

# **Phesgo<sup>®</sup>**

**(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**

## 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 TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

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

### 1. INDICAÇÕES

#### 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 itens “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA” e “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

#### Câncer de Mama Metastático

**Phesgo®** está indicado, em combinação 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.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### ESTUDOS CLÍNICOS

##### Tratamento Neoadjuvante e Adjuvante de Câncer de Mama

A eficácia do **Phesgo®** para uso em combinação com quimioterapia foi estabelecida para o tratamento de pacientes com câncer de mama em estágio inicial HER2-positivo. O uso de **Phesgo®** para essa indicação é corroborado por evidências

de estudos adequados e bem controlados conduzidos com pertuzumabe e trastuzumabe intravenosos administrados em combinação com quimioterapia em adultos com câncer de mama em estágio inicial com superexpressão de HER2 (NEOSPHERE<sup>2</sup>, TRYPHAENA<sup>3</sup>, BERENICE<sup>4</sup>, APHINITY<sup>5</sup>) e dados de segurança e farmacocinéticos adicionais que demonstraram perfis de segurança e farmacocinética semelhantes entre **Phesgo**<sup>®</sup> e pertuzumabe e trastuzumabe intravenosos no estudo FeDeriCa<sup>1</sup> (Vide itens “9. REAÇÕES ADVERSAS” e “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”).

### FeDeriCa<sup>1</sup>

O Estudo FeDeriCa foi um estudo aberto, multicêntrico e randomizado, conduzido em 500 pacientes com câncer de mama HER2-positivo, operável ou localmente avançado (incluindo inflamatório), com tamanho de tumor > 2 cm ou nódulo-positivo. A superexpressão de HER2 foi definida como IHQ 3+ em > 10% das células imunorreativas ou amplificação do gene HER2 por ISH (taxa entre sinais do gene HER2 e sinais do centrômero 17 > 2,0) utilizando um teste aprovado. Os pacientes foram randomizados para receber oito ciclos de quimioterapia neoadjuvante com administração concomitante de quatro ciclos de **Phesgo**<sup>®</sup> ou pertuzumabe e trastuzumabe por via intravenosa durante os ciclos 5 a 8, seguidos por cirurgia. Os investigadores selecionaram um dos dois regimes de quimioterapias neoadjuvantes a seguir para pacientes individuais:

- Quatro ciclos de doxorrubicina (60 mg/m<sup>2</sup>) e ciclofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup>) a cada duas semanas, seguidos de paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) semanalmente por 12 semanas.
- Quatro ciclos de doxorrubicina (60 mg/m<sup>2</sup>) e ciclofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup>) a cada três semanas, seguidos por quatro ciclos de docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> no primeiro ciclo e, em seguida, 100 mg/m<sup>2</sup> nos ciclos subsequentes, a critério do investigador) a cada três semanas

Após a cirurgia, os pacientes continuaram a terapia com **Phesgo**<sup>®</sup> ou pertuzumabe e trastuzumabe por via intravenosa, conforme foram tratados antes da cirurgia, por mais 14 ciclos, a fim de concluir 18 ciclos de terapia anti HER2. Os pacientes também receberam radioterapia adjuvante e terapia endócrina, a critério do investigador. No período adjuvante, a substituição de trastuzumabe por via intravenosa por trastuzumabe por via subcutânea foi permitida a critério do investigador. Os pacientes receberam terapia direcionada ao HER2 a cada três semanas, de acordo com a Tabela 1, conforme segue:

**Tabela 1 - Dosagem e administração de Phesgo<sup>®</sup>, pertuzumabe intravenoso, trastuzumabe intravenoso, e trastuzumabe subcutâneo**

Medicamento	Administração	Dose	
		Inicial	Manutenção
<b>Phesgo</b> <sup>®</sup>	Por via subcutânea	1200 mg/600mg	600mg/600mg
Pertuzumabe	Por via intravenosa	840mg	420mg
Trastuzumabe	Por via intravenosa	8 mg/kg	6 mg/kg
Trastuzumabe	Por via subcutânea*	600 mg	

\* No período adjuvante, a substituição de trastuzumabe por via intravenosa por trastuzumabe por via subcutânea foi permitida a critério do investigador

FeDeriCa<sup>1</sup> foi desenhado para demonstrar a não inferioridade da C<sub>vale</sub> sérica de pertuzumabe do ciclo 7 (ou seja, ciclo 8 pré-dose) de pertuzumabe de **Phesgo**<sup>®</sup> em comparação ao pertuzumabe intravenoso (desfecho primário). Os desfechos secundários incluíram a C<sub>vale</sub> sérica de trastuzumabe no ciclo 7, a eficácia (resposta patológica completa [pCR], definida como a ausência de células neoplásicas invasivas na mama e nos linfonodos axilares) e segurança. A idade mediana era de 51 anos (faixa: 25-81) e a maioria dos pacientes era caucasiana (66%). A maioria dos pacientes tinham doença receptor hormonal-positiva (61%) ou doença nódulo-positiva (58%).

Os resultados de farmacocinética (PK) para o desfecho primário de pertuzumabe ciclo 7 C<sub>vale</sub> (ou seja, pré-dose ciclo 8), mostraram não inferioridade de pertuzumabe em **Phesgo**<sup>®</sup> (média geométrica 88,7 mcg / mL) em comparação com pertuzumabe intravenoso (média geométrica 72,4 mcg / mL) com uma razão média geométrica de 1,22 (IC de 90%: 1,14 1,31). O limite inferior do intervalo de confiança bilateral de 90% para a razão média geométrica de pertuzumabe em **Phesgo**<sup>®</sup> e pertuzumabe intravenoso foi de 1,14, ou seja, maior do que a margem predefinida de 0,8.

Os resultados de PK para o desfecho secundário, trastuzumabe no ciclo 7  $C_{\text{vale}}$  (ou seja, pré-dose ciclo 8), mostraram não inferioridade de trastuzumabe em **Phesgo**<sup>®</sup> (média geométrica 57,5 mcg / mL) em comparação com trastuzumabe intravenoso (média geométrica 43,2 mcg / mL) com uma razão média geométrica de 1,33 (IC de 90%: 1,24 1,43).

Os parâmetros farmacocinéticos de pertuzumabe e trastuzumabe são descritos no item “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”.

O resultado do desfecho secundário de eficácia, taxa de pCR, foi de 59,7% (IC de 95%: 53,3, 65,8) no braço de **Phesgo**<sup>®</sup> e 59,5% (IC de 95%: 53,2, 65,6) no braço de pertuzumabe e trastuzumabe por via intravenosa.

**Tabela 2 - Resumo de resposta completa patológica (pCR) (FeDeriCa)**

	<b>Phesgo</b> <sup>®</sup> n = 248	Pertuzumabe + trastuzumabe por via intravenosa n=252
pCR (ypT0/is, ypN0)	148 (59,7%)	150 (59,5%)
IC exato de 95% para taxa de pCR <sup>1</sup>	(53,3; 65,8)	(53,2; 65,6)
Diferença na taxa de pCR (braço SC menos IV)	0,15%	
IC de 95% para a diferença na taxa de pCR <sup>2</sup>	(-8,7% ; 9,0%)	

<sup>1</sup> Intervalo de confiança para binomial de uma amostra com uso do método de Pearson-Clopper.

<sup>2</sup> A correção de continuidade de Hauck-Anderson foi utilizada nesse cálculo.

### **Câncer de Mama Metastático**

A eficácia de **Phesgo**<sup>®</sup> para uso em combinação com docetaxel foi estabelecida para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático HER2-positivo que não receberam terapia anti-HER2 ou quimioterapia para doença metastática previamente. O uso de **Phesgo**<sup>®</sup> para essa indicação é corroborado por evidências de estudos adequados e bem controlados conduzidos com pertuzumabe e trastuzumabe intravenosos administrados em combinação com quimioterapia em adultos com câncer de mama metastático com superexpressão de HER2 (CLEOPATRA<sup>6</sup>) e dados de segurança e farmacocinéticos adicionais que demonstraram perfis de segurança e farmacocinética semelhantes entre **Phesgo**<sup>®</sup> e pertuzumabe e trastuzumabe intravenosos no estudo FeDeriCa<sup>1</sup> (vide itens “9. REAÇÕES ADVERSAS” e “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”).

### **Referências bibliográficas**

1. Primary Clinical Study report WO40324 (FEDERICA). A phase III, randomized, multicenter, open-label, two-arm study to evaluate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of subcutaneous administration of the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab in combination with chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer. Report No. 1096382. December 2019 (CDS 1.0).
2. 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. 1032196. June 2011 (CDS vs. 1.0).
3. 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. June 2009 (CDS 1.0).
4. 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 1.0)
5. Relatório de Estudo Clínico – BO25126 (APHINITY): A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled comparison of chemotherapy plus trastuzumab plus placebo versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive primary breast cancer. Report No. 1075429. Updated December 2017 (CDS 1.0).

6. Relatório de Estudo Clínico – WO20698/TOC4129g (CLEOPATRA) - 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: 1046288, October 2011 (CDS 1.0).

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Farmacodinâmica

##### Mecanismo de ação

Pertuzumabe tem como alvo o domínio de dimerização extracelular (subdomínio II) do HER2 e, assim, bloqueia a heterodimerização dependente de ligante de HER2 com outros membros da família HER, incluindo EGFR, HER3 e HER4. Como resultado, pertuzumabe inibe a sinalização intracelular iniciada por ligante através de duas principais vias de sinalização, a proteína quinase ativada por mitógenos (MAP) e a fosfoinositídeo 3-quinase (PI3K). A inibição dessas vias de sinalização pode resultar em parada no crescimento celular e apoptose, respectivamente

Trastuzumabe liga-se ao subdomínio IV do domínio extracelular da proteína HER2 para inibir a proliferação celular mediada por HER2, independentes do ligante, e a via de sinalização de PI3K em células tumorais humanas que superexpressam HER2.

Demonstrou-se que tanto a citotoxicidade celular dependente de anticorpos (CCDA) mediada por pertuzumabe quanto por trastuzumabe demonstraram ser exercidas preferencialmente em células cancerígenas que superexpressam HER2, em comparação com células cancerígenas que não superexpressam HER2.

Enquanto pertuzumabe isolado inibiu a proliferação de células tumorais humanas, a combinação de pertuzumabe e trastuzumabe aumentou a atividade antitumoral nos modelos de xenoenxerto com superexpressão de HER2

O hialuronano é um polissacarídeo encontrado na matriz extracelular do tecido subcutâneo. É despolimerizado pela enzima hialuronidase de ocorrência natural. Ao contrário dos componentes estruturais estáveis da matriz intersticial, o hialuronano tem meia-vida de, aproximadamente, 0,5 dia. A hialuronidase aumenta a permeabilidade do tecido subcutâneo ao despolimerizar o hialuronano. Nas doses administradas, a hialuronidase em **Phesgo**<sup>®</sup> atua de modo transitório e localmente.

Os efeitos da hialuronidase são reversíveis e a permeabilidade do tecido subcutâneo é restaurada em 24 a 48 horas.

Foi demonstrado que a hialuronidase aumenta a taxa de absorção de um produto de trastuzumabe na circulação sistêmica quando administrada por via subcutânea em Minisuíños Göttingen.

##### Eletrofisiologia Cardíaca

O efeito do pertuzumabe intravenoso com uma dose inicial de 840 mg seguida de uma dose de manutenção de 420 mg a cada três semanas no intervalo QTc foi avaliado em um subgrupo de 20 pacientes com câncer de mama positivo para HER2 (NCT00567190). Não foram detectadas grandes alterações no intervalo QT médio (ou seja, superior a 20 ms) em relação ao placebo com base no método de correção de Fridericia no estudo. Um pequeno aumento no intervalo QTc médio (ou seja, menos de 10 ms) não pode ser excluído devido às limitações do desenho do estudo.

Os efeitos do trastuzumabe nos desfechos eletrocardiográficos (ECG), incluindo duração do intervalo QTc, foram avaliados em pacientes com tumores sólidos HER2-positivos. O trastuzumabe não teve nenhum efeito clinicamente relevante na duração do intervalo QTc e não houve nenhuma relação evidente entre as concentrações séricas de trastuzumabe e a alteração na duração do intervalo QTcF em pacientes com tumores sólidos HER2-positivos.

#### Farmacocinética

##### Absorção

A concentração sérica máxima média ( $C_{máx}$ ) de pertuzumabe dentro de **Phesgo**<sup>®</sup> e o tempo para a concentração máxima ( $T_{máx}$ ) foram 157 mcg/ml e 3,82 dias, respectivamente. Com base na análise farmacocinética da população, a biodisponibilidade absoluta foi de 0,712 e a taxa de absorção de primeira ordem ( $K_a$ ) é de 0,348 (1/dia).

A mediana  $C_{máx}$  de trastuzumabe em **Phesgo**<sup>®</sup> e  $T_{máx}$  foi de 114 mcg/mL e 3,84 dias, respectivamente. Com base na análise farmacocinética da população, a biodisponibilidade absoluta foi de 0,771 e o  $K_a$  é de 0,404 (1/dia).

##### Distribuição

Com base na análise farmacocinética da população, o volume de distribuição do compartimento central ( $V_c$ ) de pertuzumabe em **Phesgo**<sup>®</sup> no paciente típico foi de 2,77 litros.

Com base na análise farmacocinética da população, o  $V_c$  do trastuzumabe subcutâneo no paciente típico foi de 2,91 litros.

##### Biotransformação

O metabolismo de **Phesgo**<sup>®</sup> não foi estudado diretamente. Os anticorpos são eliminados principalmente por catabolismo.

### Eliminação

Com base na análise farmacocinética da população, a depuração de pertuzumabe em **Phesgo**<sup>®</sup> foi de 0,163 L/dia e a meia-vida de eliminação ( $t_{1/2}$ ) foi de aproximadamente 24,3 dias.

Com base na análise farmacocinética da população, a depuração de trastuzumabe em **Phesgo**<sup>®</sup> foi de 0,111 L/dia. Estima-se que o trastuzumabe alcance concentrações <1 mcg/mL (aproximadamente 3% da  $C_{min, ss}$  da população ou cerca de 97% de *washout*) em pelo menos 95% dos pacientes 7 meses após a última dose.

### Pacientes idosos

Não foram realizados estudos para investigar a farmacocinética de **Phesgo**<sup>®</sup> em pacientes idosos.

Em análises de farmacocinética populacional de pertuzumabe em **Phesgo**<sup>®</sup> e pertuzumabe intravenoso, a idade não afetou significativamente a farmacocinética de pertuzumabe.

Em análises farmacocinéticas populacionais de trastuzumabe subcutâneo ou intravenoso, a idade demonstrou não ter efeito sobre a distribuição de trastuzumabe.

### Insuficiência renal

Não foram realizados estudos para investigar a farmacocinética de **Phesgo**<sup>®</sup> em pacientes com insuficiência renal.

Com base nas análises farmacocinéticas da população de pertuzumabe em **Phesgo**<sup>®</sup> e pertuzumabe intravenoso, o comprometimento renal demonstrou não afetar a exposição ao pertuzumabe; no entanto, apenas dados limitados de pacientes com insuficiência renal grave foram incluídos nas análises farmacocinéticas da população.

Numa análise farmacocinética populacional de trastuzumabe subcutâneo e intravenoso, a insuficiência renal demonstrou não afetar a disposição de trastuzumabe.

### Insuficiência hepática

Nenhum estudo de PK formal foi conduzido em pacientes com insuficiência hepática. Com base nas análises farmacocinéticas da população de pertuzumabe em **Phesgo**<sup>®</sup>, a insuficiência hepática leve demonstrou não afetar a exposição ao pertuzumabe. No entanto, apenas dados limitados de pacientes com insuficiência hepática leve foram incluídos nas análises farmacocinéticas da população. As moléculas de IgG1, como pertuzumabe e trastuzumabe, são catabolizadas por enzimas proteolíticas amplamente distribuídas, não restritas ao tecido hepático. Portanto, é improvável que as alterações na função hepática tenham efeito sobre a eliminação de pertuzumabe e trastuzumabe.

## **Farmacocinética em situações clínicas especiais**

### Populações Específicas

O peso corporal magro e o nível de albumina sérica basal foram incluídos como covariáveis significativas no modelo PK populacional do pertuzumabe. No entanto, nenhum ajuste da dose com base no peso corporal ou no nível de albumina basal é necessário, pois as mudanças na exposição não são consideradas clinicamente relevantes.

O peso corporal demonstrou uma influência estatisticamente significativa na PK do trastuzumabe. Em pacientes com peso corporal < 58 kg, a  $AUC_{0-21 \text{ dias}}$  média de trastuzumabe no Ciclo 7 foi aproximadamente 34% maior após a administração de **Phesgo**<sup>®</sup> do que após o tratamento com trastuzumabe intravenoso, já no grupo com peso corporal mais alto (> 77 kg), a  $AUC_{0-21 \text{ dia}}$  no Ciclo 7 foi 24% menor após a administração de **Phesgo**<sup>®</sup> do que após o tratamento com trastuzumabe intravenoso. No entanto, nenhum ajuste da dose com base no peso corporal é necessário, pois as mudanças na exposição não são consideradas clinicamente relevantes.

Nenhuma diferença clinicamente significativa na farmacocinética de pertuzumabe e trastuzumabe foi observada com base na idade (25 a 80 anos), na raça (Asiática e Não Asiática) e no comprometimento renal (depuração de creatinina determinada por Cockcroft-Gault de 30 mL/min ou mais). Os efeitos do comprometimento hepático na farmacocinética de pertuzumabe e trastuzumabe são desconhecidos.

### **Dados de segurança pré-clínica**

**Phesgo**<sup>®</sup> contém pertuzumabe, trastuzumabe e hialuronidase.

### Carcinogenicidade e mutagenicidade

- Pertuzumabe

Não foram realizados estudos para avaliar o potencial carcinogênico ou mutagênico do pertuzumabe.

- Trastuzumabe

Trastuzumabe não foi testado quanto ao potencial de carcinogenicidade.

Não foi observada evidência de atividade mutagênica quando o trastuzumabe foi testado nos ensaios padrão bacteriano de Ames e de mutagenicidade de linfócitos do sangue periférico humano em concentrações de até 5.000 mcg/ml. Em

um ensaio *in vivo* de micronúcleos, não foram observadas evidências de danos cromossômicos às células da medula óssea de camundongos após doses intravenosas em bolus de até 118 mg/kg de trastuzumabe.

#### - Hialuronidase

As hialuronidasas são encontradas na maioria dos tecidos do corpo. Não foram realizados estudos de longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogênico ou mutagênico da hialuronidase

#### Fertilidade

##### - Pertuzumabe

Nenhum estudo de fertilidade em animais específico foi realizado para avaliar o efeito de pertuzumabe.

Não foram observados efeitos adversos nos órgãos reprodutores masculinos e femininos em estudos de toxicidade de dose repetida com duração de até seis meses em macacos *cynomolgus*.

##### - Trastuzumabe

Um estudo de fertilidade foi realizado em macacos *cynomolgus* fêmeas em doses até 25 vezes a dose humana semanal recomendada de 2 mg/kg de trastuzumabe por via intravenosa, não revelando evidência de fertilidade comprometida, conforme medido pela duração do ciclo menstrual e pelos níveis de hormônios sexuais das fêmeas.

##### - Hialuronidase

Quando a hialuronidase (humana recombinante) subcutânea foi administrada a macacos *cynomolgus* por 39 semanas em níveis de dose de até 220.000 U/kg, ou seja >223 e 335 vezes mais altas que a dose humana, com base nas doses de ataque e manutenção, respectivamente, nenhuma evidência de toxicidade para o sistema reprodutivo masculino ou feminino foi encontrada através do monitoramento periódico dos parâmetros em vida, por exemplo, análises de sêmen, níveis hormonais, ciclos menstruais e também de patologia macroscópica, histopatologia e dados de peso de órgãos.

#### Teratogenicidade

##### - Pertuzumabe

Macacas *cynomolgus* prenhes foram tratadas no Dia Gestacional (GD) 19, com doses de ataque de 30 a 150 mg/kg de pertuzumabe, seguidas de doses quinzenais de 10 a 100 mg/kg. Esses níveis de dose resultaram em exposições clinicamente relevantes 2,5 a 20 vezes maiores que as exposições em humanos que receberam a dose recomendada, com base na  $C_{máx}$ . A administração intravenosa de pertuzumabe do GD19 ao GD50 (período de organogênese) foi embriotóxica, com aumentos dependentes da dose na morte embriofetal entre o GD25 e o GD70. As incidências de perda embriofetal foram de 33%, 50% e 85%. Na cesariana no GD100, foram identificados oligodrâmnio, diminuição dos pesos relativos do pulmão e do rim e evidência microscópica de hipoplasia renal consistente com atraso no desenvolvimento renal em todos os grupos de dose de pertuzumabe. A exposição a pertuzumabe foi relatada na prole de todos os grupos tratados, em níveis de 29% a 40% dos níveis séricos maternos no GD100.

##### - Trastuzumabe

Em estudos em que trastuzumabe por via intravenosa foi administrado a macacas *cynomolgus* prenhes durante o período de organogênese em doses de até 25 mg/kg administradas duas vezes por semana (até 25 vezes a dose semanal recomendada em humanos de 2 mg/kg), trastuzumabe atravessou a barreira placentária durante a fase inicial (Dias de Gestação 20 a 50) e tardia (Dias de Gestação 120 a 150). As concentrações resultantes de trastuzumabe no soro fetal e no líquido amniótico foram de aproximadamente 33% e 25%, respectivamente, daquelas presentes no soro materno, mas não foram associadas a efeitos adversos no desenvolvimento.

##### - Hialuronidase

Em um estudo embriofetal, camundongos receberam administração diariamente por injeção subcutânea durante o período de organogênese com hialuronidase (humana recombinante) em níveis de dose de até 2.200.000 U/kg, ou seja, >2.400 e 3.600 vezes superiores à dose humana, com base nas doses de ataque e manutenção, respectivamente. O estudo não encontrou evidências de teratogenicidade. Foram observados peso fetal reduzido e aumento do número de reabsorções fetais, sem efeitos encontrados na dose diária de 360.000 U/kg, que é > 400 e 600 vezes superior à dose humana, com base nas doses de ataque e manutenção, respectivamente.

Em um estudo de reprodução perinatal e pós-natal, camundongos receberam administração diariamente por injeção subcutânea com hialuronidase (humana recombinante) desde a implantação até a lactação e o desmame em níveis de dose de até 1.100.000 U/kg vezes superiores à dose humana, ou seja, >1.200 e 1.800, com base nas doses de ataque e manutenção, respectivamente. O estudo não encontrou efeitos adversos em maturação sexual, aprendizado e memória ou fertilidade da prole.

### Lactação

Em macacas *cynomolgus* em lactação, trastuzumabe estava presente no leite materno em cerca de 0,3% das concentrações séricas maternas após doses pré-parto (início no Dia de Gestação 120) e pós-parto (até o Dia 28 Pós-parto) de 25 mg/kg administradas duas vezes por semana (25 vezes a dose humana semanal recomendada de 2 mg/kg de trastuzumabe por via intravenosa). Macacos recém-nascidos com níveis séricos detectáveis de trastuzumabe não exibiram efeitos adversos no crescimento ou no desenvolvimento desde o nascimento até 1 mês de idade.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

**Phesgo**<sup>®</sup> é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a pertuzumabe, ou trastuzumabe ou a qualquer outro excipiente da fórmula.

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

### Cardiomiopatia

**Phesgo**<sup>®</sup> pode causar hipertensão, arritmias, disfunção cardíaca do ventrículo esquerdo, insuficiência cardíaca incapacitante, cardiomiopatia e morte cardíaca. **Phesgo**<sup>®</sup> pode causar diminuição assintomática da FEVE (fração de ejeção ventricular esquerda).

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**<sup>®</sup> também podem estar em maior risco de desenvolver disfunção cardíaca (vide itens “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS” e “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”).

Pacientes com histórico de doença cardíaca grave ou condições médicas cardíacas graves, histórico de disritmias ventriculares ou fatores de risco para disritmias ventriculares foram excluídos do estudo pivotal FeDeriCa de **Phesgo**<sup>®</sup> para câncer de mama em estágio inicial (neo) adjuvante.

O risco cardíaco deve ser cuidadosamente considerado e ponderado em relação à necessidade médica do paciente individual antes do uso de **Phesgo**<sup>®</sup> com uma antraciclina. Com base nas ações farmacológicas dos agentes direcionados ao HER2 e antraciclina, pode-se esperar que o risco de toxicidade cardíaca seja maior com o uso concomitante de **Phesgo**<sup>®</sup> e antraciclina do que com o uso sequencial.

O uso sequencial de **Phesgo**<sup>®</sup> (em combinação com um taxano) foi avaliado após o componente doxorrubicina de dois regimes baseados em antraciclina no estudo FeDeriCa, enquanto o uso sequencial de pertuzumabe intravenoso (em combinação com trastuzumabe e um taxano) foi avaliado após a epirrubicina ou o componente doxorrubicina de muitos regimes baseados em antraciclina nos estudos APHINITY e BERENICE. Apenas dados de segurança limitados estão disponíveis sobre o uso concomitante de pertuzumabe intravenoso em combinação com trastuzumabe e uma antraciclina. No estudo TRYPHAENA, pertuzumabe intravenoso em combinação com trastuzumabe foi administrado concomitantemente com epirrubicina, como parte do regime FEC (fluoruracila, epirrubicina, ciclofosfamida). Apenas pacientes que nunca tinham recebido quimioterapia foram tratados e receberam baixas doses cumulativas de epirrubicina (até 300 mg / m<sup>2</sup>). Neste estudo, a segurança cardíaca foi semelhante à observada em pacientes que receberam o mesmo regime, mas com pertuzumabe administrado sequencialmente (após quimioterapia FEC).

### Monitoramento Cardíaco

Antes do início da administração de **Phesgo**<sup>®</sup>, realize uma avaliação cardíaca rigorosa, incluindo histórico, exame físico e determinação da FEVE por ecocardiograma ou exame MUGA (angiografia de múltipla entrada).

Durante o tratamento com **Phesgo**<sup>®</sup>, avalie a FEVE em intervalos regulares (vide item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

Se, após uma avaliação repetida dentro de aproximadamente 3 semanas, a FEVE não tiver melhorado, tiver diminuído ainda mais e/ou se o paciente estiver sintomático, descontinue permanentemente a administração de **Phesgo**<sup>®</sup>.

Após a conclusão da administração de **Phesgo**<sup>®</sup>, continue realizando o monitoramento de cardiomiopatia e avalie as medições da FEVE a cada 6 meses durante pelo menos 2 anos como um componente da terapia adjuvante.

### Phesgo<sup>®</sup>

No estudo FeDeriCa, a porcentagem de pacientes com pelo menos um distúrbio cardíaco foi de 22% no braço tratado com **Phesgo**<sup>®</sup>. A reação adversa cardíaca mais frequente no braço tratado com **Phesgo**<sup>®</sup> foi fração de ejeção reduzida. A incidência de insuficiência cardíaca (Classe III/IV da NYHA) com diminuição de  $\geq 10\%$  da FEVE e uma diminuição para menos de 50% foi de 0,8% no braço tratado com **Phesgo**<sup>®</sup>. Diminuições assintomáticas ou levemente sintomáticas



(Classe II da NYHA) confirmadas de  $\geq 10\%$  da FEVE e uma diminuição para menos de 50% foram de 1,2% no braço tratado com **Phesgo**<sup>®</sup> (Vide item “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

**Phesgo**<sup>®</sup> e/ou pertuzumabe e trastuzumabe por via intravenosa não foram estudados em pacientes com um valor de FEVE pré-tratamento  $< 55\%$  (EBC) ou  $< 50\%$  (MBC); histórico anterior de ICC, condições que poderiam prejudicar a função ventricular esquerda, como hipertensão não controlada, infarto do miocárdio recente, arritmia cardíaca séria que exige tratamento ou exposição cumulativa anterior a antraciclina  $> 360 \text{ mg/m}^2$  de doxorubicina ou equivalente.

### **Eventos pulmonares**

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, síndrome da angústia respiratória aguda, pneumonia, pneumonite, derrame 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 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**<sup>®</sup>. Deve-se ter cuidado com a pneumonite, especialmente em pacientes tratados concomitantemente com taxanos.

### **Neutropenia febril**

Pacientes tratados com **Phesgo**<sup>®</sup> em combinação com um taxano apresentam risco aumentado de neutropenia febril.

Os pacientes tratados com pertuzumabe intravenoso em combinação com trastuzumabe e docetaxel apresentam risco aumentado de neutropenia febril em comparação com pacientes tratados com placebo, trastuzumabe e docetaxel, especialmente durante os primeiros 3 ciclos de tratamento. No estudo CLEOPATRA em câncer de mama metastático, as contagens de neutrófilos nadir foram semelhantes em pacientes tratados com pertuzumabe e tratados com placebo. A maior incidência de neutropenia febril em pacientes tratados com pertuzumabe foi associada à maior incidência de mucosite e diarreia nesses pacientes. O tratamento sintomático para mucosite e diarreia deve ser considerado. Não foram relatados eventos de neutropenia febril após a interrupção do docetaxel.

### **Reações relacionadas à administração**

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

Embora não tenham sido observados resultados fatais resultantes de reações relacionadas com a injeção com **Phesgo**<sup>®</sup>, 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 relacionadas à administração ocorreram em 21% dos pacientes que receberam **Phesgo**<sup>®</sup>. No braço tratado com **Phesgo**<sup>®</sup>, as reações relacionadas à administração mais comuns foram reações no local da injeção (15%) e dor no local da injeção (2%).

### **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. **Phesgo**<sup>®</sup> deve ser descontinuado definitivamente em caso de reações de hipersensibilidade graves de grau 4 do NCI-CTCAE (anafilaxia), broncoespasmo ou síndrome da dificuldade respiratória aguda (vide item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”, subitem “Modificações de dose”).

No estudo FeDeriCa, a incidência de hipersensibilidade foi de 1,2% no braço tratado com **Phesgo**<sup>®</sup>.

### **Diarreia**

**Phesgo**<sup>®</sup> pode provocar diarreia grave. A diarreia é mais frequente durante a administração concomitante com a terapia com taxano. Pacientes idosos ( $\geq 65$  anos) têm maior risco de diarreia em comparação com pacientes mais jovens ( $< 65$  anos). Trate a diarreia de acordo com a prática e as diretrizes padrão. A intervenção precoce com loperamida, reposição de fluidos e eletrólitos deve ser considerada, principalmente em pacientes idosos e em caso de diarreia grave ou prolongada. A interrupção do tratamento com **Phesgo**<sup>®</sup> deve ser considerada se nenhuma melhora na condição do paciente for alcançada. Quando a diarreia está controlada, o tratamento com **Phesgo**<sup>®</sup> pode ser reinstaurado.

## **Mulheres e homens com potencial reprodutivo**

### **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* (vide item “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”).

#### **Trastuzumabe**

Os estudos de reprodução realizados em macacos *cynomolgus* com trastuzumabe não revelaram evidência de diminuição da fertilidade nas fêmeas de macacos *cynomolgus* (vide item “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”).

### **Uso durante a gravidez e lactação**

**Phesgo**<sup>®</sup> pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida. Em relatórios pós-comercialização, o uso de trastuzumabe intravenoso durante a gravidez resultou em casos de oligoidrâmnio e sequência de oligoidrâmnio que se manifestaram como hipoplasia pulmonar, anormalidades esqueléticas e morte neonatal. Em um estudo de reprodução animal, a administração de pertuzumabe por via intravenosa em macacas *cynomolgus* prenhes durante o período de organogênese resultou em oligoidrâmnio, atraso no desenvolvimento dos rins fetais e morte embriofetal em exposições 2,5 a 20 vezes a exposição em humanos na dose recomendada, com base na C<sub>máx</sub>.

Informe mulheres grávidas e mulheres com potencial reprodutivo que a exposição ao **Phesgo**<sup>®</sup> durante a gravidez ou nos 7 meses anteriores à concepção pode resultar em danos fetais.

### **Exame de Gravidez**

Verifique o status de gravidez de mulheres com potencial reprodutivo antes do início de **Phesgo**<sup>®</sup>.

### **Contraceção**

Aconselhe as mulheres com potencial reprodutivo a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e por 7 meses após a última dose de **Phesgo**<sup>®</sup>.

### **Gravidez**

**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.**

**Phesgo**<sup>®</sup> deve ser evitado durante a gravidez, a menos que o potencial benefício para a mãe supere o risco potencial para o feto.

Notifique o paciente sobre os possíveis riscos a um feto. Existem considerações clínicas se **Phesgo**<sup>®</sup> for utilizado durante a gravidez ou no período de 7 meses antes da concepção. Vide informações a seguir.

O risco associado estimado de defeitos congênitos de grande porte e aborto espontâneo para a população indicada é desconhecido. Na população geral dos EUA, o risco associado estimado de defeitos congênitos de grande porte e aborto espontâneo em gestações clinicamente reconhecidas é de 2% – 4% e 15% – 20%, respectivamente.

### **Considerações Clínicas**

Monitore oligoidrâmnio em mulheres que receberam **Phesgo**<sup>®</sup> durante a gravidez ou no período de 7 meses antes da concepção. Se ocorrer oligoidrâmnio, realize testes fetais apropriados para a idade gestacional e consistentes com os padrões de tratamento da comunidade.

Relatos de casos descreveram oligoidrâmnio em mulheres grávidas que receberam trastuzumabe isolado ou em combinação com quimioterapia. Em alguns relatos de caso, o índice de líquido amniótico aumentou após trastuzumabe ter sido interrompido. Em um caso, a terapia com trastuzumabe foi retomada após a melhora do índice amniótico, e oligoidrâmnio voltou a ocorrer.

### **Lactação**

Não há informações sobre a presença de pertuzumabe, trastuzumabe ou hialuronidase no leite humano, os efeitos no lactente ou os efeitos na produção de leite. Dados publicados sugerem que a IgG humana está presente no leite humano, mas não entra na circulação neonatal e infantil em quantidades substanciais. Trastuzumabe estava presente no leite de macacas *cynomolgus* em lactação, mas não esteve associado à toxicidade neonatal. Considere os benefícios de desenvolvimento e saúde do aleitamento materno, juntamente com a necessidade clínica da mãe em relação ao

tratamento com **Phesgo**<sup>®</sup> e quaisquer efeitos adversos em potencial sobre a criança amamentada quanto ao **Phesgo**<sup>®</sup> ou a condição materna subjacente. Essa consideração também deve levar em conta a meia-vida de eliminação do pertuzumabe e o período de eliminação (*wash out*) de trastuzumabe de 7 meses (Vide item “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”).

#### **Uso em crianças**

A segurança e a eficácia de **Phesgo**<sup>®</sup> em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

#### **Uso em idosos**

Do número total de pacientes no Estudo FeDeriCa (n = 500) tratados com **Phesgo**<sup>®</sup>, 11% tinham 65 anos ou mais, enquanto 1,6% tinham 75 anos ou mais.

Os estudos clínicos de **Phesgo**<sup>®</sup> não incluíam números suficientes de pacientes com 65 anos ou mais para determinar se eles respondiam de maneira diferente dos pacientes mais jovens. Nos estudos de trastuzumabe intravenoso, o risco de disfunção cardíaca foi maior em pacientes geriátricos do que em pacientes mais jovens, seja naqueles que receberam tratamento para terapia adjuvante ou para doença metastática. Outras diferenças na segurança ou na eficácia não foram observadas entre pacientes idosos e pacientes mais jovens. Nos estudos de pertuzumabe intravenoso em combinação com trastuzumabe, o risco de ocorrência de apetite reduzido, anemia, peso reduzido, astenia, disgeusia, neuropatia periférica e hipomagnesemia foi maior em pacientes com 65 anos de idade ou mais do que em pacientes com menos de 65 anos de idade.

#### **Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

**Phesgo**<sup>®</sup> possui influência mínima na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Reações relacionadas à injeção e à tontura podem ocorrer durante o tratamento de **Phesgo**<sup>®</sup> (vide itens “4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

Até o momento, não há informações de que **Phesgo**<sup>®</sup> possa causar *doping*.

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

### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Os pacientes que recebem antraciclina após interromperem a administração de **Phesgo**<sup>®</sup> podem estar em maior risco de desenvolver disfunção cardíaca devido ao longo período de eliminação (*washout*) de **Phesgo**<sup>®</sup> (vide item “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”). Se possível, evite o uso de terapia à base de antraciclina por até 7 meses após a interrupção da administração de **Phesgo**<sup>®</sup>. Caso sejam utilizadas antraciclinas, monitore com cuidado a função cardíaca do paciente.

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

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

**Phesgo**<sup>®</sup> 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.**

Do ponto de vista microbiológico, uma vez que a solução injetável for transferida do frasco-ampola para a seringa, o medicamento deve ser utilizado imediatamente, considerando que o medicamento não contém conservantes em sua formulação. Se não for utilizado imediatamente, o preparo deve ser realizado em condições assépticas controladas e validadas.

Uma vez que a solução injetável for transferida do frasco-ampola para a seringa, o produto é estável química e fisicamente por 28 dias a 2 e 8 °C protegido da luz e por 24 horas a 9 e 30 °C (tempo cumulativo no frasco e na seringa) sob luz do dia difusa.

#### **Prazo de validade**

Este medicamento possui prazo de validade de 18 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.**

A injeção de **Phesgo**<sup>®</sup> é uma solução estéril, sem conservantes, límpida a opalescente, e incolor a levemente acastanhada, em frascos-ampola de dose única para administração subcutânea.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Pacientes que estejam recebendo **Phesgo**<sup>®</sup> devem apresentar *status* tumoral positivo para HER2, definido como um escore de 3+ por IHQ (imuno-histoquímica) 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.

### **Posologia**

#### **Informações Importantes**

**Phesgo**<sup>®</sup> é destinado para uso subcutâneo apenas na coxa. **Não administrar por via intravenosa.**

**Phesgo**<sup>®</sup> possui instruções sobre posologia e modo de usar que são diferentes das de pertuzumabe intravenoso, trastuzumabe intravenoso e trastuzumabe subcutâneo quando administrados isoladamente.

Não substitua **Phesgo**<sup>®</sup> por pertuzumabe, trastuzumabe, trastuzumabe entansina ou trastuzumabe deruxtecano.

**Phesgo**<sup>®</sup> deve sempre ser administrado por um profissional de saúde.

Em pacientes que recebem um regime à base de antraciclina para câncer de mama em estágio inicial, administre **Phesgo**<sup>®</sup> após a conclusão da antraciclina.

Em pacientes que recebem **Phesgo**<sup>®</sup> para câncer de mama em estágio inicial juntamente com docetaxel ou paclitaxel, administre docetaxel ou paclitaxel depois do **Phesgo**<sup>®</sup>.

Em pacientes que recebem **Phesgo**<sup>®</sup> para câncer de mama metastático juntamente com docetaxel, administre docetaxel depois do **Phesgo**<sup>®</sup>.

Se um regime à base de carboplatina for usado, a dose recomendada de docetaxel é de 75 mg/m<sup>2</sup> (sem aumento da dose).

Monitore atentamente os pacientes durante a injeção e por, no mínimo, 30 minutos após a dose inicial de **Phesgo**<sup>®</sup> e por 15 minutos após cada dose de manutenção de **Phesgo**<sup>®</sup> para detectar sinais ou sintomas de hipersensibilidade ou reações relacionadas à administração. Se ocorrer uma reação significativa relacionada à injeção, diminua a velocidade ou faça uma pausa na injeção e administre terapias médicas apropriadas. Avalie e monitore atentamente os pacientes até a resolução completa dos sinais e dos sintomas. Medicamentos para tratar essas reações, bem como equipamentos de emergência, devem estar disponíveis para uso imediato (Vide item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e subitem “Modificações de dose - Hipersensibilidade e reações relacionadas à administração”).

### **Doses e cronogramas recomendados**

As doses e os cronogramas de administração recomendados para **Phesgo**<sup>®</sup> são apresentados na Tabela 3.

**Tabela 3 - Dose e Cronograma de Administração Recomendados**

<b>Dose</b>	<b>Concentração</b>	<b>Instruções de Administração</b>
<b>Dose inicial</b>	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
<b>Dose de manutenção</b> (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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup>. Nos pacientes que recebem pertuzumabe e trastuzumabe por via intravenosa em um intervalo de menos de 6 semanas desde a última dose, administre **Phesgo**<sup>®</sup> como uma dose de manutenção de 600 mg de pertuzumabe/600 mg de trastuzumabe e a cada 3 semanas para as administrações subsequentes. Nos pacientes que recebem pertuzumabe e trastuzumabe por via intravenosa em um intervalo de 6 semanas ou mais desde a última dose, administre **Phesgo**<sup>®</sup> como uma dose inicial de 1.200 mg de pertuzumabe/600 mg de trastuzumabe, seguida por uma dose de manutenção de 600 mg de pertuzumabe/600 mg de trastuzumabe a cada 3 semanas para as administrações subsequentes.

#### Tratamento Neoadjuvante de Câncer de Mama

Administre **Phesgo**<sup>®</sup> a cada 3 semanas durante 3 a 6 ciclos como parte de um regime de tratamento para câncer de mama em estágio inicial (Vide item “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA”).

Consulte a bula de Perjeta<sup>®</sup> (pertuzumabe), administrado em combinação com trastuzumabe e quimioterapia, para obter informações sobre a dose recomendada e modificações da dose.

Após uma cirurgia, os pacientes devem continuar recebendo **Phesgo**<sup>®</sup> 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

Administre **Phesgo**<sup>®</sup> a cada 3 semanas por 1 ano no total (até 18 ciclos) ou até a recorrência da doença ou toxicidade não manejável, o que ocorrer primeiro, como parte de um esquema completo para o câncer de mama inicial, incluindo quimioterapia padrão à base de antraciclina e/ou taxano. **Phesgo**<sup>®</sup> deve ter início no Dia 1 do primeiro ciclo contendo taxano (Vide item “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA”).

#### Tratamento de Câncer de Mama Metastático

Quando administrado com **Phesgo**<sup>®</sup>, a dose inicial de docetaxel recomendada é de 75 mg/m<sup>2</sup> administrada por via intravenosa. A dose pode ser escalonada até 100 mg/m<sup>2</sup>, administrada a cada 3 semanas, se a dose inicial for bem tolerada. Administre **Phesgo**<sup>®</sup> até a progressão da doença ou toxicidade não manejável, o que ocorrer primeiro.

#### Modificações de dose

##### Doses atrasadas ou perdidas

Para doses atrasadas ou perdidas de **Phesgo**<sup>®</sup>, se o tempo entre duas injeções sequenciais for inferior a 6 semanas, administre 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, administre 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 quimioterapias, vide bula de tais medicamentos para mais informações.

#### Cardiomiopatia

Avalie a FEVE antes de introduzir **Phesgo**<sup>®</sup> e a intervalos regulares durante o tratamento conforme indicado na Tabela 4. As recomendações para modificação de dose devido a disfunção da FEVE também estão indicadas na Tabela 4 (vide item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

**Tabela 4 - Doses recomendadas para disfunção ventricular esquerda**

	FEVE pré-tratamento:	Monitorar FEVE a cada:	Suspender <b>Phesgo</b> <sup>®</sup> por pelo menos 3 semanas devido à diminuição da FEVE para:	Retomar <b>Phesgo</b> <sup>®</sup> após 3 semanas se a FEVE recuperar para:
<b>Câncer de mama inicial</b>	≥ 55%*	~12 semanas (uma vez durante a terapia neoadjuvante)	<50% com diminuição de ≥10 pontos percentuais abaixo do valor pré-tratamento	<div style="text-align: center;">Ou</div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;">≥ 50%</div> <div style="width: 45%; text-align: right;">&lt; 10 pontos percentuais abaixo do valor pré-tratamento</div> </div>
<b>Câncer de</b>	≥ 50%	~12 semanas	Ou	Ou

<b>mama metastático</b>			< 40%	40%-45% com uma diminuição $\geq$ 10 pontos percentuais abaixo do valor pré-tratamento	> 45%	40%-45% com uma diminuição < 10 pontos percentuais abaixo do valor pré-tratamento
-------------------------	--	--	-------	--	-------	---

\*Para pacientes recebendo quimioterapia com antraciclina, é necessário que a FEVE esteja  $\geq$  50% após o término da antraciclina, antes de iniciar **Phesgo**<sup>®</sup>.

Se, após uma avaliação repetida dentro de aproximadamente 3 semanas, a FEVE não tiver melhorado, tiver diminuído ainda mais e/ou se o paciente estiver sintomático, descontinue permanentemente a administração de **Phesgo**<sup>®</sup> (Vide item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

### **Hipersensibilidade e reações relacionadas à administração**

Interrompa a injeção imediatamente se o paciente apresentar uma reação de hipersensibilidade grave (por exemplo, anafilaxia). (Vide item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Descontinue permanentemente a administração de **Phesgo**<sup>®</sup> 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. Nos pacientes que apresentam reações de hipersensibilidade de Grau 1 ou 2 reversíveis, considere o uso de pré-medicação com analgésico, antipirético ou anti-histamínico antes da readministração de **Phesgo**<sup>®</sup> (Vide item “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

### **Preparo para Administração**

Para evitar erros de medicação, é importante verificar os rótulos dos frascos-ampola para garantir que o medicamento que está sendo preparado e administrado seja **Phesgo**<sup>®</sup> e não pertuzumabe intravenoso, trastuzumabe intravenoso ou trastuzumabe subcutâneo.

Os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto a material particulado e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o recipiente permitirem. Não utilize o frasco-ampola caso haja partículas ou descoloração. Não agite. Descarte qualquer porção não utilizada restante no frasco ampola.

Tanto para a dose inicial como para a dose de manutenção, cada frasco ampola de **Phesgo**<sup>®</sup> correspondente está pronto para uso de uma injeção subcutânea, e não deve ser diluído.

São necessárias uma seringa, uma agulha de transferência e uma agulha de injeção para retirar a solução de **Phesgo**<sup>®</sup> do frasco-ampola e injetá-la por via subcutânea. **Phesgo**<sup>®</sup> pode ser injetado com uso de agulhas de injeção hipodérmicas de 25G-27G (3/8” – 5/8”).

Para evitar o entupimento da agulha, coloque a agulha de injeção hipodérmica na seringa imediatamente antes da administração, seguido por ajuste de volume para 15 mL (dose inicial) e 10 mL (dose de manutenção). Se a dose não for administrada imediatamente e a solução de **Phesgo**<sup>®</sup> tiver sido retirada do frasco para a seringa, substitua a agulha de transferência por uma tampa de fechamento da seringa. Rotule a seringa com o adesivo destacável e guarde a seringa conforme instruções presentes no item “7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO”.

**Phesgo**<sup>®</sup> é compatível com aço inoxidável, polipropileno, policarbonato, polietileno, poliuretano, policloreto de vinila e etileno polipropileno fluorado.

### **Administração**

- Administre **Phesgo**<sup>®</sup> na dose de 1.200 mg, 600 mg/15 mL por via subcutânea durante aproximadamente 8 minutos
- Administre **Phesgo**<sup>®</sup> na dose de 600 mg, 600 mg/10 mL por via subcutânea durante aproximadamente 5 minutos

O local da injeção subcutânea deve ser alternado somente entre a coxa esquerda e a direita. Novas injeções devem ser administradas a, pelo menos, 1 polegada (2,5 cm) do local anterior em pele saudável e nunca em áreas onde a pele esteja vermelha, machucada, sensível ou rígida. Não divida a dose em duas seringas ou entre dois locais de administração. Durante o curso do tratamento com **Phesgo**<sup>®</sup>, outros medicamentos para administração subcutânea devem ser preferencialmente injetados em locais diferentes.

## **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 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**<sup>®</sup> ou pertuzumabe intravenoso em combinação com trastuzumabe e quimioterapia foram alopecia, diarreia, náusea, anemia e astenia.

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

O perfil de segurança de **Phesgo**<sup>®</sup> foi de forma geral consistente com o perfil de segurança conhecido de pertuzumabe intravenoso em combinação com trastuzumabe, com a adição de reação no local da injeção.

#### Tratamento Neoadjuvante e Adjuvante de Câncer de Mama

A segurança de **Phesgo**<sup>®</sup> 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 (Vide item “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA”).

Os pacientes foram randomizados para receber **Phesgo**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> ou pertuzumabe e trastuzumabe intravenosos durante os ciclos 5 a 8, seguida por cirurgia. Após uma cirurgia, os pacientes continuaram a terapia com **Phesgo**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> foi de 24 semanas (faixa: 0-42 semanas).

Reações adversas sérias ocorreram em 16% dos pacientes que receberam **Phesgo**<sup>®</sup>. 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup>. As reações adversas que resultaram na descontinuação permanente de **Phesgo**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup>.

As reações adversas que exigiram a interrupção da administração em  $> 1\%$  dos pacientes que receberam **Phesgo**<sup>®</sup> incluíam neutropenia (8%), contagem de neutrófilos reduzida (4%) e diarreia (7%).

A Tabela 5 resume as reações adversas no estudo FeDeriCa.

**Tabela 5 - Reações adversas ( $\geq 5\%$ ) em pacientes que receberam **Phesgo**<sup>®</sup> no estudo FeDeriCa**

Sistema Corporal/Reações Adversas	<b>Phesgo</b> <sup>®</sup> (n=248)		<b>Pertuzumabe intravenoso mais trastuzumabe intravenoso ou subcutâneo</b> (n=252)	
	<b>Todos os Graus %</b>	<b>Graus 3 – 4 %</b>	<b>Todos os Graus %</b>	<b>Graus 3 – 4 %</b>
<b>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo</b>				
Alopecia	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	9	0,0	5	0,0
Dermatite	7	0,0	6	0,0

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 %
Distúrbio ungueal	7	0,0	7	0,4
Síndrome da eritrodisestesia palmo-plantar	6	0,8	5	0,4
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>				
Náusea	60	2	61	1,6
Diarreia	60	7	57	4,8
Estomatite	25	0,8	24	0,8
Constipação	22	0,0	21	0,0
Vômito	20	0,8	19	1,2
Dispepsia	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
<b>Distúrbios do sangue e do sistema linfático</b>				
Anemia	36	1,6	43	4,4
Neutropenia	22	14	27	14
Leucopenia	9	2,4	14	2
Neutropenia febril	7	7	6	6
<b>Distúrbios gerais e condições do local de administração</b>				
Astenia	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
Pirexia	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
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>				
Disgeusia	17	0,0	14	0,0
Neuropatia sensorial periférica	16	0,8	14	0,4
Dor de cabeça	17	0,0	25	0,8
Neuropatia periférica	12	0,4	15	2
Parestesia	10	0,8	8	0,0
Tontura	13	0,0	11	0,0
<b>Investigações</b>				
Peso reduzido	11	0,8	6	0,8
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>				
Mialgia	25	0,4	19	0,4
Artralgia	24	0,0	28	0,4
Dor nas costas	10	0,0	4,8	0,0



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 %
Dor óssea	7	0,0	5	0,0
Dor nas extremidades	6	0,0	8	0,0
Espasmos musculares	6	0,0	7	0,0
Dor musculoesquelética	6	0,4	8	0,0
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino</b>				
Tosse	15	0,4	13	0,0
Epistaxe	12	0	14	0,4
Dispneia	10	1,2	5	0,0
Rinorreia	7	0,0	4,4	0,0
<b>Infecções e infestações</b>				
Infecção do trato respiratório superior	11	0,0	8	0,8
Nasofaringite	9	0,0	10	0,0
Paroníquia	7	0,4	3,6	0,0
Infecção do trato urinário	7	0,4	5	0,0
<b>Lesão, intoxicação e complicações do procedimento</b>				
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
<b>Distúrbios do metabolismo e da nutrição</b>				
Apetite reduzido	17	0,8	19	0,4
Hipocalemia	7	1,6	8	0,0
<b>Transtornos psiquiátricos</b>				
Insônia	17	0,0	13	0,4
<b>Distúrbios oculares</b>				
Aumento da lacrimação	5	0,4	6	0,0
Olho seco	5	0,4	3,2	0,0
<b>Distúrbios vasculares</b>				
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 6 resume as anormalidades laboratoriais no estudo FeDeriCa.

**Tabela 6 - Anormalidades Laboratoriais Seleccionadas (≥ 5%) que Pioraram desde o Período Basal em Pacientes que Receberam Phesgo® no Estudo FeDeriCa <sup>1</sup>**

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 %
<b>Hematologia</b>				
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
<b>Química</b>				
Creatinina (elevada)	84	0,0	87	0,4
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

<sup>1</sup> 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 7 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 7 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 7 – 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 %
----------------------------	---	---

	<b>Todos os graus %</b>	<b>Graus 3 – 4 %</b>	<b>Todos os graus %</b>	<b>Graus 3 – 4 %</b>
<b>Distúrbios gerais e condições do local de aplicação</b>				
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
<b>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo</b>				
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
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>				
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
<b>Distúrbios do sangue e do sistema linfático</b>				
Neutropenia	53	49	50	46
Anemia	23	2	19	4
Leucopenia	18	12	20	15
Neutropenia febril*	14	13	8	7
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>				
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
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo</b>				
Mialgia	23	1	24	0,8
Artralgia	15	0,2	16	0,8
<b>Infecções e infestações</b>				
Infecções do trato respiratório superior	17	0,7	13	0
Nasofaringite	12	0	13	0,3
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais</b>				
Dispneia	14	1	16	2
<b>Distúrbios do metabolismo e da nutrição</b>				
Redução do apetite	29	2	26	2
<b>Distúrbios oculares</b>				
Aumento do lacrimejamento	14	0	14	0
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>				
Insônia	13	0	13	0

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

As seguintes reações adversas comuns clinicamente relevantes foram reportadas em < 10% dos pacientes no grupo de pacientes tratado com Perjeta® (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 8 relata as reações adversas que ocorreram em pacientes que receberam tratamento neoadjuvante com Perjeta® (pertuzumabe) 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® (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 %
<b>Distúrbios gerais e condições do local de aplicação</b>								
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
<b>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo</b>								
Alopecia	66	0	65	0	3	0	67	0
Rash (erupção cutânea)	21	2	26	0,9	11	0	29	1
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>								
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
<b>Distúrbios do sangue e do sistema linfático</b>								
Neutropenia	64	59	50	45	0,9	0,9	65	57

Leucopenia	21	11	9	5	0	0	14	9
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>								
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
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo</b>								
Mialgia	22	0	22	0	9	0	21	0
Artralgia	8	0	10	0	5	0	10	0
<b>Distúrbios do metabolismo e da nutrição</b>								
Redução do apetite	7	0	14	0	2	0	15	0
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>								
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<sup>®</sup> (pertuzumabe) no estudo NEOSPHERE: (Ptz = Perjeta<sup>®</sup>; H = Herceptin<sup>®</sup> [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<sup>®</sup> (pertuzumabe) foi administrado em combinação com Herceptin<sup>®</sup> (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, dispnéia, náusea e vômito.

Da mesma forma, quando Perjeta<sup>®</sup> (pertuzumabe) foi administrado em combinação com docetaxel, carboplatina, e Herceptin<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (pertuzumabe) em combinação com Herceptin<sup>®</sup> (trastuzumabe) e docetaxel, após FEC, e em 8% dos pacientes recebendo Perjeta<sup>®</sup> (pertuzumabe) em combinação com Herceptin<sup>®</sup> (trastuzumabe). As reações adversas mais comuns (>2%) que resultaram em uma descontinuação permanente de Perjeta<sup>®</sup> (pertuzumabe) foram disfunção ventricular esquerda, hipersensibilidade e neutropenia. A tabela 9 relata as reações adversas que ocorreram em pacientes que receberam tratamento neoadjuvante com Perjeta<sup>®</sup> (pertuzumabe) 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® (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 %
<b>Distúrbios gerais e condições do local de aplicação</b>						
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
<b>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo</b>						
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
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>						
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
<b>Distúrbios do sangue e do sistema linfático</b>						
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
<b>Distúrbios do sistema imune</b>						
Hipersensibilidade	10	3	1	0	12	3
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>						
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
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo</b>						
Mialgia	17	0	11	1	11	0
Artralgia	11	0	12	0	7	0
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais</b>						
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
<b>Distúrbios do metabolismo e da nutrição</b>						
Redução de apetite	21	0	11	0	21	0
<b>Distúrbios oculares</b>						
Aumento do lacrimejamento	13	0	5	0	8	0
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>						
Insônia	11	0	13	0	21	0
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>						
Aumento da ALT	7	0	3	0	11	4

FEC=5-fluorouracil, epirubicina, ciclofosfamida / TCH=docetaxel, carboplatina, Herceptin<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (pertuzumabe) no estudo TRYPHAENA: (Ptz= Perjeta<sup>®</sup> (pertuzumabe); H= Herceptin<sup>®</sup> (trastuzumabe); D=docetaxel; FEC=fluoracil, epirubicina e ciclofosfamida; TCH = docetaxel, carboplatina e Herceptin<sup>®</sup> [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<sup>®</sup> (pertuzumabe) em combinação com Herceptin<sup>®</sup> (trastuzumabe) e quimioterapia ou placebo em combinação com Herceptin<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> (pertuzumabe) e 12% em pacientes no grupo tratado com placebo. Reações adversas que resultaram em descontinuação permanente de Perjeta<sup>®</sup> (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 10 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 10 – 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 %	Graus 3 – 4 %	Todos os graus %	Graus 3 – 4 %
<b>Distúrbios gerais e condições do local de aplicação</b>				
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
<b>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo</b>				
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
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>				
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
<b>Distúrbios do sangue e do sistema linfático</b>				
Anemia	28	7	23	5



Neutropenia	25	16	23	16
Neutropenia febril*	12	12	11	11
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>				
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
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo</b>				
Artralgia	29	0,9	33	1
Mialgia	26	0,9	30	1
Dor nas extremidades	10	0,2	10	0,2
<b>Infecções e infestações</b>				
Nasofaringite	13	<0,1	12	0,1
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais</b>				
Epistaxe	18	<0,1	14	0
Tosse	16	<0,1	15	<0,1
Dispneia	12	0,4	12	0,5
<b>Distúrbios do metabolismo e da nutrição</b>				
Redução do apetite	24	0,8	20	0,4
<b>Distúrbios vasculares</b>				
Rubor	20	0,2	21	0,4
<b>Distúrbios oculares</b>				
Aumento do lacrimejamento	13	0	13	<0,1
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>				
Insônia	17	0,3	17	<0,1
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>				
Queda na contagem de neutrófilos	14	10	14	10
<b>Lesão, intoxicação e complicações por procedimentos</b>				
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<sup>®</sup> (pertuzumabe) e tratado com placebo, no estudo APHINITY, a separação por quimioterapia informada é: (Ptz= Perjeta<sup>®</sup>; H= Herceptin<sup>®</sup> [trastuzumabe]; AC= antraciclinas; TCH=docetaxel, carboplatina e Herceptin<sup>®</sup> [trastuzumabe]; pla= placebo).

**Distúrbios gastrintestinais:** 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<sup>®</sup> no estudo APHINITY:

**Distúrbios do sangue e do sistema linfático:** leucopenia (9% no grupo tratado com Perjeta<sup>®</sup> (pertuzumabe) vs. 9% no grupo tratado com placebo).

**Infecções e infestações:** infecção do trato superior respiratório (8% no grupo tratado com Perjeta<sup>®</sup> (pertuzumabe) vs. 7% no grupo tratado com placebo), paroníquia (4% no grupo tratado com Perjeta<sup>®</sup> (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, sepse neutropênica e anemia.

As reações adversas que resultaram em descontinuação permanente de qualquer componente do tratamento neoadjuvante ocorreram em 14% para os pacientes recebendo Perjeta® (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 11 relata as reações adversas que ocorreram em pacientes que receberam tratamento neoadjuvante com Perjeta® (pertuzumabe) para o câncer de mama no estudo BERENICE.

**Tabela 11 – 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 %
<b>Distúrbios gerais e condições do local de aplicação</b>				
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
<b>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo</b>				
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
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>				
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
<b>Distúrbios do sangue e do sistema linfático</b>				
Anemia	27	3	30	3
Neutropenia	22	12	16	9
Neutropenia febril	7	7	17	17
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>				
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
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo</b>				
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
<b>Infecções e infestações</b>				
Infecções do trato urinário	11	1	2	0
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais</b>				
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
<b>Distúrbios do metabolismo e da nutrição</b>				
Redução do apetite	20	0	23	0
<b>Distúrbios oculares</b>				
Aumento do lacrimejamento	9	0	18	0
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>				
Insônia	19	0	13	0
<b>Distúrbios vasculares</b>				
Rubor	19	0	13	0
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>				
Queda na contagem de células sanguíneas brancas	11	4	3	2
<b>Ferimento, envenenamento e complicações processuais</b>				
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**<sup>®</sup>. 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 essas razões, a comparação da incidência de anticorpos contra **Phesgo**<sup>®</sup>, pertuzumabe e trastuzumabe por via intravenosa 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**<sup>®</sup>.

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**<sup>®</sup>. Entre os pacientes que testaram positivo para anticorpos anti-trastuzumabe, anticorpos anti-trastuzumabe neutralizantes foram detectados em um paciente tratado **Phesgo**<sup>®</sup>.

A relevância clínica do desenvolvimento de anticorpos antipertuzumabe, antitrastuzumabe ou anti-hialuronidase humana recombinante PH20 após o tratamento com **Phesgo**<sup>®</sup> 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 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.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos – VigiMed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

### **10. SUPERDOSE**

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

MS-1.0100.0672

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

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 13/12/2021.**  
V002\_Prof

