiopatia, arritmia cardíaca com necessidade de medicação, valvulopatia clinicamente significativa, hipertensão mal controlada (hipertensão controlada com medicamentos elegíveis como padrão) e efusão pericárdica hemodinamicamente efetiva foram excluídos dos estudos clínicos para câncer de mama em adjuvância com **Herceptin**[®].

Tratamento adjuvante

Herceptin[®] e antraciclina não devem ser administrados concomitantemente para o tratamento adjuvante.

Foi observado em pacientes com câncer de mama inicial, aumento na incidência de eventos cardíacos sintomáticos e assintomáticos, quando **Herceptin**[®] foi administrado após quimioterapia com antraciclina quando comparados com aqueles que receberam tratamento sem antraciclina à base de docetaxel e carboplatina. A incidência foi mais notável quando **Herceptin**[®] foi administrado concomitantemente com taxanos do que quando administrados sequencialmente a eles. Independentemente do regime de tratamento utilizado, a maioria dos eventos cardíacos sintomáticos ocorreu dentro dos primeiros 18 meses.

Fatores de risco para eventos cardíacos identificados em quatro grandes estudos em adjuvância incluem idade avançada (> 50 anos), baixo nível basal e diminuição da FEVE (< 55%), FEVE baixa antes ou após o início do tratamento com paclitaxel, tratamento com **Herceptin**[®] e uso prévio ou concomitante com medicamentos anti-hipertensivos. O risco de disfunção cardíaca em pacientes que receberam **Herceptin**[®] após a conclusão da quimioterapia adjuvante foi associado com alta dose cumulativa de antraciclina administrada antes de iniciar o tratamento com **Herceptin**[®] e com o alto índice de massa corpórea (IMC > 25 kg/m²).

Tratamento neoadjuvante-adjuvante

Em pacientes com câncer de mama inicial elegíveis para o tratamento neoadjuvante-adjuvante, a terapia com **Herceptin**[®] concomitantemente com antraciclina deve ser usada com cautela e somente em pacientes que nunca receberam quimioterapia. As doses máximas cumulativas dos regimes de baixa dose de antraciclina não devem exceder 180 mg/m² (doxorubicina) ou 360 mg/m² (epirrubina).

Se os pacientes forem tratados concomitantemente com baixa dose de antraciclina e **Herceptin**[®] na neoadjuvância, a função cardíaca deve ser monitorada cuidadosamente e nenhuma quimioterapia citotóxica adicional deve ser administrada após cirurgia.

A experiência clínica na neoadjuvância-adjuvância é limitada em pacientes com mais de 65 anos de idade.

Álcool benzílico

O álcool benzílico, usado como conservante na água bacteriostática para injeção dos frascos-ampola multidoses de **Herceptin**[®] 440 mg, foi associado com toxicidade em neonatos e crianças com idade inferior a 3 anos. Ao administrar **Herceptin**[®] a um paciente com hipersensibilidade conhecida ao álcool benzílico, **Herceptin**[®] deve ser reconstituído com água para injeção, e somente uma dose por frasco-ampola de **Herceptin**[®] deve ser usada. Eventuais sobras devem ser desprezadas.

– Gestação 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.

Herceptin[®] deve ser evitado durante a gravidez, a menos que os potenciais benefícios para a mãe superem os riscos potenciais para o feto. No período de pós-comercialização, foram relatados casos de problemas de crescimento e/ou insuficiência renal em fetos associados ao oligoâmnio em mulheres grávidas que receberam **Herceptin**[®], alguns associados à hipoplasia pulmonar fatal do feto. As mulheres em idade fértil devem ser instruídas a usar métodos contraceptivos efetivos durante o tratamento com **Herceptin**[®] e por 7 meses após o término do tratamento (vide item “Farmacocinética”). As mulheres que engravidarem devem ser informadas sobre a possibilidade de dano ao feto. Se uma mulher grávida for tratada com **Herceptin**[®], ou se a paciente engravidar enquanto estiver sendo tratada com **Herceptin**[®] ou dentro do período de 7 meses após a última dose de **Herceptin**[®], é aconselhável monitoramento cuidadoso por uma equipe multidisciplinar. Se ocorrer gravidez durante o uso ou nos 7 meses seguintes da última dose de **Herceptin**[®], por favor reporte imediatamente para o Serviço Gratuito de Informações Roche 0800 7720 289. Informações adicionais serão requeridas durante a gravidez exposta ao **Herceptin**[®] e no primeiro ano de vida do recém-nascido.

Não se sabe se **Herceptin**[®] pode afetar a capacidade de reprodução. Os estudos de reprodução em animais não revelaram evidências de comprometimento na fertilidade ou riscos não aqui relatados para o feto (vide item “Toxicidade reprodutiva”).

Lactação

Informe ao seu médico se estiver amamentando.

Não se sabe se o trastuzumabe é excretado no leite humano. Como a imunoglobulina G (IgG) humana é secretada no leite humano e o potencial de danos para os lactentes é desconhecido, a lactação deve ser evitada durante a terapia com **Herceptin**[®].

– Uso geriátrico, pediátrico e em outros grupos de risco

Uso geriátrico

Não foram realizados estudos específicos de farmacocinética na população geriátrica. Os dados existentes sugerem que a disponibilidade de **Herceptin**[®] não se altera com a idade (vide item “Farmacocinética em populações especiais”). Nos estudos clínicos, pacientes com 65 anos de idade ou mais não receberam doses reduzidas de **Herceptin**[®].

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia de **Herceptin**[®] em pacientes menores de 18 anos não foram estabelecidas.

Pacientes com insuficiência renal

Em uma análise de farmacocinética populacional, foi demonstrada que a insuficiência renal não afeta a biodisponibilidade de trastuzumabe.

Pacientes com insuficiência hepática

Não foram realizados estudos específicos em populações de pacientes com insuficiência hepática.

– Capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Pacientes que apresentam sintomas relacionados com a infusão devem ser orientados a não dirigir veículos ou operar máquinas até que os sintomas sejam resolvidos por completo.

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

A substituição de **Herceptin**[®] por qualquer outro medicamento biológico exige o consentimento do médico prescritor.

Até o momento, não há informações de que **Herceptin**[®] (trastuzumabe) possa causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos formais sobre interações medicamentosas com **Herceptin**[®] em humanos.

Não foram observadas interações clinicamente significativas entre **Herceptin**[®] e a medicação utilizada concomitantemente nos estudos clínicos (vide item “Farmacocinética”).

Em estudos os quais **Herceptin**[®] foi administrado em combinação com docetaxel, carboplatina ou anastrozol, a farmacocinética desses medicamentos não foi alterada, como também a farmacocinética de trastuzumabe não foi alterada.

As concentrações de paclitaxel e doxorrubicina (e os seus principais metabólitos 6- α hidroxipaclitaxel, POH, e doxorrubicinol, DOL) não foram alteradas na presença de trastuzumabe.

No entanto, o trastuzumabe pode aumentar a exposição global de um metabólito da doxorrubicina (7-desoxi-13 di-hidro-doxorrubicinona, D7D). A bioatividade do D7D e o impacto clínico do aumento desse metabólito não são claros. Não foram observadas alterações nas concentrações de trastuzumabe na presença de paclitaxel e doxorrubicina.

Os resultados de um sub-estudo de interação medicamentosa que avaliou a farmacocinética da capecitabina e da cisplatina quando utilizadas com ou sem trastuzumabe, sugerem que a exposição aos metabólitos bioativos da capecitabina (por exemplo, 5-FU) não foi afetada pela utilização concomitante da cisplatina ou pela utilização concomitante da cisplatina mais trastuzumabe. No entanto, a capecitabina por si mesma demonstrou concentrações mais elevadas e uma meia-vida maior quando associada ao trastuzumabe. Os dados também sugerem que a farmacocinética da cisplatina não foi afetada pela utilização concomitante da capecitabina ou pela utilização concomitante da capecitabina mais trastuzumabe.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Antes de aberto, **Herceptin**[®] deve ser conservado sob refrigeração (entre 2 e 8°C).

Cuidados de conservação da solução reconstituída

A solução reconstituída com a água bacteriostática para injeção fornecida para **Herceptin**[®] 440 mg é estável durante 28 dias, quando conservada sob refrigeração entre 2 e 8°C. A solução reconstituída contém conservante, por isso, ela pode ser destinada para uso múltiplo. Qualquer quantidade de solução reconstituída remanescente deve ser descartada após 28 dias.

Se for utilizada água estéril para injeção para reconstituir o conteúdo do frasco-ampola de 440 mg, a solução é estável por apenas 24 horas e, depois disso, deve ser descartada.

A solução reconstituída não deve ser congelada.

Cuidados de conservação da solução para infusão com o produto reconstituído

A solução para infusão (solução para infusão de cloreto de sódio a 0,9%) com o produto reconstituído é física e quimicamente estável durante **24 horas (não conservar em temperaturas acima de 30 °C)**.

Do ponto de vista microbiológico, a solução para infusão de **Herceptin**[®] deve ser aplicada imediatamente. Se isso não ocorrer, o tempo e as condições de armazenamento em uso são de responsabilidade do usuário e, normalmente, não devem ultrapassar 24 horas em temperatura entre 2 e 8°C.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 48 meses a partir da data de fabricação.

Após preparo, este medicamento deve ser utilizado conforme as instruções dos cuidados de conservação da solução reconstituída e da solução para infusão com o produto reconstituído.

Herceptin[®] em seu frasco-ampola original é um pó liofilizado que apresenta coloração branca a amarela pálida. A solução de reconstituição é incolor a amarelo pálido. A solução final é límpida a levemente opalescente.

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.

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 em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

Os seguintes pontos devem ser atendidos rigorosamente em relação ao uso e descarte de seringas e outros materiais médicos perfurocortantes:

- Agulhas e seringas não devem ser reutilizadas.
- Descartar todas as agulhas e seringas utilizadas em recipiente para descarte de material perfurocortante (recipiente descartável à prova de perfuração).

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

É obrigatório avaliar o *status* HER2 antes de iniciar a terapia com **Herceptin**[®].

Herceptin[®] deve ser administrado por um profissional de saúde qualificado.

É importante conferir a bula e rotulagem do produto para assegurar que o medicamento a ser administrado está consistente com o que foi prescrito para o paciente.

Devem ser usadas técnicas assépticas apropriadas.

Para evitar erros na medicação, é importante verificar os rótulos do frasco-ampola para garantir que a droga que está sendo preparada e administrada é **Herceptin**[®] (trastuzumabe) e não **Kadcyla**[®] (trastuzumabe entansina).

Modo de usar

Herceptin[®] não deve ser administrado pela via subcutânea.

Este medicamento é de uso hospitalar e, depois de reconstituído, deve ser diluído com soro fisiológico para infusão intravenosa antes de ser administrado. Não administrar rapidamente como injeção intravenosa ou em *bolus*.

Reconstituição

Herceptin[®] deve ser cuidadosamente manuseado durante a reconstituição. A formação de espuma excessiva durante a reconstituição ou a agitação da solução de **Herceptin**[®] reconstituído pode resultar em problemas com a quantidade da solução de **Herceptin**[®] que pode ser retirada do frasco-ampola.

– Instruções de reconstituição

A reconstituição de **Herceptin**[®] é realizada com água bacteriostática para injeção fornecida, que contém álcool benzílico 1,1%. Isso resulta em uma solução para uso múltiplo, que contém 21 mg/mL de trastuzumabe, com pH de aproximadamente 6,0. O uso de outros solventes para a reconstituição deve ser evitado.

1) Usando seringa estéril, injete lentamente 20 mL da água bacteriostática para injeção no frasco-ampola que contém o pó liofilizado de **Herceptin®**, direcionando a corrente para a parte liofilizada.

2) Faça movimentos circulares suaves com o frasco-ampola para auxiliar a reconstituição. **NÃO AGITE!**

A leve formação de espuma do produto durante a reconstituição não é rara. Deixe o frasco-ampola ficar repousando por aproximadamente cinco minutos. **Herceptin®** reconstituído resulta em uma solução incolor a amarela pálida, podendo se apresentar clara a levemente opalescente, e deve ser essencialmente livre de partículas visíveis.

Diluição da solução reconstituída

Determine o volume necessário da solução

- Baseado em uma dose de ataque de 4 mg de trastuzumabe/kg de peso corpóreo ou em uma dose semanal subsequente de 2 mg de trastuzumabe/kg de peso corpóreo:

Volume (mL) = Peso corpóreo (kg) x dose (4 mg/kg de ataque ou 2 mg/kg de manutenção)

21 (mg/mL, concentração da solução reconstituída)

- Baseado em uma dose de ataque de 8 mg de trastuzumabe/kg de peso corpóreo ou uma dose subsequente, a cada três semanas, de 6 mg de trastuzumabe/kg de peso corpóreo.

Volume (mL) = Peso corpóreo (kg) x dose (8 mg/kg de ataque ou 6 mg/kg de manutenção)

21 (mg/mL, concentração da solução reconstituída)

A quantidade apropriada da solução deve ser retirada do frasco-ampola e adicionada a uma bolsa de infusão com 250 mL de cloreto de sódio 0,9%. Não deve ser usada solução de dextrose (5%) (vide item “Incompatibilidades”). A bolsa deve ser invertida suavemente para misturar a solução e evitar a formação de espuma. Os medicamentos de infusão parenteral devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas e alterações da cor antes da administração. Uma vez preparada, a solução para infusão deve ser administrada imediatamente (vide item “Cuidados de armazenamento do medicamento”).

Posologia

Câncer de mama

Uso semanal

As seguintes doses iniciais (de ataque) e de manutenção são recomendadas em monoterapia e em combinação com paclitaxel ou docetaxel.

Dose de ataque: a dose de ataque inicial recomendada é de 4 mg/kg de peso corpóreo. **Herceptin®** deve ser administrado como infusão intravenosa durante 90 minutos.

Doses subsequentes: a dose semanal recomendada de **Herceptin®** é de 2 mg/kg de peso corpóreo. Caso a dose anterior tenha sido bem tolerada, a dose pode ser administrada em uma infusão de 30 minutos.

Uso a cada três semanas

A dose inicial de ataque de 8 mg/kg de peso corpóreo, seguida por 6 mg/kg de peso corpóreo 3 semanas depois e, então, 6 mg/kg, repetida a intervalos de 3 semanas, em infusões com duração de, aproximadamente, 90 minutos. Caso a dose anterior tenha sido bem tolerada, a duração da infusão pode ser reduzida para 30 minutos.

Administração em associação com paclitaxel ou docetaxel

Nos estudos clínicos pivotais (H0648g, M77001), o paclitaxel ou o docetaxel foi administrado no dia seguinte à primeira administração de **Herceptin®** e imediatamente após as doses subsequentes de **Herceptin®** se a dose anterior de **Herceptin®** foi bem tolerada.

Câncer gástrico

Uso a cada três semanas

A dose inicial de ataque de 8 mg/kg de peso corpóreo, seguida por 6 mg/kg de peso corpóreo 3 semanas depois e, então, 6 mg/kg, repetida a intervalos de 3 semanas, em infusões com duração de, aproximadamente, 90 minutos. Caso a dose anterior tenha sido bem tolerada, a duração da infusão pode ser reduzida para 30 minutos.

Incompatibilidades

Não foram constatadas incompatibilidades entre **Herceptin®** e a bolsa de cloreto de polivinila, polietileno ou polipropileno.

Não deve ser usada solução de dextrose (5%), visto que ela causa agregação da proteína.

Herceptin® não deve ser misturado ou diluído com outros fármacos.

Duração do tratamento

- Pacientes com câncer de mama metastático devem ser tratados com **Herceptin®** até progressão da doença.
- Pacientes com câncer de mama inicial devem ser tratados por um ano ou até a recidiva da doença, o que ocorrer primeiro. Estender o tratamento além de um ano para pacientes com câncer de mama inicial não é recomendado (vide item “Resultados de Eficácia”).
- Pacientes com câncer gástrico avançado devem ser tratados com **Herceptin®** até progressão da doença.

Doses não recebidas

Se o paciente deixar de receber uma dose de **Herceptin® IV** no prazo de uma semana ou menos, a dose de manutenção habitual de **Herceptin®** (regime semanal: 2 mg/kg; regime a cada três semanas: 6 mg/kg) deve ser administrada o mais rápido possível. Não esperar até o próximo ciclo programado. Doses de manutenção subsequentes de **Herceptin® IV** devem ser administradas 7 dias ou 21 dias mais tarde, conforme regime semanal ou regime a cada três semanas, respectivamente.

Se o paciente deixar de receber uma dose de **Herceptin® IV** durante um prazo superior a uma semana, uma nova dose de ataque (reataque) de **Herceptin® IV** deve ser administrada o mais brevemente possível durante, aproximadamente, 90 minutos (regime semanal: 4 mg/kg; regime a cada três semanas: 8 mg/kg). Doses de manutenção subsequentes de **Herceptin® IV** (regime semanal: 2 mg/kg; regime a cada três semanas: 6 mg/kg, respectivamente) devem ser 7 dias ou 21 dias mais tarde, conforme regime semanal ou regime a cada três semanas, respectivamente.

Redução da dose

Não foram realizadas reduções na dose de **Herceptin®** durante os estudos clínicos. Os pacientes podem continuar a terapia com **Herceptin®** durante os períodos de mielossupressão reversível induzida pela quimioterapia, mas devem ser monitorados cuidadosamente, durante esse período, quanto a complicações decorrentes da neutropenia. Devem ser seguidas instruções específicas para reduzir ou manter a dose da quimioterapia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A Tabela 10 a seguir resume as reações adversas que foram relatadas em associação com o uso de **Herceptin®** isolado ou em combinação com quimioterapia em estudos clínicos pivotais. Todos os termos incluídos são baseados na maior porcentagem observada nos estudos clínicos pivotais.

Tendo em vista que **Herceptin®** é comumente utilizado com outros agentes quimioterápicos e radioterapia, geralmente é difícil de confirmar a relação causal dos eventos adversos para um fármaco/radioterapia em particular.

A categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$), não conhecida (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 10 Resumo das reações adversas ao medicamento que ocorreram em pacientes tratados com Herceptin® em estudos clínicos

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
Infecções e infestações	Nasofaringite	Muito comum

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
	Infecção	Muito comum
	<i>Influenza</i>	Comum
	Faringite	Comum
	Sinusite	Comum
	Rinite	Comum
	Infecção do trato respiratório superior	Comum
	Infecção do trato urinário	Comum
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Anemia	Muito comum
	Trombocitopenia	Muito comum
	Neutropenia febril	Muito comum
	Redução da contagem de células brancas sanguíneas / leucopenia	Muito comum
	Neutropenia	Comum
Distúrbios do sistema imune	Hipersensibilidade	Comum
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Redução de peso	Muito comum
	Aumento de peso	Muito comum
	Redução do apetite	Muito comum
Distúrbios psiquiátricos	Insônia	Muito comum
	Depressão	Comum
	Ansiedade	Comum
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura	Muito comum
	Cefaleia	Muito comum
	Parestesia	Muito comum
	Hipoestesia	Muito comum
	Disgeusia	Muito comum
	Hipertonia	Comum
	Neuropatia periférica	Comum
	Sonolência	Comum
Distúrbios oculares	Lacrimejamento (aumento)	Muito comum
	Conjuntivite	Muito comum
Distúrbios do ouvido e do labirinto	Surdez	Incomum
Distúrbios cardíacos	Diminuição da fração de ejeção	Muito comum
	⁺ Insuficiência cardíaca (congestiva)	Comum
	Cardiomiopatia	Comum
	⁺¹ Taquiarritmia supraventricular	Comum
	¹ Palpitação	Comum

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
Distúrbios vasculares	Linfedema	Muito comum
	Fogachos	Muito comum
	⁺¹ Hipotensão	Comum
	Hipertensão	Comum
	Vasodilatação	Comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	⁺ Dispneia	Muito comum
	Epistaxe	Muito comum
	Dor orofaríngea	Muito comum
	Tosse	Muito comum
	Rinorreia	Muito comum
	Asma	Comum
	Distúrbio pulmonar	Comum
	⁺ Efusão pleural	Comum
	Pneumonia	Comum
	Pneumonite	Incomum
	Chiado	Incomum
Distúrbios gastrintestinais	Diarreia	Muito comum
	Vômito	Muito comum
	Náusea	Muito comum
	Dor abdominal	Muito comum
	Dispepsia	Muito comum
	Constipação	Muito comum
	Estomatite	Muito comum
Distúrbios hepatobiliares	Dano hepatocelular	Comum
	Icterícia	Rara
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	Eritema	Muito comum
	<i>Rash</i>	Muito comum
	Alopecia	Muito comum
	Síndrome da eritrodisestesia palmo-plantar	Muito comum
	Distúrbio ungueal	Muito comum
	Acne	Comum
	Dermatite	Comum
	Pele seca	Comum
	Hiperidrose	Comum
	<i>Rash</i> maculopapular	Comum
	Prurido	Comum

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
	Onicólise	Comum
	Urticária	Incomum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Artralgia	Muito comum
	Mialgia	Muito comum
	Artrite	Comum
	Dor nas costas	Comum
	Dor óssea	Comum
	Espasmos musculares	Comum
	Dor no pescoço	Comum
	Dor nas extremidades	Comum
	Distúrbios gerais e condições no local de administração	Astenia
Dor torácica		Muito comum
Calafrios		Muito comum
Fadiga		Muito comum
Mal-estar semelhante à gripe		Muito comum
Reação relacionada à infusão		Muito comum
Dor		Muito comum
Pirexia		Muito comum
Edema periférico		Muito comum
Inflamação da mucosa		Muito comum
Edema		Comum
Indisposição		Comum
Danos, intoxicação e complicações de procedimentos	Toxicidade ungueal	Muito comum

* As reações adversas ao medicamento são identificadas como eventos que ocorreram com, pelo menos, 2% de diferença, quando comparado ao braço controle em, pelo menos, um dos maiores estudos clínicos randomizados. As reações adversas ao medicamento foram adicionadas à categoria apropriada da classe do sistema orgânico e apresentadas em uma única tabela de acordo com a maior incidência observada em qualquer um dos maiores estudos clínicos.

† Denota as reações adversas que foram relatadas em associação com resultado fatal.

¹ Denota as reações adversas que são relatadas amplamente em associação com reações relacionadas com a infusão. Porcentagens específicas para esses eventos não estão disponíveis.

Imunogenicidade

No estudo clínico de câncer de mama inicial na neoadjuvância-adjuvância (BO22227), com mediana de acompanhamento excedendo 70 meses, 10,1% (30/296) dos pacientes do braço tratado com **Herceptin**[®] IV desenvolveram anticorpos contra trastuzumabe. Os anticorpos anti-trastuzumabe neutralizantes foram detectados em amostras pós nível basal em 2 de 30 pacientes do braço tratado com **Herceptin**[®] IV.

A relevância clínica desses anticorpos é desconhecida. A presença de anticorpos anti-trastuzumabe não teve impacto na farmacocinética, eficácia [determinada pela resposta patológica completa (RpC) e sobrevida livre de doença (SLD)] e segurança (determinada pela ocorrência de reações relacionadas à infusão, RRAs) de **Herceptin**[®] IV.

Informações adicionais sobre reações adversas selecionadas

Reações relacionadas à infusão e hipersensibilidade

As reações relacionadas à infusão, tais como calafrios e/ou febre, dispnéia, hipotensão, sibilância, broncoespasmo, taquicardia, redução na saturação de oxigênio e insuficiência respiratória, foram observadas em todos os estudos clínicos com trastuzumabe (vide item “Advertências e Precauções”).

Pode ser difícil diferenciar, clinicamente, as reações relacionadas à infusão de reações de hipersensibilidade.

O índice de todas as reações relacionadas à infusão de todos os graus variou entre os estudos dependendo da indicação, se trastuzumabe foi administrado em concomitante à quimioterapia ou como monoterapia e a metodologia de coleta de dados.

No câncer de mama metastático, o índice das reações relacionadas à infusão variou de 49% a 54% no braço com trastuzumabe, em comparação com 36% a 58% no braço comparador (o qual deve incluir outra quimioterapia). Reações graves (grau 3 ou maior) variaram de 5% a 7% no braço com trastuzumabe em comparação com 5% a 6% no braço comparador.

No câncer de mama inicial, o índice das reações relacionadas à infusão variou de 18% a 54% no braço com trastuzumabe, em comparação com 6% a 50% no braço comparador (o qual deve incluir outra quimioterapia). Reações graves (grau 3 ou maior) variaram de 0,5% a 6% no braço com trastuzumabe, em comparação com 0,3% a 5% no braço comparador.

No tratamento do câncer de mama inicial na neoadjuvância-adjuvância (BO22227), os índices de reações relacionadas à infusão estiveram de acordo com o descrito acima e foi de 37,2% no braço tratado **Herceptin**[®] IV. Reações graves de grau 3 relacionadas à infusão foi de 2,0% no mesmo braço durante o período de tratamento. Não houve reações relacionadas à infusão de graus 4 ou 5.

Reações anafilactoides foram observadas em casos isolados.

Disfunção cardíaca

Insuficiência cardíaca congestiva (NYHA Classe II-IV) é uma reação adversa comum a **Herceptin**[®] e associada com resultados fatais. Sinais e sintomas de disfunção cardíaca, tais como dispnéia, ortopneia, exacerbação da tosse, edema pulmonar, galope S₃ ou redução na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, foram observados em pacientes tratados com **Herceptin**[®] (vide item “Advertências e Precauções”).

Câncer de mama metastático

Dependendo dos critérios utilizados para definir a insuficiência cardíaca, a incidência de sintomas nos estudos clínicos pivotais realizados em pacientes com doença metastática, variou entre 9% e 12% no grupo de pacientes tratados com **Herceptin**[®] + paclitaxel, comparado com 1% - 4% no grupo de pacientes tratados com paclitaxel isolado. Para a monoterapia com **Herceptin**[®] o índice foi de 6% - 9%. O índice mais elevado de disfunção cardíaca foi observado em pacientes tratados concomitantemente com **Herceptin**[®] + antraciclina/ciclofosfamida (27%) e foi significativamente mais elevado que o do grupo tratado somente com antraciclina/ciclofosfamida (7% - 10%). Em outro estudo com monitoramento prospectivo da função cardíaca, a incidência de insuficiência cardíaca sintomática foi de 2,2% em pacientes recebendo **Herceptin**[®] e docetaxel, comparado com 0% nos pacientes recebendo docetaxel isoladamente. A maioria dos pacientes (79%) que desenvolveram disfunção cardíaca nesses estudos apresentou melhora após receber o tratamento padrão para insuficiência cardíaca.

Câncer de mama inicial (adjuvância)

Nos três estudos clínicos pivotais na adjuvância com a administração de trastuzumabe em combinação com quimioterapia, a incidência de disfunção cardíaca de grau 3/4 (insuficiência cardíaca congestiva sintomática) foi similar em pacientes que estavam recebendo somente quimioterapia e em pacientes que estavam recebendo **Herceptin**[®] sequencialmente após um taxano (0,3 a 0,4%). O índice foi maior em pacientes que estavam recebendo **Herceptin**[®] concomitantemente a um taxano (2,0%). Em 3 anos, o índice de eventos cardíacos em pacientes recebendo AC → P (doxorubicina mais ciclofosfamida seguidos por paclitaxel) + H (trastuzumabe) foi estimado em 3,2%, comparado com 0,8% em pacientes tratados com AC → P. Nenhum aumento na incidência cumulativa de eventos cardíacos foi observado em 5 anos de acompanhamento adicionais.

Em 5,5 anos, os índices de eventos cardíacos sintomáticos ou eventos relacionados a FEVE foram 1,0%, 2,3% e 1,1%, respectivamente, nos braços de tratamento com AC → D (doxorubicina mais ciclofosfamida seguidos por docetaxel), AC → DH (doxorubicina mais ciclofosfamida seguidos por docetaxel mais trastuzumabe), e DCarbH (docetaxel, carboplatina e trastuzumabe). Para insuficiência cardíaca congestiva sintomática (NCI-CTC Grau 3-4), os índices de 5

anos foram 0,6%, 1,9% e 0,4%, respectivamente, nos braços de tratamento AC → D, AC → DH e DCarbH. O risco global de desenvolvimento de eventos cardíacos sintomáticos foi baixo e similar para pacientes nos braços de tratamento com AC → D e DCarbH. Com relação aos braços de tratamento AC → D e DCarbH, houve aumento do risco de desenvolvimento de eventos cardíacos sintomáticos para pacientes do braço de tratamento AC → DH, sendo discernível por aumento contínuo no índice cumulativo de eventos cardíacos sintomáticos ou eventos relacionados a FEVE de até 2,3% em comparação com aproximadamente 1% nos dois braços comparadores (AC → D e DCarbH).

Quando **Herceptin**[®] foi administrado após a conclusão da quimioterapia adjuvante, insuficiência cardíaca NYHA Classe III-IV foi observada em 0,6% dos pacientes no braço que receberam **Herceptin**[®] por um ano após mediana de acompanhamento de 12 meses. Após uma mediana de 3,6 anos de acompanhamento, a incidência de insuficiência cardíaca congestiva grave e disfunção ventricular esquerda após a terapia com **Herceptin**[®] permaneceu abaixo de 0,8% e 9,8%, respectivamente.

No estudo BO16348, após uma mediana de acompanhamento de 8 anos, a incidência de insuficiência cardíaca congestiva grave (NYHA Classe III-IV) no braço tratado com **Herceptin**[®] por um ano, foi de 0,8%, e o índice de disfunção ventricular esquerda assintomática e sintomática leve foi de 4,6%.

A reversibilidade da insuficiência cardíaca congestiva grave (definida como uma sequência de pelo menos dois valores consecutivos de FEVE ≥ 50% após o evento) foi evidente em 71,4% dos pacientes tratados com **Herceptin**[®]. A reversibilidade da disfunção ventricular esquerda assintomática e sintomática leve foi demonstrada em 79,5% dos pacientes. Aproximadamente 17% dos eventos relacionados à disfunção cardíaca ocorreram após a conclusão do tratamento com **Herceptin**[®].

Na análise conjunta dos estudos NSAPB-B31 e NCCTG N9831, com uma mediana de acompanhamento de 8,1 anos para o grupo AC→PH (doxorubicina mais ciclofosfamida, seguido de paclitaxel mais trastuzumabe), a incidência por paciente de um novo início de disfunção cardíaca, determinada pela FEVE, permaneceu inalterada em comparação com a análise feita no grupo AC→PH sob mediana de acompanhamento de 2,0 anos: 18,5% dos pacientes no grupo AC→PH com uma redução de FEVE de ≥ 10% a até menos que 50%. A reversibilidade da disfunção ventricular esquerda foi reportada em 64,5% dos pacientes que apresentaram ICC sintomática no grupo AC→PH, sendo assintomática no último acompanhamento, e 90,3% tendo uma recuperação completa ou parcial da FEVE.

Câncer de mama inicial (neoadjuvância-adjuvância)

No estudo clínico pivotal MO16432, **Herceptin**[®] foi administrado concomitantemente com quimioterapia neoadjuvante incluindo três ciclos de doxorubicina (dose cumulativa de 180 mg/m²). A incidência de disfunção cardíaca sintomática foi de até 1,7% no braço com **Herceptin**[®].

No estudo clínico pivotal BO22227, **Herceptin**[®] foi administrado concomitantemente com quimioterapia neoadjuvante incluindo quatro ciclos de epirrubina (dose cumulativa de 300 mg/m²); na mediana de acompanhamento excedendo 70 meses, a incidência de insuficiência cardíaca / insuficiência cardíaca congestiva foi de 0,3% no braço tratado com **Herceptin**[®] IV.

Câncer gástrico avançado

No estudo BO18255, no recrutamento, a mediana da FEVE foi de 64% (entre 48% - 90%) no braço fluoropirimidina/cisplatina (FP) e 65% (entre 50% - 86%) no braço **Herceptin**[®] + fluoropirimidina/cisplatina (H+FP). A maioria das reduções na FEVE observadas no estudo BO18255 foi assintomática, com exceção de um paciente no braço contendo **Herceptin**[®], cuja queda da FEVE coincidiu com insuficiência cardíaca.

Tabela 11 **Resumo de alteração da FEVE na condição basal (estudo BO18255)**

Redução na FEVE: menor valor pós-recrutamento	fluoropirimidina / cisplatina (N = 290) (% de pacientes em cada braço de tratamento)	trastuzumabe / fluoropirimidina / cisplatina (N = 294) (% de pacientes em cada braço de tratamento)
*Redução ≥ 10% da FEVE para um valor < 50%	1,1%	4,6%
Valor absoluto < 50%	1,1%	5,9%
*Redução ≥ 10% da FEVE para um valor ≥ 50%	11,8%	16,5%

* Só estão incluídos pacientes cujo método de avaliação na visita é o mesmo das avaliações iniciais (FP, n = 187 e H+FP, n = 237).

Tabela 12 **Eventos cardíacos (estudo BO18255)**

	fluoropirimidina / cisplatina (N = 290) (% de pacientes em cada braço de tratamento)	trastuzumabe / fluoropirimidina / cisplatina (N = 294) (% de pacientes em cada braço de tratamento)
Total de eventos cardíacos	6%	6%
≥ Grau 3 NCI-CTCAE V3.0	3%*	1%**

*9 pacientes sofreram 9 eventos

**4 pacientes sofreram 5 eventos

Em geral, não houve diferenças significativas na disfunção cardíaca entre o braço de tratamento e o braço comparador.

Toxicidade hematológica

Câncer de mama

A toxicidade hematológica é infrequente após a administração de **Herceptin**® IV como monoterapia nos pacientes em tratamento da doença metastática, ocorrendo leucopenia grau 3, segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS), trombocitopenia e anemia em < 1% dos pacientes. Não foram observadas toxicidades grau 4, segundo os critérios da OMS.

Houve aumento na toxicidade hematológica graus 3 e 4, segundo os critérios da OMS, em pacientes tratados com a combinação de **Herceptin**® com paclitaxel comparados com pacientes que receberam paclitaxel isoladamente (34% versus 21%).

A toxicidade hematológica foi também aumentada em pacientes que receberam **Herceptin**® e docetaxel, em comparação com docetaxel isoladamente (32% versus 22% de neutropenia grau 3 / 4 de acordo com os critérios NCI-CTC). A incidência de neutropenia febril/septicemia neutropênica também foi aumentada em pacientes tratados com **Herceptin**® e docetaxel (23% versus 17% para pacientes tratados com docetaxel isoladamente).

Usando o critério NCI-CTC, no estudo BO16348, 0,4% dos pacientes tratados com **Herceptin**® apresentou mudança de grau 3 ou 4 da linha basal, comparado a 0,6 % no braço de observação.

Câncer gástrico avançado

Os eventos adversos de grau ≥ 3 mais frequentemente relatados que ocorreram com taxa de incidência de, pelo menos, 1% por tratamento clínico, os quais foram classificados sob a classe do sistema orgânico relacionada aos distúrbios do sistema linfático e sangue, são mostrados abaixo:

Tabela 13 **Eventos adversos de grau ≥ 3 frequentemente reportados nos distúrbios do sangue e do sistema linfático**

	fluoropirimidina / cisplatina (N = 290) (% de pacientes em cada braço de tratamento)	trastuzumabe / fluoropirimidina / cisplatina (N = 294) (% de pacientes em cada braço de tratamento)
Neutropenia	30%	27%
Anemia	10%	12%
Neutropenia febril	3%	5%
Trombocitopenia	3%	5%

A porcentagem total de pacientes que tiveram uma reação adversa (de grau ≥ 3 NCI CTCAE v3.0) que tenha sido classificada sob essa classe do sistema orgânico foi 38% no braço FP e 40% no braço FP+H.

Em geral, não houve diferenças significativas na hematotoxicidade entre o braço de tratamento e o braço comparador.

Toxicidade hepática e renal

Câncer de mama

Toxicidade hepática grau 3 ou 4, segundo os critérios da OMS, foi observada em 12% dos pacientes após a administração de **Herceptin**[®] IV como agente único, em pacientes que receberam tratamento para a doença metastática. Essa toxicidade foi associada com a progressão da doença no fígado em 60% dos pacientes.

Toxicidade hepática grau 3 ou 4, segundo os critérios da OMS, foi menos frequentemente observada entre pacientes que receberam **Herceptin**[®] IV e paclitaxel que entre os pacientes que receberam paclitaxel isolado (7% comparado com 15%). Nenhuma toxicidade renal grau 3 ou 4, segundo os critérios da OMS, foi observada.

Câncer gástrico avançado

No estudo BO18255, não houve diferenças significativas na toxicidade hepática e renal observadas entre dois braços de tratamento.

Toxicidade renal NCI-CTCAE (versão 3.0) grau ≥ 3 não foi significativamente maior nos pacientes que receberam **Herceptin**[®] IV que aqueles no braço F+P (3% e 2%, respectivamente).

Eventos adversos relacionados aos distúrbios hepatobiliares SOC NCI-CTCAE (versão 3.0) grau ≥ 3 : hiperbilirrubinemia foi a única reação adversa relatada e não foi significativamente maior em pacientes que receberam **Herceptin**[®] IV que naqueles no braço F+P (1% e <1%, respectivamente).

Diarreia

Câncer de mama

Dos pacientes tratados com **Herceptin**[®] como monoterapia, para tratamento da doença metastática, 27% apresentaram diarreia. Aumento na incidência de diarreia, principalmente de gravidade leve a moderada, tem sido também observado em pacientes que receberam **Herceptin**[®] em combinação com paclitaxel em comparação com pacientes que receberam paclitaxel isoladamente.

No estudo BO16348, 8% dos pacientes tratados com **Herceptin**[®] apresentaram diarreia durante o primeiro ano de tratamento.

Câncer gástrico avançado

No estudo BO18255, 109 pacientes (37%) que participam do braço de tratamento contendo **Herceptin**[®] versus 80 pacientes (28%) no braço comparador tiveram algum grau de diarreia. O critério de gravidade usando NCI-CTCAE v3.0, a porcentagem de pacientes que tiveram diarreia grau ≥ 3 foi de 4% no braço FP versus 9% no braço FP+H.

Infecção

Aumento na incidência de infecções, principalmente infecções leves do trato respiratório superior de pouca significância clínica, ou infecção de cateter, foi observado em pacientes tratados com **Herceptin**[®].

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas na experiência pós-comercialização com **Herceptin**[®].

Tabela 14 Reações adversas relatadas durante a pós-comercialização

Classe do sistema orgânico	Reação adversa
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Hipoprotrombinemia
	Trombocitopenia imune
Distúrbios do sistema imune	Reação anafilactoide
Distúrbios oculares	Madarose
Distúrbios cardíacos	Choque cardiogênico
	Taquicardia
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Broncoespasmo
	Redução na saturação de oxigênio

Classe do sistema orgânico	Reação adversa
	Insuficiência respiratória
	Doença pulmonar intersticial
	Infiltração pulmonar
	Síndrome do desconforto respiratório agudo
	Desconforto respiratório
	Fibrose pulmonar
	Hipóxia
	Edema de laringe
Distúrbios renais e urinários	Glomerulonefropatia
	Insuficiência renal
Condições de gravidez, puerpério e perinatal	Hipoplasia pulmonar
	Hipoplasia renal
	Oligoâmnio

Eventos adversos

A Tabela 15 indica os eventos adversos que historicamente foram relatados em pacientes que receberam **Herceptin®**. Tendo em vista que não há evidência de relação causal entre **Herceptin®** e esses eventos, eles são considerados como não esperados para o propósito de relatórios de segurança de Farmacovigilância.

Tabela 15 **Eventos adversos**

Classe do sistema orgânico	Evento adverso
Infecções e infestações	Celulite
	Erisipela
	Sepse
	Meningite
	Bronquite
	Herpes-zóster
	Cistite
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Leucemia
Distúrbios do sistema imune	Anafilaxia
	Choque anafilático
Distúrbios psiquiátricos	Pensamento anormal
Distúrbios do sistema nervoso	Ataxia
	Paresia
	Distúrbio cerebrovascular
	Edema cerebral

	Letargia
	Coma
Distúrbios da orelha e labirinto	Vertigem
Distúrbios cardíacos	Efusão pericárdica
	Bradicardia
	Pericardite
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Soluço
	Dispneia aos esforços
Distúrbios gastrintestinais	Gastrite
	Pancreatite
Distúrbios hepatobiliares	Insuficiência hepática
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor musculoesquelética
Distúrbios renais e urinários	Disúria
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	Dor nas mamas
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Desconforto torácico

Atenção: este produto é um medicamento que possui uma nova indicação terapêutica e ampliação de uso 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 de Notificação em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não existe experiência com superdose nos estudos clínicos em humanos. Não foram testadas doses únicas maiores que 10 mg/kg.

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

MS – 1.0100.0552

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

Fabricadopor: Genentech Inc., South San Francisco, EUA

ou Genentech Inc., Hillsboro, EUA

Embalado por: F. Hoffmann-La Roche Ltd, Kaiseraugst, Suíça

Importado 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

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 20/09/2018.

CDS 18.0B_Prof_IV

