

Phesgo[®]

(pertuzumabe + trastuzumabe)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Solução injetável para administração subcutânea

600 mg + 600 mg /10 ml

1200 mg + 600 mg /15 ml

pertuzumabe + trastuzumabe**APRESENTAÇÕES**

Phesgo® 600 mg + 600 mg / 10 ml: solução injetável para administração subcutânea

Cada embalagem contém 1 (um) frasco-ampola de dose fixa com 600 mg de pertuzumabe e 600 mg de trastuzumabe em 10 ml de solução injetável (não reconstituir ou diluir).

Phesgo® 1200 mg + 600 mg / 15 ml: solução injetável para administração subcutânea

Cada embalagem contém 1 (um) frasco-ampola de dose fixa com 1200 mg de pertuzumabe e 600 mg de trastuzumabe em 15 ml de solução injetável (não reconstituir ou diluir).

VIA SUBCUTÂNEA**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Phesgo® 600 mg + 600 mg / 10 ml:

Princípio ativo: cada frasco-ampola de uso único com 10 ml contém 600 mg de pertuzumabe e 600 mg de trastuzumabe.

Phesgo® 1200 mg + 600 mg / 15 ml:

Princípio ativo: cada frasco-ampola de uso único com 15 ml contém 1200 mg de pertuzumabe e 600 mg de trastuzumabe.

Excipientes: hialuronidase humana recombinante (rHuPH20)*, histidina, cloridrato de histidina monoidratado, trealose di-hidratada, sacarose, polissorbato, levometionina e água para injetáveis.

* Hialuronidase humana recombinante (rHuPH20) é uma enzima usada para aumentar a dispersão e absorção do medicamento quando administrado por via subcutânea.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

As informações disponíveis nesta bula aplicam-se exclusivamente a **Phesgo®**.

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

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

Phesgo® 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 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?).

Câncer de Mama Metastático

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

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Phesgo® contém pertuzumabe e trastuzumabe, que são anticorpos monoclonais recombinantes humanizados direcionados contra a proteína HER2 da célula de câncer, e fazem com que ela pare de se multiplicar e se autodestrua. Além disso, pertuzumabe e trastuzumabe agem na toxicidade celular por meio de determinados anticorpos do

organismo. Pertuzumabe é capaz de inibir sozinho a multiplicação de células tumorais humanas, no entanto, a associação com trastuzumabe aumenta bastante essa propriedade.

A hialuronidase presente na formulação de **Phesgo**[®] aumenta a permeabilidade do tecido subcutâneo ao despolimerizar o hialuronano. Nas doses administradas, a hialuronidase atua localmente e de modo transitório.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Phesgo[®] é contraindicado a pacientes com alergia conhecida a pertuzumabe, trastuzumabe ou a qualquer outro excipiente da fórmula.

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

Cardiomiopatia:

Phesgo[®] pode causar hipertensão, arritmias, disfunção cardíaca do ventrículo esquerdo, insuficiência cardíaca incapacitante, cardiomiopatia e morte cardíaca. **Phesgo**[®] pode causar diminuição assintomática da FEVE (fração de ejeção ventricular esquerda), ou seja, pode diminuir a capacidade que o coração tem de bombear sangue para o organismo.

Uma maior incidência de diminuição da FEVE foi observada em pacientes tratados com pertuzumabe intravenoso, trastuzumabe intravenoso e docetaxel. Um aumento de 4 a 6 vezes na incidência de disfunção miocárdica sintomática foi relatado em pacientes que receberam trastuzumabe, com a incidência absoluta mais alta ocorrendo quando o trastuzumabe foi administrado com uma antraciclina.

Os pacientes que recebem antraciclina após a descontinuação de **Phesgo**[®] também podem estar em maior risco de desenvolver disfunção cardíaca.

Antes do início da administração de **Phesgo**[®] seu(sua) médico(a) precisará realizar uma avaliação cardíaca rigorosa e durante o tratamento solicitará a avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo em intervalos regulares para verificar se você pode receber **Phesgo**[®]. Após a conclusão da administração de **Phesgo**[®], o monitoramento de cardiomiopatia e avaliação das medições da FEVE continuará a ser realizado.

Eventos pulmonares:

Phesgo[®] pode causar toxicidade pulmonar grave e fatal. Essas reações adversas foram relatadas com trastuzumabe intravenoso. A toxicidade pulmonar inclui dispneia (dificuldade em respirar), pneumonite intersticial (doença pulmonar caracterizada por um declínio progressivo na função pulmonar), infiltrados pulmonares (infiltração no tecido pulmonar), derrames pleurais (acúmulo anormal de líquido no espaço pleural), edema pulmonar não cardiogênico (caracterizado pela insuficiência respiratória de causa não cardíaca), insuficiência pulmonar (incapacidade do pulmão em realizar as trocas gasosas, não oxigenando adequadamente o sangue) e hipóxia (baixa concentração de oxigênio no sangue), síndrome da angústia respiratória aguda (acúmulo anormal de fluídos nos alvéolos pulmonares, diminuindo a capacidade do pulmão de oxigenar o sangue) e fibrose pulmonar (caracterizada pela formação cicatrizes no tecido pulmonar que prejudica a elasticidade e, conseqüentemente, a troca gasosa). Os pacientes com doença pulmonar intrínseca sintomática ou com envolvimento tumoral extenso dos pulmões resultando em dispneia em repouso parecem apresentar toxicidade mais grave.

Eventos pulmonares graves foram relatados com o uso de trastuzumabe no cenário pós-comercialização. Esses eventos foram ocasionalmente fatais. Além disso, foram relatados casos de doença pulmonar intersticial, incluindo infiltrados pulmonares (infiltração no tecido pulmonar), síndrome da angústia respiratória aguda (acúmulo anormal de fluídos nos alvéolos pulmonares, diminuindo a capacidade do pulmão de oxigenar o sangue), pneumonia, pneumonite, derrame pleural (acúmulo anormal de líquido no espaço pleural), dificuldade respiratória, edema pulmonar agudo e insuficiência respiratória. Os fatores de risco associados à doença pulmonar intersticial incluem terapia anterior ou concomitante com outras terapias antineoplásicas conhecidas por estarem associadas a ela, como taxanos, gencitabina, vinorelbina e radioterapia. Esses eventos podem ocorrer como parte de uma reação relacionada à infusão ou com início tardio. Pacientes que apresentam dispneia (dificuldade em respirar) em repouso devido a complicações de malignidade avançada e comorbidades podem ter risco aumentado de eventos pulmonares. Portanto, esses pacientes não devem ser tratados com **Phesgo**[®]. Deve-se ter cuidado com a pneumonite, especialmente em pacientes tratados concomitantemente com taxanos.

Níveis baixos de glóbulos brancos e febre (neutropenia febril):

Quando o **Phesgo**[®] é administrado com quimioterapia, o número de glóbulos brancos pode diminuir e pode ocorrer febre. Se você tiver inflamação do trato digestivo (por exemplo, mucosite ou diarreia), pode ser mais provável que desenvolva este efeito colateral. Se a febre persistir por vários dias, isso pode ser um sinal de piora do seu estado e você deve entrar em contato com o seu médico.

Reações relacionadas à administração:

Phesgo[®] foi associado a reações relacionadas com a injeção. As reações relacionadas à injeção foram definidas como qualquer reação sistêmica com sintomas como febre, calafrios, cefaleia, provavelmente devido à liberação de citocinas que ocorre 24 horas após a administração de **Phesgo**[®].

Embora não tenham sido observados resultados fatais resultantes de reações relacionadas com a injeção com **Phesgo**[®], deve ter-se cuidado, uma vez que reações fatais relacionadas com a infusão foram associadas a pertuzumabe intravenoso em combinação com trastuzumabe intravenoso e quimioterapia.

Reações de hipersensibilidade/ anafilaxia:

Os pacientes devem ser observados de perto quanto a reações de hipersensibilidade. Foram observadas reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia e acontecimentos fatais, com pertuzumabe em combinação com trastuzumabe e quimioterapia. A maioria das reações anafiláticas ocorreram nos primeiros 6 - 8 ciclos de tratamento, quando pertuzumabe e trastuzumabe foram administrados em combinação com quimioterapia.

Os medicamentos para tratar essas reações, bem como o equipamento de emergência, devem estar disponíveis para uso imediato. O profissional de saúde irá interromper definitivamente a administração de **Phesgo**[®] em caso de reações de hipersensibilidade graves (por exemplo, anafilaxia), broncoespasmo ou síndrome da dificuldade respiratória aguda (vide item “6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?”, subitem “Modificações de dose”).

Diarreia:

O tratamento com **Phesgo**[®] pode causar diarreia grave. Pacientes com mais de 65 anos de idade têm maior risco de diarreia em comparação com pacientes com menos de 65 anos. Se tiver diarreia grave durante o tratamento, o seu médico pode receitar-lhe medicamentos para controlar a diarreia. O seu médico também pode interromper o tratamento com **Phesgo**[®] até que a diarreia esteja controlada.

Fertilidade:

Pertuzumabe: não foram realizados estudos específicos de fertilidade em animais para avaliar o efeito do pertuzumabe. Não foram observados efeitos adversos nos órgãos reprodutores masculinos e femininos em estudos de toxicidade de dose repetida de pertuzumabe com duração até seis meses em macacos *cynomolgus*.

Trastuzumabe: os estudos de reprodução realizados em macacos *cynomolgus* com trastuzumabe não revelaram evidência de diminuição da fertilidade nas fêmeas de macacos *cynomolgus*.

Uso durante a gravidez e lactação:

Phesgo[®] pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida.

Os estudos em animais demonstraram que o uso de pertuzumabe e trastuzumabe provocou oligodrâmnio (diminuição do líquido dentro do útero durante a fase de formação dos órgãos) em macacas prenhas, acompanhado de hipoplasia pulmonar, anormalidades esqueléticas, atraso no desenvolvimento dos rins do feto e até óbito do embrião ou feto. Dessa forma, com base nesses estudos realizados em animais e no mecanismo de ação, é considerado que **Phesgo**[®] tenha potencial de causar dano ao feto quando administrado em mulheres grávidas.

O status de gravidez deve ser verificado antes do início do tratamento, uma vez que a exposição ao **Phesgo**[®] durante a gravidez ou nos 7 meses anteriores à concepção pode resultar em danos fetais.

Contraceção

Mulheres com potencial reprodutivo são aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e por 7 meses após a última dose de **Phesgo**[®].

Gravidez

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

Phesgo[®] deve ser evitado durante a gravidez e a lactação.

Antes de iniciar o tratamento com **Phesgo**[®], seu (sua) médico(a) solicitará exames para verificar ocorrência de gravidez. Se você engravidar durante o uso de **Phesgo**[®], informe imediatamente ao (à) seu(sua) médico(a), pois um acompanhamento médico cuidadoso deve ser realizado quanto à ocorrência de oligodrâmnio (pouco líquido amniótico).

Amamentação

Não há informações sobre a presença de pertuzumabe, trastuzumabe ou hialuronidase no leite humano, os efeitos na criança amamentada ou os efeitos na produção de leite. Os anticorpos humanos em geral passam para o leite materno. Como **Phesgo**[®] é um anticorpo, existe a possibilidade de que ele passe para o leite materno, e não se sabe quais são os riscos para a criança amamentada com esse leite. Por isso, é preciso optar entre manter o aleitamento ou receber o medicamento. Informe ao(à) seu(sua) médico(a) se estiver amamentando.

Uso em crianças:

A segurança e a eficácia de **Phesgo**[®] em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Uso em idosos:

Os estudos clínicos de **Phesgo**[®] não incluíam números suficientes de pacientes com 65 anos ou mais para determinar se eles respondiam de maneira diferente dos pacientes mais jovens.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:

Phesgo[®] possui influência mínima na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Reações relacionadas à injeção e tontura podem ocorrer durante o tratamento com **Phesgo**[®].

Interações medicamentosas:

Os pacientes que recebem antraciclina após interromperem a administração de **Phesgo**[®] podem estar em maior risco de desenvolver disfunção cardíaca devido ao longo período de eliminação (*washout*) de **Phesgo**[®]. Se possível, evite o uso de terapia à base de antraciclina por até 7 meses após a interrupção da administração de **Phesgo**[®]. Caso sejam utilizadas antraciclina, sua função cardíaca será monitorada.

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa com **Phesgo**[®] em humanos. Não foram observadas interações clinicamente significativas entre pertuzumabe, trastuzumabe e medicamentos concomitantes usados nos estudos clínicos.

Até o momento, não há informações de que **Phesgo**[®] possa causar *doping*. Em caso de dúvidas, consulte o(a) seu(sua) médico(a).

Atenção diabéticos: contém açúcar.

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

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

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

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

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

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

A injeção de **Phesgo**[®] é uma solução estéril, sem conservantes, límpida a opalescente, incolor a levemente acastanhada, fornecida em frascos-ampola de dose única para administração subcutânea.

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

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto e o descarte no lixo doméstico deve ser evitado. Quaisquer medicamentos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requerimentos locais.

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Phesgo[®] deve ser utilizado por injeção via subcutânea. **Phesgo**[®] é destinado apenas à utilização subcutânea na coxa. **Não administrar por via intravenosa.**

Phesgo[®] apresenta instruções posológicas diferentes em relação aos produtos pertuzumabe e trastuzumabe intravenosos. O profissional da saúde saberá como preparar o medicamento.

Phesgo[®] é destinado somente para uso único. Tanto para a dose inicial como para a dose de manutenção, cada frasco ampola de **Phesgo**[®] correspondente está pronto para uso de uma injeção subcutânea, e não deve ser diluído.

Você será monitorado por, no mínimo, 30 minutos após a dose inicial de **Phesgo**[®] e por 15 minutos após cada dose de manutenção de **Phesgo**[®] para detectar sinais ou sintomas de hipersensibilidade ou reações relacionadas à administração. Medicamentos para tratar essas reações, bem como equipamento de emergência, devem estar disponíveis para uso imediato.

Administração

Este medicamento somente poderá ser aplicado por profissionais treinados e habilitados. Seu médico conhece os detalhes da administração e poderá fornecer todas as informações necessárias.

Doses e cronogramas recomendados

As doses e os cronogramas de administração recomendados para **Phesgo**[®] são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Dose e Cronograma de Administração Recomendados

Dose	Concentração	Instruções de Administração
Dose inicial	1.200 mg de pertuzumabe, 600 mg de trastuzumabe e 30.000 unidades de hialuronidase em 15 mL (1.200 mg, 600 mg e 30.000 unidades/15 mL)	Administrar por via subcutânea durante aproximadamente 8 minutos
Dose de manutenção (administrar a cada 3 semanas)	600 mg de pertuzumabe, 600 mg de trastuzumabe e 20.000 unidades de hialuronidase em 10 mL (600 mg, 600 mg e 20.000 unidades/10 mL)	Administrar por via subcutânea durante aproximadamente 5 minutos a cada 3 semanas

Não é necessário nenhum ajuste da dose de **Phesgo**[®] para peso corporal do paciente ou regime de quimioterapia concomitante.

Os pacientes que atualmente recebem pertuzumabe e trastuzumabe por via intravenosa podem fazer a transição para **Phesgo**[®].

Tratamento Neoadjuvante de Câncer de Mama (antes da cirurgia)

Phesgo[®] deve ser administrado a cada 3 semanas por 3 a 6 ciclos, como parte de um dos seguintes esquemas de tratamento para câncer de mama inicial.

Consulte a bula de Perjeta[®] (pertuzumabe) para obter informações sobre a dose recomendada e modificações da dose. Após uma cirurgia, os pacientes devem continuar recebendo **Phesgo**[®] para completar 1 ano de tratamento (até 18 ciclos) ou até recorrência da doença ou toxicidade não manejável, o que ocorrer primeiro, como parte de um regime completo para câncer de mama em estágio inicial.

Tratamento Adjuvante de Câncer de Mama (após a cirurgia)

Phesgo[®] deve ser administrado a cada 3 semanas por um ano no total (até 18 ciclos) ou até recorrência da doença ou toxicidade não manejável, o que ocorrer primeiro, como parte de um esquema completo para câncer de mama inicial, incluindo quimioterapia padrão à base de antraciclina e/ou taxano. **Phesgo**[®] deve iniciar no Dia 1 do primeiro ciclo contendo taxano.

Tratamento de Câncer de Mama Metastático

Quando administrado com **Phesgo**[®], 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. **Phesgo**[®] pode ser utilizado até que seja constatada progressão do câncer ou até que você apresente toxicidade que não possa ser tratada, o que ocorrer primeiro.

Modificações de dose

Cardiomiopatia

Seu (sua) médico(a) irá avaliar a FEVE antes de introduzir **Phesgo**[®] e a intervalos regulares durante o tratamento. De acordo com os resultados modificações de dose podem ser necessárias

Hipersensibilidade e reações relacionadas à administração

O profissional de saúde interromperá a injeção imediatamente se você apresentar uma reação de hipersensibilidade grave (por exemplo, anafilaxia).

A administração de **Phesgo**[®] será descontinuada permanentemente em pacientes que apresentam anafilaxia ou reações relacionadas à injeção graves. Medicamentos para tratar essas reações, bem como equipamentos de emergência, devem estar disponíveis para uso imediato. Em pacientes que apresentam reações de hipersensibilidade de Grau 1 ou 2 reversíveis, o profissional de saúde irá considerar o uso de pré-medicação com analgésico, antipirético ou anti-histamínico antes da readministração de **Phesgo**[®].

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

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

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

Para doses atrasadas ou perdidas de **Phesgo**[®], se o tempo entre duas injeções sequenciais for inferior a 6 semanas, será administrada a dose de manutenção de 600 mg de pertuzumabe/600 mg de trastuzumabe. Não aguarde até a próxima dose planejada.

Se o tempo entre duas injeções sequenciais for de 6 semanas ou mais, será administrada novamente a dose inicial de 1200 mg de pertuzumabe/600 mg de trastuzumabe, seguida posteriormente, a cada 3 semanas, de uma dose de manutenção de 600 mg de pertuzumabe/600 mg de trastuzumabe.

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

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

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

Experiência em estudos clínicos

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

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais comuns ($\geq 30\%$) relatadas em pacientes tratados com **Phesgo**[®] ou pertuzumabe intravenoso em combinação com trastuzumabe e quimioterapia foram alopecia (queda de cabelo), diarreia, náusea, anemia e astenia (desânimo).

Os eventos adversos graves mais comuns ($\geq 1\%$) relatados em pacientes tratados com **Phesgo**[®] ou pertuzumabe intravenoso em combinação com trastuzumabe foram neutropenia febril, insuficiência cardíaca, febre, neutropenia, sepse neutropênica, contagem de neutrófilos diminuída e pneumonia.

O perfil de segurança de **Phesgo**[®] foi de forma geral consistente com o perfil de segurança conhecido de pertuzumabe intravenoso em combinação com trastuzumabe, com adição de reação no local da injeção.

Tratamento Neoadjuvante e Adjuvante de Câncer de Mama

A segurança de **Phesgo**[®] foi avaliada em um estudo aberto, multicêntrico e randomizado (FeDeriCa) conduzido em 500 pacientes com câncer de mama em estágio inicial com superexpressão de HER2.

Os pacientes foram randomizados para receber **Phesgo**[®] (1.200 mg de pertuzumabe, 600 mg de trastuzumabe e 30.000 unidades de hialuronidase/15 mL) seguido a cada 3 semanas por uma dose de manutenção de 600 mg de pertuzumabe, 600 mg de trastuzumabe e 20.000 unidades de hialuronidase/10 mL ou pelas doses recomendadas para pertuzumabe e trastuzumabe intravenosos. Os pacientes foram randomizados para receber 8 ciclos de quimioterapia neoadjuvante, com administração concomitante de 4 ciclos de **Phesgo**[®] ou pertuzumabe e trastuzumabe intravenosos durante os ciclos 5 a 8, seguida por cirurgia. Após uma cirurgia, os pacientes continuaram a terapia com **Phesgo**[®] ou pertuzumabe intravenoso e trastuzumabe (administrado por via intravenosa ou subcutânea) conforme o tratamento recebido antes da cirurgia por outros 14 ciclos para completar 18 ciclos. A duração mediana do tratamento com **Phesgo**[®] foi de 24 semanas (faixa: 0-42 semanas).

Reações adversas sérias ocorreram em 16% dos pacientes que receberam **Phesgo**[®]. As reações adversas sérias em > 1% dos pacientes incluíam neutropenia febril (4%), sepse neutropênica (1%) e contagem de neutrófilos reduzida (1%). Uma reação adversa fatal ocorreu em 1 dos 248 (0,4%) pacientes, sendo decorrente de infarto agudo do miocárdio, e ocorreu antes do início do tratamento com **Phesgo**[®] direcionado contra HER2.

Reações adversas que resultaram na descontinuação permanente de qualquer medicamento do estudo ocorreram em 8% dos pacientes no braço de tratamento com **Phesgo**[®]. As reações adversas que resultaram na descontinuação permanente de **Phesgo**[®] foram fração de ejeção reduzida (1,2%), insuficiência cardíaca (0,8%) e pneumonite/fibrose pulmonar (0,8%).

Interrupções da administração devido a uma reação adversa ocorreram em 40% dos pacientes que receberam **Phesgo**[®]. As reações adversas que exigiram a interrupção da administração em > 1% dos pacientes que receberam **Phesgo**[®] incluíam neutropenia (8%), contagem de neutrófilos reduzida (4%) e diarreia (7%).

A Tabela 2 resume as reações adversas no estudo FeDeriCa.

Tabela 2 - Reações adversas (≥ 5%) em pacientes que receberam Phesgo[®] no estudo FeDeriCa

Sistema Corporal/Reações Adversas	Phesgo [®] (n=248)		Pertuzumabe intravenoso mais trastuzumabe intravenoso ou subcutâneo (n=252)	
	Todos os Graus %	Graus 3 – 4 %	Todos os Graus %	Graus 3 – 4 %
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo				
Alopecia (queda de cabelo)	77	0,0	71	0,4
Pele seca	15	0,4	13	0,0
Erupção cutânea	16	0,4	21	0,0
Descoloração da unha	9	0,0	6	0,0
Eritema (coloração avermelhada da pele)	9	0,0	5	0,0
Dermatite (inflamação na pele)	7	0,0	6	0,0
Distúrbio ungueal (alterações nas unhas)	7	0,0	7	0,4
Síndrome da eritrodisestesia palmo-plantar (reação de pele em que surgem bolinhas nas palmas das mãos e plantas dos pés)	6	0,8	5	0,4
Distúrbios gastrointestinais				
Náusea	60	2	61	1,6
Diarreia	60	7	57	4,8
Estomatite (inflamação da boca)	25	0,8	24	0,8
Constipação	22	0,0	21	0,0
Vômito	20	0,8	19	1,2
Dispepsia (má digestão)	14	0,0	12	0,0
Hemorroidas	9	0,0	4,0	0,0
Dor abdominal superior	8	0,0	6	0,0
Dor abdominal	9	0,4	6	0,0
Distúrbios do sangue e do sistema linfático				
Anemia (diminuição dos glóbulos vermelhos no sangue)	36	1,6	43	4,4
Neutropenia (diminuição na contagem de neutrófilos – tipo de glóbulos brancos – no sangue)	22	14	27	14
Leucopenia (diminuição na contagem de glóbulos brancos no sangue)	9	2,4	14	2

Sistema Corporal/Reações Adversas	Phesgo® (n=248)		Pertuzumabe intravenoso mais trastuzumabe intravenoso ou subcutâneo (n=252)	
	Todos os Graus %	Graus 3 – 4 %	Todos os Graus %	Graus 3 – 4 %
Neutropenia febril (febre na vigência de diminuição de neutrófilos no sangue)	7	7	6	6
Distúrbios gerais e condições do local de administração				
Astenia (desânimo)	31	0,4	32	2,4
Fadiga	29	2	24	2
Inflamação da mucosa	15	0,8	20	1,2
Reação no local da injeção	15	0,0	0,8	0,0
Febre	13	0,0	16	0,4
Edema periférico	8	0,0	10	0,0
Mal-estar	7	0,0	6	0,4
Doença semelhante à gripe	5	0,0	3,6	0,0
Distúrbios do sistema nervoso				
Disgeusia (alteração do paladar)	17	0,0	14	0,0
Neuropatia sensorial periférica (lesão sensorial de nervo periférico)	16	0,8	14	0,4
Dor de cabeça	17	0,0	25	0,8
Neuropatia periférica (lesão de nervo periférico)	12	0,4	15	2
Parestesia (sensibilidade alterada de uma região do corpo, geralmente com formigamento ou dormência)	10	0,8	8	0,0
Tontura	13	0,0	11	0,0
Investigações				
Peso reduzido	11	0,8	6	0,8
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo				
Mialgia (dor muscular)	25	0,4	19	0,4
Artralgia (dor nas articulações)	24	0,0	28	0,4
Dor nas costas	10	0,0	4,8	0,0
Dor óssea	7	0,0	5	0,0
Dor nas extremidades	6	0,0	8	0,0
Espasmos musculares (contração muscular involuntária)	6	0,0	7	0,0
Dor musculoesquelética	6	0,4	8	0,0
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino				
Tosse	15	0,4	13	0,0
Epistaxe (sangramento nasal)	12	0	14	0,4
Dispneia (dificuldade em respirar)	10	1,2	5	0,0
Rinorreia (corrimento nasal excessivo)	7	0,0	4,4	0,0
Infecções e infestações				
Infecção do trato respiratório superior	11	0,0	8	0,8

Sistema Corporal/Reações Adversas	Phesgo® (n=248)		Pertuzumabe intravenoso mais trastuzumabe intravenoso ou subcutâneo (n=252)	
	Todos os Graus %	Graus 3 – 4 %	Todos os Graus %	Graus 3 – 4 %
Nasofaringite (resfriado)	9	0,0	10	0,0
Paroníquia (inflamação da pele em torno da unha)	7	0,4	3,6	0,0
Infecção do trato urinário	7	0,4	5	0,0
Lesão, intoxicação e complicações do procedimento				
Dor relacionada ao procedimento	13	0,0	10	0,0
Lesão cutânea por radiação	19	0,4	19	0,4
Reação relacionada à infusão	3,6	0,0	15	0,8
Distúrbios do metabolismo e da nutrição				
Apetite reduzido	17	0,8	19	0,4
Hipocalemia (concentração de potássio no sangue inferior ao normal)	7	1,6	8	0,0
Transtornos psiquiátricos				
Insônia	17	0,0	13	0,4
Distúrbios oculares				
Aumento da lacrimação	5	0,4	6	0,0
Olho seco	5	0,4	3,2	0,0
Distúrbios vasculares				
Rubor	12	0,0	13	0,0

As reações adversas clinicamente relevantes em < 5% dos pacientes que receberam **Phesgo®** incluem fração de ejeção reduzida (3,6%) e prurido (3,2%).

A Tabela 3 resume as anormalidades laboratoriais no estudo FeDeriCa.

Tabela 3 - Anormalidades Laboratoriais Seleccionadas (≥ 5%) que Pioraram desde o Período Basal em Pacientes que Receberam Phesgo® no Estudo FeDeriCa¹

Anormalidade Laboratorial	Phesgo® (n=248)		Pertuzumabe intravenoso mais trastuzumabe intravenoso ou subcutâneo (n=252)	
	Todos os Graus %	Graus 3 – 4 %	Todos os Graus %	Graus 3 – 4 %
Hematologia				
Hemoglobina (reduzida)	90	2,8	92	4,4
Linfócitos, Absolutos (reduzidos)	89	37	88	36
Contagem Total de Leucócitos (reduzida)	82	25	78	25
Neutrófilos, Totais Absolutos (reduzidos)	68	30	67	33
Plaquetas (reduzidas)	27	0,0	28	0,4
Química				
Creatinina (elevada)	84	0,0	87	0,4

	Phesgo® (n=248)		Pertuzumabe intravenoso mais trastuzumabe intravenoso ou subcutâneo (n=252)	
	Todos os Graus %	Graus 3 – 4 %	Todos os Graus %	Graus 3 – 4 %
Anormalidade Laboratorial				
Alanina aminotransferase (elevada)	58	1,6	68	2,4
Aspartato aminotransferase (elevado)	50	0,8	58	0,8
Potássio (reduzido)	17	5,2	17	2,8
Albumina (reduzida)	16	0,0	20	0,4
Potássio (elevado)	13	1,2	9	0,0
Sódio (reduzido)	13	0,4	10	1,6
Bilirrubina (elevada)	9	0,0	9	0,4
Glicose (reduzida)	9	0,0	9	0,4
Sódio (elevado)	7	0,8	10	0,8

¹ O denominador utilizado para calcular a taxa variou de 163 a 252 com base no número de pacientes com um valor basal e pelo menos um valor pós-tratamento.

Experiência em Outros Estudos Clínicos

Câncer de Mama Mestastático

As reações adversas (RADs) descritas na tabela 4 foram identificadas em 804 pacientes com câncer de mama HER2-positivo tratados no estudo CLEOPATRA. Pacientes foram randomizados para receber tanto Perjeta® (pertuzumabe) 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® (pertuzumabe) e 11,8 meses para os pacientes no grupo tratado com placebo. Nenhum ajuste de dose foi permitido para Perjeta® (pertuzumabe) ou Herceptin® (trastuzumabe). Reações adversas que resultaram em descontinuação definitiva de todos os tratamentos do estudo foram 6% no grupo tratado com Perjeta® (pertuzumabe) 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® (pertuzumabe) 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 4 apresenta as reações adversas que ocorreram em pelo menos 10% dos pacientes no grupo tratado com Perjeta® (pertuzumabe). O perfil de segurança de Perjeta® (pertuzumabe) 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® (pertuzumabe) 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® (pertuzumabe) (26%) em comparação com o grupo tratado com placebo (12%).

Tabela 4 – Resumo das RADs mais comuns (≥ 10%) em pacientes do grupo tratado com Perjeta® (pertuzumabe) no estudo CLEOPATRA

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

*Nesta tabela, está indicada 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® (pertuzumabe) 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® (pertuzumabe) 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® (pertuzumabe) 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® (pertuzumabe) em combinação com Herceptin® (trastuzumabe) e docetaxel, administrados durante 4 ciclos, foram semelhantes aos observados no grupo tratado com Perjeta® (pertuzumabe) 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 5 relata as reações adversas que ocorreram em pacientes que receberam tratamento neoadjuvante com Perjeta® (pertuzumabe) para o câncer de mama no estudo NEOSPHERE.

Tabela 5 – 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® (pertuzumabe) + Herceptin® (trastuzumabe)+ docetaxel n=107 Frequência %		Perjeta® (pertuzumabe) + Herceptin® (trastuzumabe) n=108 Frequência %		Perjeta® (pertuzumabe) + 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
Náusea	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								
Insônia	11	0	8	0	4	0	9	0

As seguintes reações adversas comuns foram reportadas em < 10% dos pacientes recebendo tratamento neoadjuvante e ocorreram mais frequentemente no grupo de pacientes tratado com Perjeta® (pertuzumabe) 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® (pertuzumabe) 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® (pertuzumabe) 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® (pertuzumabe) em combinação com Herceptin® (trastuzumabe) e docetaxel, após FEC, e em 8% dos pacientes recebendo Perjeta® (pertuzumabe) em combinação com Herceptin® (trastuzumabe). As reações adversas mais comuns (>2%) que resultaram em uma descontinuação permanente de Perjeta® (pertuzumabe) foram disfunção ventricular esquerda, hipersensibilidade e neutropenia. A tabela 6 relata as reações adversas que ocorreram em pacientes que receberam tratamento neoadjuvante com Perjeta® (pertuzumabe) para o câncer de mama no estudo TRYPHAENA.

Tabela 6 – Resumo das reações adversas mais comuns $\geq 10\%$ no estudo neoadjuvante em paciente recebendo Perjeta® (pertuzumabe) no estudo TRYPHAENA

Classe de sistema orgânico	Perjeta® (pertuzumabe) + Herceptin® (trastuzumabe)+ FEC seguido por Perjeta® (pertuzumabe) + Herceptin® (trastuzumabe)+ docetaxel n=72 Frequência%		Perjeta® (pertuzumabe) + Herceptin® (trastuzumabe)+ docetaxel após FEC n=75 Frequência%		Perjeta® (pertuzumabe) + TCH n=76 Frequência%	
	Todos os graus %	Graus 3 – 4 %	Todos os graus %	Graus 3 – 4 %	Todos os graus %	Graus 3 – 4 %
Distúrbios gerais e condições do local de aplicação						
Fadiga	36	0	36	0	42	4
Inflamação de mucosas	24	0	20	0	17	1
Febre	17	0	9	0	16	0
Astenia	10	0	15	1	13	1
Edema periférico	11	0	4	0	9	0
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo						
Alopecia	49	0	52	0	55	0
Rash (erupções cutâneas)	19	0	11	0	21	1
Síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar	7	0	11	0	8	0
Pele seca	6	0	9	0	11	0
Distúrbios gastrintestinais						
Diarreia	61	4	61	5	72	12
Náusea	53	0	53	3	45	0
Vômito	40	0	36	3	39	5
Dispepsia	25	1	8	0	22	0
Constipação	18	0	23	0	16	0
Estomatite	14	0	17	0	12	0
Distúrbios do sangue e do sistema linfático						
Neutropenia	51	47	47	43	49	46
Leucopenia	22	19	16	12	17	12
Anemia	19	1	9	4	38	17
Neutropenia febril	18	18	9	9	17	17
Trombocitopenia	7	0	1	0	30	12
Distúrbios do sistema imune						
Hipersensibilidade	10	3	1	0	12	3
Distúrbios do sistema nervoso						
Dor de cabeça	22	0	15	0	17	0

Disgeusia	11	0	13	0	21	0
Tontura	8	0	8	1	16	0
Neuropatia periférica	6	0	1	0	11	0
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo						
Mialgia	17	0	11	1	11	0
Artralgia	11	0	12	0	7	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais						
Dispneia	13	0	8	3	11	1
Epistaxe	11	0	11	0	16	1
Tosse	10	0	5	0	12	0
Dor 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						
Insônia	11	0	13	0	21	0
Exames complementares de diagnóstico						
Aumento da ALT	7	0	3	0	11	4

FEC=5-fluorouracil, epirubicina, ciclofosfamida / TCH=docetaxel, carboplatina, 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[®] (pertuzumabe) no estudo TRYPHAENA: (Ptz= Perjeta[®] (pertuzumabe); 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 7 foram identificadas em 4769 pacientes com câncer de mama inicial HER2-positivo tratados no estudo APHINITY. Pacientes foram randomizados para receber Perjeta[®] (pertuzumabe) 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[®] (pertuzumabe) e 12% em pacientes no grupo tratado com placebo. Reações adversas que resultaram em descontinuação permanente de Perjeta[®] (pertuzumabe) 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 7 evidencia reações adversas que ocorreram em, pelo menos, 10% dos pacientes no grupo tratado com Perjeta® (pertuzumabe).

Quando Perjeta® (pertuzumabe) 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® (pertuzumabe) vs. 34% no grupo tratado com placebo), e mais alta quando administrada com quimioterapia sem antraciclina (85% no grupo tratado com Perjeta® (pertuzumabe) vs. 62% no grupo tratado com placebo) em comparação a terapia com antraciclina (67% no grupo tratado com Perjeta® (pertuzumabe) 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® (pertuzumabe) 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® (pertuzumabe) 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® (pertuzumabe) vs. 8 dias no grupo tratado com placebo. Mais pacientes precisaram de hospitalização por diarreia como evento adverso grave no grupo tratado com Perjeta® (pertuzumabe) (2,4%) do que no grupo tratado com placebo (0,7%).

Tabela 7 – Resumo das RADs que ocorreram em ≥ 10% dos pacientes do grupo tratado com Perjeta® (pertuzumabe) no estudo APHINITY

Classe de sistema orgânico/ Reações adversas	Perjeta® (pertuzumabe) + Herceptin® (trastuzumabe) + quimioterapia n=2364 Frequência %		Placebo + Herceptin® (trastuzumabe) + quimioterapia n=2405 Frequência %	
	Todos os graus %	Gráus 3 – 4 %	Todos os graus %	Gráus 3 – 4 %
Distúrbios gerais e condições do local de aplicação				
Fadiga	49	4	44	3
Inflamação de mucosa	23	2	19	0,7
Astenia	21	1	21	2
Febre	20	0,6	20	0,7
Edema periférico	17	0	20	0,2
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo				
Alopecia	67	<0,1	67	<0,1
Rash (erupção cutânea)	26	0,4	20	0,2
Prurido	14	0,1	9	<0,1
Pele seca	13	0,1	11	<0,1
Distúrbio ungueal	12	0,2	12	0,1
Distúrbios gastrintestinais				
Diarreia	71	10	45	4
Náusea	69	2	65	2
Vômito	32	2	30	2
Constipação	29	0,5	32	0,3
Estomatite	28	2	24	1
Dispepsia	14	0	14	0
Dor abdominal	12	0,5	11	0,6
Dor abdominal superior	10	0,3	9	0,2
Distúrbios do sangue e do sistema linfático				

Anemia	28	7	23	5
Neutropenia	25	16	23	16
Neutropenia febril*	12	12	11	11
Distúrbios do sistema nervoso				
Disgeusia	26	0,1	22	<0,1
Neuropatia periférica	33	1	32	1
Dor de cabeça	22	0,3	23	0,4
Parestesia	12	0,5	10	0,2
Tontura	11	0	11	0,2
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo				
Artralgia	29	0,9	33	1
Mialgia	26	0,9	30	1
Dor nas extremidades	10	0,2	10	0,2
Infecções e infestações				
Nasofaringite	13	<0,1	12	0,1
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais				
Epistaxe	18	<0,1	14	0
Tosse	16	<0,1	15	<0,1
Dispneia	12	0,4	12	0,5
Distúrbios do metabolismo e da nutrição				
Redução do apetite	24	0,8	20	0,4
Distúrbios vasculares				
Rubor	20	0,2	21	0,4
Distúrbios oculares				
Aumento do lacrimejamento	13	0	13	<0,1
Distúrbios psiquiátricos				
Insônia	17	0,3	17	<0,1
Exames complementares de diagnóstico				
Queda na contagem de neutrófilos	14	10	14	10
Lesão, intoxicação e complicações por procedimentos				
Lesão cutânea de radiação	13	0,3	11	0,3

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

Para as reações adversas que foram reportadas em $\geq 10\%$ dos pacientes com, pelo menos, 5% de diferença entre os grupos tratado com Perjeta[®] (pertuzumabe) 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[®] (pertuzumabe) vs. 9% no grupo tratado com placebo).

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

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

No estudo APHINITY, durante a fase apenas com a terapia alvo (Perjeta® (pertuzumabe) + 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® (pertuzumabe) 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® (pertuzumabe) 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, sepsis 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® (pertuzumabe) em combinação com Herceptin® (trastuzumabe) e paclitaxel, após ddAC, e em 8% em pacientes recebendo Perjeta® (pertuzumabe) 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 8 relata as reações adversas que ocorreram em pacientes que receberam tratamento neoadjuvante com Perjeta® (pertuzumabe) para o câncer de mama no estudo BERENICE.

Tabela 8 – Resumo das reações adversas mais comuns ≥ 10% no estudo neoadjuvante em paciente recebendo Perjeta® (pertuzumabe) no estudo BERENICE

Classe de sistema orgânico	Perjeta® (pertuzumabe) + 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				
Náusea	71	3	69	2

Diarreia	67	3	69	10
Constipação	35	0,5	38	0,5
Vômito	23	1	35	4
Estomatite	25	0	27	5
Dispepsia	19	0	16	0
Dor abdominal superior	6	0	13	0
Dor abdominal	5	0	10	0
Doença do refluxo gastroesofágico	12	0	2	0
Distúrbios do sangue e do sistema linfático				
Anemia	27	3	30	3
Neutropenia	22	12	16	9
Neutropenia febril	7	7	17	17
Distúrbios do sistema nervoso				
Cefaleia	30	0,5	14	0,5
Disgeusia	20	0	19	0,5
Neuropatia periférica	42	3	26	0,5
Parestesia	15	0,	9	0
Tontura	12	0	8	0
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo				
Mialgia	20	0	33	1
Artralgia	20	0	21	1
Dor nas costas	10	0	9	0
Dor nas extremidades	10	0	8	0
Dor nos ossos	12	0,5	5	0
Infecções e infestações				
Infecções do trato urinário	11	1	2	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais				
Epistaxe	25	0	19	0
Dispneia	15	0,5	15	0,5
Tosse	20	0,5	9	0
Dor orofaríngea	10	0	8	0,5
Distúrbios do metabolismo e da nutrição				
Redução do apetite	20	0	23	0
Distúrbios oculares				
Aumento do lacrimejamento	9	0	18	0
Distúrbios psiquiátricos				
Insônia	19	0	13	0
Distúrbios vasculares				
Rubor	19	0	13	0
Exames complementares de diagnóstico				
Queda na contagem de células sanguíneas brancas	11	4	3	2
Ferimento, envenenamento e complicações processuais				
Reações relacionadas à infusão	16	1	13	1

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

As seguintes reações adversas foram reportadas em < 10% dos pacientes recebendo tratamento neoadjuvante no estudo BERENICE: (Ptz= Perjeta® (pertuzumabe); 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).

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

Imunogenicidade

Assim como para todas as proteínas terapêuticas, existe o potencial de imunogenicidade com **Phesgo**[®]. 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 **Phesgo**[®], pertuzumabe e trastuzumabe no estudo descrito a seguir com a incidência de anticorpos em outros estudos ou em outros produtos pode não ser clara.

No Estudo FeDeriCa, a incidência de anticorpos antipertuzumabe e antitrastuzumabe emergentes do tratamento da maioria dos pacientes que completaram 1-4 ciclos de terapia foi de 3% (7/237) e 0,4% (1/237), respectivamente, em pacientes tratados com pertuzumabe e trastuzumabe por via intravenosa. A incidência de anticorpos antipertuzumabe, antitrastuzumabe e anti-hialuronidase humana recombinante PH20 emergentes do tratamento da maioria dos pacientes que completaram 1-4 ciclos de terapia foi de 4,8% (11/231), 0,9% (2/232) e 0,9% (2/225), respectivamente, em pacientes tratados com **Phesgo**[®].

Entre os pacientes que testaram positivo para anticorpos anti-pertuzumabe, anticorpos anti-pertuzumabe neutralizantes foram detectados em um paciente tratado com pertuzumabe e trastuzumabe intravenosos e em um paciente tratado com **Phesgo**[®]. Entre os pacientes que testaram positivo para anticorpos anti-trastuzumabe, anticorpos anti-trastuzumabe neutralizantes foram detectados em um paciente tratado **Phesgo**[®].

A relevância clínica do desenvolvimento de anticorpos antipertuzumabe, antitrastuzumabe ou anti-hialuronidase humana recombinante PH20 após o tratamento com **Phesgo**[®] é desconhecida.

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas com o uso de pertuzumabe e trastuzumabe por via intravenosa.

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.

- Glomerulopatia
- Trombocitopenia imune
- Síndrome de lise tumoral (SLT): pacientes com carga tumoral significativa (por exemplo, metástases volumosas) podem estar sob mais risco. Pacientes podem apresentar hiperuricemia (quantidade elevada de ácido úrico no sangue), hiperfosfatemia (quantidade elevada de fosfato no sangue) e insuficiência renal aguda, que podem representar possível SLT. Profissionais da saúde devem considerar monitoramento adicional e / ou tratamento conforme indicado clinicamente.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

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

Não há nenhuma experiência com superdose em estudos clínicos humanos. A dose mais alta testada é de 1200 mg de pertuzumabe/ 600 mg de trastuzumabe. Em caso de superdose os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais ou sintomas de reações adversas e instituído tratamento sintomático apropriado.

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

MS-1.0100.0672

Farm. Resp.: Liana Gomes de Oliveira- CRF-SP nº 32.252

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

Importado por

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691 CEP 04730-903 - São Paulo - SP CNPJ 33.009.945/0001-23

Serviço Gratuito de Informações - 0800 7720 289

www.roche.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 25/08/2022.

V003_Pac



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)*	Apresentações relacionadas
14/06/2022	4297087227	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/07/2020	2170079/20-6	1529 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto	13/12/2021	NA	VP/VPS	Solução injetável para administração subcutânea 600 mg + 600 mg /10 ml 1200 mg + 600 mg /15 ml
25/08/2022	Não disponível	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/08/2022	Não disponível	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/08/2022	VP Dizeres legais VPS Dizeres legais	VP/VPS	Solução injetável para administração subcutânea 600 mg + 600 mg /10 ml 1200 mg + 600 mg /15 ml

* VP = Bulas para o Paciente; VPS = Bulas para o Profissional de Saúde.