

Perjeta[®]

(pertuzumabe)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Solução para diluição para infusão

420 mg/14 mL

Agente antineoplásico

APRESENTAÇÃO

Solução para diluição para infusão.

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

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

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

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Câncer de Mama Metastático

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

Tratamento Neoadjuvante de Câncer de Mama

Perjeta[®] está indicado, em combinação com Herceptin[®] (trastuzumabe) e quimioterapia*, para o 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 (vide item 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

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

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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

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

Medicamentos que bloqueiam a atividade de HER2, incluindo **Perjeta**[®], podem reduzir a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, ou seja, podem diminuir a capacidade que o coração tem de bombear sangue para o organismo. Nos estudos clínicos, não foi observada uma redução a ponto de provocar sintomas quando **Perjeta**[®] foi usado em combinação com Herceptin[®] (trastuzumabe) e docetaxel, em comparação com o uso de placebo associado aos mesmos medicamentos. No entanto, pacientes que receberam radioterapia no tórax ou terapia prévia com antraciclina tiveram maior risco para desenvolver sintomas cardíacos. O seu médico precisará solicitar a avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo antes do início do tratamento e depois a cada três meses aproximadamente, para verificar se você pode receber **Perjeta**[®].

A indicação de **Perjeta**[®] em combinação com Herceptin[®] (trastuzumabe) e quimioterapia, para o tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer, foi baseada em demonstração de uma melhoria na taxa de resposta patológica completa (pCR). Não estão disponíveis dados demonstrando melhora na sobrevida livre de eventos ou sobrevida global.

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

Gravidez e lactação

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

Perjeta[®] deve ser evitado durante a gravidez e lactação. Os estudos em animais demonstraram que ele provocou oligodrâmnio (diminuição do líquido dentro do útero durante a fase de formação dos órgãos) em macacas prenhas, acompanhada de retardo no desenvolvimento dos rins do feto e até óbito do embrião ou feto. Conseqüentemente, **Perjeta**[®] só pode ser administrado a mulheres com possibilidade de engravidar que estejam usando métodos anticoncepcionais adequados durante o tratamento e até 7 meses depois da última dose. Se um paciente do sexo masculino estiver recebendo **Perjeta**[®] e sua parceira tiver possibilidade de engravidar, ela também deve usar medidas para evitar a gravidez durante o tratamento do parceiro e até 7 meses depois da última dose.

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

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

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

Interações medicamentosas

Não foi demonstrada interação entre **Perjeta**[®] e outros medicamentos usados no tratamento do câncer de mama, como Herceptin[®] (trastuzumabe) e docetaxel. Não há estudos com outros tipos de medicamentos. Sempre avise a seu médico se estiver tomando qualquer medicamento além dos que foram prescritos por ele, mesmo que sejam à base de ervas (fitoterápicos), homeopáticos ou terapias naturais.

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

Atenção diabéticos: contém açúcar.

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

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

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

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

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

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

Após preparo, a solução diluída deve ser utilizada imediatamente.

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

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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

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

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

Posologia

Dose de **Perjeta**[®] em combinação com Herceptin[®] (trastuzumabe) e docetaxel

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

Herceptin[®] (trastuzumabe), que precisa ser usado junto com **Perjeta**[®], também deve ser aplicado a cada 3 semanas. A dose inicial é de 8 mg/kg. Depois, a cada 3 semanas, é aplicado na dose de 6 mg/kg.

Os medicamentos devem ser administrados sequencialmente. **Perjeta**[®] e Herceptin[®] (trastuzumabe) podem ser administrados em qualquer ordem. Quando estiver recebendo docetaxel, o docetaxel deverá ser administrado depois de **Perjeta**[®] e Herceptin[®] (trastuzumabe). Um período de observação de 30 a 60 minutos é recomendável após cada infusão de **Perjeta**[®] e antes do início de qualquer infusão subsequente de trastuzumabe ou docetaxel.

Tratamento de Câncer de Mama Metastático

Quando administrado com **Perjeta**[®], a dose inicial de docetaxel recomendada é de 75 mg/m² administrada por via intravenosa. A dose pode ser escalonada até 100 mg/m², administrada a cada 3 semanas, se a dose inicial for bem tolerada.

Tratamento Neoadjuvante de Câncer de Mama

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

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

Após a cirurgia, os pacientes deverão ser tratados com Herceptin[®] (trastuzumabe) na adjuvância até completar 1 ano de tratamento, vide bula de Herceptin[®] (trastuzumabe).

Não há evidência suficiente para recomendar a administração concomitante de antraciclina e **Perjeta**[®].

A segurança de **Perjeta**[®] como parte do regime contendo doxorrubicina não foi estabelecida.

Modificações de dose

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

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

Reduções de dose não são recomendadas para **Perjeta**[®].

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

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

Duração do tratamento

Câncer de Mama Metastático

Perjeta[®] pode ser utilizado até que seja constatada progressão do câncer ou até que você apresente toxicidade que não possa ser tratada.

Tratamento Neoadjuvante de Câncer de Mama

Perjeta[®] pode ser utilizado por três a seis ciclos, dependendo do esquema escolhido pelo seu médico.

A segurança de **Perjeta**[®] administrado por mais de 6 ciclos para o tratamento neoadjuvante de câncer de mama não foi estabelecida.

Instruções especiais de dosagem

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

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

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

Idosos: estão disponíveis dados limitados sobre a segurança e eficácia de **Perjeta**[®] em pacientes adultos ≥ 65 anos de idade. Não foram observadas diferenças aparentes na segurança e eficácia de **Perjeta**[®] em pacientes adultos ≥ 65 anos e < 65 anos de idade. Não é necessário ajuste de dose na população idosa ≥ 65 anos de idade.

Dados muito limitados estão disponíveis em pacientes adultos > 75 anos de idade.

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

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

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

Se você não puder receber uma das aplicações programadas ou tiver que adiar uma aplicação e o tempo decorrido a partir da data em que a aplicação deveria ser feita for menor que 6 semanas, você deverá receber a aplicação de 420 mg o mais rápido possível. Se o tempo entre sua última aplicação e a atual for de 6 semanas ou mais, deverá ser reaplicada uma dose de 840 mg em 60 minutos e depois reprogramar as aplicações seguintes com uma dose de 420 mg administrada em um período de 30 a 60 minutos, em intervalos de 3 semanas.

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

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

Experiência em estudos clínicos

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

Câncer de Mama Mestastático

As reações adversas (RADs) descritas na tabela 1 foram identificadas em 804 pacientes com câncer de mama HER2-positivo tratados no estudo CLEOPATRA. Pacientes foram randomizados para receber tanto **Perjeta**[®] em combinação com Herceptin[®] (trastuzumabe) e docetaxel ou placebo em combinação com Herceptin[®] (trastuzumabe) e docetaxel. A duração média do tratamento no estudo foi de 18,1 meses por paciente no grupo tratado com **Perjeta**[®] e 11,8 meses para os pacientes no grupo tratado com placebo. Nenhum ajuste de dose foi permitido para **Perjeta**[®] ou Herceptin[®] (trastuzumabe). As frequências de reações adversas que resultaram em descontinuação definitiva de todos os tratamentos do estudo foram 6,1% para pacientes no grupo tratado com **Perjeta**[®] e 5,3% para os pacientes no grupo tratado com placebo. As reações adversas levaram à descontinuação do docetaxel apenas em 23,6% dos pacientes no grupo tratado com **Perjeta**[®] e 23,2% dos pacientes no grupo tratado com placebo. A Tabela 1 apresenta as reações adversas que ocorreram em pelo menos 10% dos pacientes no grupo tratado com **Perjeta**[®]. O perfil de segurança de **Perjeta**[®] permaneceu inalterado com um adicional de 2,75 anos de follow-up (acompanhamento médio total de 50 meses) no estudo CLEOPATRA.

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

Tabela 1 – Resumo das RADs muito comuns (≥ 10%) em pacientes do grupo tratado com Perjeta[®] no estudo CLEOPATRA

| Classe de sistema orgânico | Perjeta [®] + Herceptin [®] + docetaxel n=407 Frequência % | | Placebo + Herceptin [®] + docetaxel n=397 Frequência % | |
|---|--|---------------------|---|---------------------|
| | Todos os graus % | Graus 3 – 4 % | Todos os graus % | Graus 3 – 4 % |
| Distúrbios gerais e condições do local de aplicação | | | | |
| Fadiga | 37,6 | 2,2 | 36,8 | 3,3 |
| Astenia | 26,0 | 2,5 | 30,2 | 1,5 |
| Edema periférico | 23,1 | 0,5 | 30,0 | 0,8 |
| Inflamação de mucosa | 27,8 | 1,5 | 19,9 | 1,0 |
| Febre | 18,7 | 1,2 | 17,9 | 0,5 |
| Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo | | | | |
| Alopecia | 60,9 | 0,0 | 60,5 | 0,3 |
| Rash (erupção cutânea) | 33,7 | 0,7 | 24,2 | 0,8 |
| Distúrbio ungueal | 22,9 | 1,2 | 22,9 | 0,3 |
| Prurido | 14,0 | 0,0 | 10,1 | 0,0 |
| Pele seca | 10,6 | 0,0 | 4,3 | 0,0 |
| Distúrbios gastrintestinais | | | | |
| Diarreia | 66,8 | 7,9 | 46,3 | 5,0 |
| Náusea | 42,3 | 1,2 | 41,6 | 0,5 |
| Vômito | 24,1 | 1,5 | 23,9 | 1,5 |
| Constipação | 15,0 | 0,0 | 24,9 | 1,0 |
| Estomatite | 18,9 | 0,5 | 15,4 | 0,3 |
| Distúrbios do sangue e do sistema linfático | | | | |
| Neutropenia | 52,8 | 48,9 | 49,6 | 45,8 |
| Anemia | 23,1 | 2,5 | 18,9 | 3,5 |
| Leucopenia | 18,2 | 12,3 | 20,4 | 14,6 |
| Neutropenia febril* | 13,8 | 13,0 | 7,6 | 7,3 |
| Distúrbios do sistema nervoso | | | | |
| Neuropatia periférica | 32,4 | 3,2 | 33,8 | 2,0 |
| Dor de cabeça | 20,9 | 1,2 | 16,9 | 0,5 |
| Disgeusia | 18,4 | 0,0 | 15,6 | 0,0 |
| Tontura | 12,5 | 0,5 | 12,1 | 0,0 |
| Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo | | | | |
| Mialgia | 22,9 | 1,0 | 23,9 | 0,8 |
| Artralgia | 15,5 | 0,2 | 16,1 | 0,8 |
| Infecções e infestações | | | | |
| Infecções do trato respiratório superior | 16,7 | 0,7 | 13,4 | 0,0 |
| Nasofaringite | 11,8 | 0,0 | 12,8 | 0,3 |

| | | | | |
|---|------|-----|------|-----|
| Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais | | | | |
| Dispneia | 14,0 | 1,0 | 15,6 | 2,0 |
| Distúrbios do metabolismo e da nutrição | | | | |
| Redução do apetite | 29,2 | 1,7 | 26,4 | 1,5 |
| Distúrbios oculares | | | | |
| Aumento do lacrimejamento | 14,0 | 0,0 | 13,9 | 0,0 |
| Distúrbios psiquiátricos | | | | |
| Insônia | 13,3 | 0,0 | 13,4 | 0,0 |

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

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

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: Paroníquia (7,1% no grupo tratado com Perjeta® vs. 3,5% no grupo tratado com placebo).

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: efusão pleural (5,2% no grupo tratado com Perjeta® vs. 5,8% no grupo tratado com placebo).

Distúrbios cardíacos: disfunção ventricular esquerda (4,4% em pacientes do grupo tratado com Perjeta® vs. 8,3% no grupo tratado com placebo), incluindo disfunção ventricular esquerda sistólica sintomática (ICC) (1,0% no grupo tratado com Perjeta® vs. 1,8% no grupo tratado com placebo).

Distúrbios do sistema imune: hipersensibilidade (10,1% no grupo tratado com Perjeta® vs. 8,6% no grupo tratado com placebo).

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

No estudo CLEOPATRA, as reações adversas foram relatadas com menos frequência após a descontinuação do tratamento com docetaxel. Todas as reações adversas no grupo tratado com Perjeta® e Herceptin® (trastuzumabe) ocorreram em < 10% dos pacientes, com a exceção de diarreia (19,1%), infecção do trato respiratório superior (12,8%), exantema (11,7%), dor de cabeça (11,4%), e fadiga (11,1%).

Tratamento de neoadjuvante de câncer de mama (NEOSPHERE)

No estudo NEOSPHERE, as reações adversas mais comuns observadas com Perjeta® em combinação com Herceptin® (trastuzumabe) e docetaxel, administrados durante 4 ciclos, foram semelhantes aos observados no grupo tratado com Perjeta® no estudo CLEOPATRA. As reações adversas mais comuns (> 30%) foram alopecia, neutropenia, diarreia e náusea. As reações adversas NCI-CTCAE (versão 3) graus 3 – 4 mais comuns (> 2%) foram neutropenia, neutropenia febril, leucopenia e diarreia. Neste grupo, um doente interrompeu o tratamento neoadjuvante permanentemente, devido a um evento adverso. A Tabela 2 relata as reações adversas que ocorreram em pacientes que receberam tratamento neoadjuvante com Perjeta® para o câncer de mama no estudo NEOSPHERE.

Tabela 2 – Resumo das reações adversas muito comuns ≥ 10% no estudo neoadjuvante em paciente recebendo Perjeta® no estudo Neosphere

| Classe de sistema orgânico | Herceptin® + docetaxel n=107 Frequência % | | Perjeta® + Herceptin® + docetaxel n=107 Frequência % | | Perjeta® + Herceptin® n=108 Frequência % | | Perjeta® + docetaxel n=108 Frequência % | |
|----------------------------|--|---------------|---|---------------|---|---------------|--|---------------|
| | Todos os graus % | Graus 3 – 4 % | Todos os graus % | Graus 3 – 4 % | Todos os graus % | Graus 3 – 4 % | Todos os graus % | Graus 3 – 4 % |
| | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | |
|---|------|------|------|------|------|-----|------|------|--|
| Distúrbios gerais e condições do local de aplicação | | | | | | | | | |
| Fadiga | 27,1 | 0,0 | 26,2 | 0,9 | 12,0 | 0,0 | 25,5 | 1,1 | |
| Astenia | 17,8 | 0,0 | 20,6 | 1,9 | 2,8 | 0,0 | 16,0 | 2,1 | |
| Edema periférico | 10,3 | 0,0 | 2,8 | 0,0 | 0,9 | 0,0 | 5,3 | 0,0 | |
| Inflamação da mucosa | 21,5 | 0,0 | 26,2 | 1,9 | 2,8 | 0,0 | 25,5 | 0,0 | |
| Febre | 10,3 | 0,0 | 16,8 | 0,0 | 8,3 | 0,0 | 8,5 | 0,0 | |
| Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo | | | | | | | | | |
| Alopecia | 66,4 | 0,0 | 65,4 | 0,0 | 2,8 | 0,0 | 67,0 | 0,0 | |
| Rash (erupção cutânea) | 21,5 | 1,9 | 26,2 | 0,9 | 11,1 | 0,0 | 28,7 | 1,1 | |
| Distúrbios gastrintestinais | | | | | | | | | |
| Diarreia | 33,6 | 3,7 | 45,8 | 5,6 | 27,8 | 0,0 | 54,3 | 4,3 | |
| Nausea | 36,4 | 0,0 | 39,3 | 0,0 | 13,9 | 0,0 | 36,2 | 1,1 | |
| Vômito | 12,1 | 0,0 | 13,1 | 0,0 | 4,6 | 0,0 | 16,0 | 2,1 | |
| Estomatite | 7,5 | 0,0 | 17,8 | 0,0 | 4,6 | 0,0 | 9,6 | 0,0 | |
| Distúrbios do sangue e do sistema linfático | | | | | | | | | |
| Neutropenia | 63,6 | 58,9 | 50,5 | 44,9 | 0,9 | 0,9 | 64,9 | 57,4 | |
| Leucopenia | 21,5 | 11,2 | 9,3 | 4,7 | 0,0 | 0,0 | 13,8 | 8,5 | |
| Distúrbios do sistema nervoso | | | | | | | | | |
| Dor de cabeça | 11,2 | 0,0 | 11,2 | 0,0 | 13,9 | 0,0 | 12,8 | 0,0 | |
| Disgeusia | 10,3 | 0,0 | 15,0 | 0,0 | 4,6 | 0,0 | 7,4 | 0,0 | |
| Neuropatia sensorial periférica | 12,1 | 0,9 | 8,4 | 0,9 | 1,9 | 0,0 | 10,6 | 0,0 | |
| Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo | | | | | | | | | |
| Mialgia | 22,4 | 0,0 | 22,4 | 0,0 | 9,3 | 0,0 | 21,3 | 0,0 | |
| Artralgia | 8,4 | 0,0 | 10,3 | 0,0 | 4,6 | 0,0 | 9,6 | 0,0 | |
| Distúrbios do metabolismo e da nutrição | | | | | | | | | |
| Redução do apetite | 6,5 | 0,0 | 14,0 | 0,0 | 1,9 | 0,0 | 14,9 | 0,0 | |
| Distúrbios psiquiátricos | | | | | | | | | |
| Insônia | 11,2 | 0,0 | 8,4 | 0,0 | 3,7 | 0,0 | 8,5 | 0,0 | |

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

Distúrbios do sangue e do sistema linfático: anemia (6,5% no braço T + D, 2,8% no braço Ptz + T + D, 4,6% no braço Ptz + T e 8,5% no braço Ptz + D), neutropenia febril (6,5% no braço T + D, 8,4% no braço Ptz + T + D, 0,0% no braço Ptz + T e 7,4% no braço Ptz + D).

Distúrbios do sistema imune: hipersensibilidade (1,9% no grupo T + D, 5,6% no braço Ptz + T + D, 5,6% no braço Ptz + T e 5,3% no braço Ptz + D).

Distúrbios do sistema nervoso: tonturas (3,7% no grupo T + D, 2,8% no braço Ptz + T + D, 5,6% no braço Ptz + T e 3,2% no braço Ptz + D).

Infecções e infestações: infecção do trato respiratório superior (2,8% no grupo T + D, 4,7% no braço Ptz + T + D, 1,9% no braço Ptz + T e 7,4% no braço Ptz + D).

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: dispneia (3,7% no braço T + D, 4,7% no braço Ptz + T + D, 2,8% no braço Ptz + T e 2,1% no braço Ptz + D).

Distúrbios cardíacos: disfunção ventricular esquerda (0,9% no grupo T + D, 2,8% no braço Ptz + T + D, 0,0% no braço Ptz + T, e de 1,1% no braço Ptz + D), incluindo disfunção ventricular esquerda sintomática (ICC) (0,9% no braço Ptz + T e 0,0% no grupo T + D, braço Ptz + T + D, e braço Ptz + D).

Distúrbios oculares: aumento do lacrimejamento (1,9% no grupo T + D, 3,7% no braço Ptz + T + D, 0,9% no braço Ptz + T, e de 4,3% no braço Ptz + D)

Tratamento neoadjuvante de câncer de mama (TRYPHAENA)

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

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

As frequências de reações adversas que resultaram em descontinuação permanente de qualquer componente do tratamento neoadjuvante foram 6,7% para os pacientes recebendo **Perjeta**[®] em combinação com Herceptin[®] (trastuzumabe) e docetaxel, após FEC, e 7,9% em pacientes recebendo **Perjeta**[®] em combinação com Herceptin[®] (trastuzumabe) A tabela 3 relata as reações adversas que ocorreram em pacientes que receberam tratamento neoadjuvante com **Perjeta**[®] para o câncer de mama no estudo TRYPHAENA.

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

| Classe de sistema orgânico | Perjeta [®] + Herceptin [®] + FEC seguido por Perjeta [®] + Herceptin [®] + docetaxel n=72 Frequencia% | | Perjeta [®] + Herceptin [®] + docetaxel following FEC n=75 Frequencia% | | Perjeta [®] + TCH n=76 Frequencia% | |
|--|---|---------------------|---|---------------------|--|---------------------|
| | Todos os graus % | Graus 3 – 4 % | Todos os graus % | Graus 3 – 4 % | Todos os graus % | Graus 3 – 4 % |
| Distúrbios gerais e condições do local de aplicação | | | | | | |
| Fadiga | 36,1 | 0,0 | 36,0 | 0,0 | 42,1 | 3,9 |
| Astenia | 9,7 | 0,0 | 14,7 | 1,3 | 13,2 | 1,3 |
| Edema periférico | 11,1 | 0,0 | 4,0 | 0,0 | 9,2 | 0,0 |
| Inflamação da mucosa | 23,6 | 0,0 | 20,0 | 0,0 | 17,1 | 1,3 |
| Febre | 16,7 | 0,0 | 9,3 | 0,0 | 15,8 | 0,0 |
| Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo | | | | | | |
| Alopecia | 48,6 | 0,0 | 52,0 | 0,0 | 55,3 | 0,0 |

| | | | | | | |
|---|------|------|------|------|------|------|
| Rash (erupções cutâneas) | 19,4 | 0,0 | 10,7 | 0,0 | 21,1 | 1,3 |
| Pele seca | 5,6 | 0,0 | 9,3 | 0,0 | 10,5 | 0,0 |
| Síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar | 6,9 | 0,0 | 10,7 | 0,0 | 7,9 | 0,0 |
| Distúrbios gastrintestinais | | | | | | |
| Diarreia | 61,1 | 4,2 | 61,3 | 5,3 | 72,4 | 11,8 |
| Dispepsia | 25,0 | 1,4 | 8 | 0,0 | 22,4 | 0,0 |
| Náusea | 52,8 | 0,0 | 53,3 | 2,7 | 44,7 | 0,0 |
| Vômito | 40,3 | 0,0 | 36,0 | 2,7 | 39,5 | 5,3 |
| Constipação | 18,1 | 0,0 | 22,7 | 0,0 | 15,8 | 0,0 |
| Estomatite | 13,9 | 0,0 | 17,3 | 0,0 | 11,8 | 0,0 |
| Distúrbios do sangue e do sistema linfático | | | | | | |
| Neutropenia | 51,4 | 47,2 | 46,7 | 42,7 | 48,7 | 46,1 |
| Anemia | 19,4 | 1,4 | 9,3 | 4,0 | 38,2 | 17,1 |
| Leucopenia | 22,2 | 19,4 | 16,0 | 12,0 | 17,1 | 11,8 |
| Neutropenia febril | 18,1 | 18,1 | 9,3 | 9,3 | 17,1 | 17,1 |
| Thrombocitopenia | 6,9 | 0,0 | 1,3 | 0,0 | 30,3 | 11,8 |
| Distúrbios do sistema imune | | | | | | |
| Hipersensibilidade | 9,7 | 2,8 | 1,3 | 0,0 | 11,8 | 2,6 |
| Distúrbios do sistema nervoso | | | | | | |
| Neuropatia periférica | 5,6 | 0,0 | 1,3 | 0,0 | 10,5 | 0,0 |
| Cefaleia | 22,2 | 0,0 | 14,7 | 0,0 | 17,1 | 0,0 |
| Disgeusia | 11,1 | 0,0 | 13,3 | 0,0 | 21,1 | 0,0 |
| Tontura | 8,3 | 0,0 | 8,0 | 1,3 | 15,8 | 0,0 |
| Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo | | | | | | |
| Mialgia | 16,7 | 0,0 | 10,7 | 1,3 | 10,5 | 0,0 |
| Artralgia | 11,1 | 0,0 | 12,0 | 0,0 | 6,6 | 0,0 |
| Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais | | | | | | |
| Tosse | 9,7 | 0,0 | 5,3 | 0,0 | 11,8 | 0,0 |
| Dispneia | 12,5 | 0,0 | 8,0 | 2,7 | 10,5 | 1,3 |
| Epistaxe | 11,1 | 0,0 | 10,7 | 0,0 | 15,8 | 1,3 |
| Dor orofaríngea | 8,3 | 0,0 | 6,7 | 0,0 | 11,8 | 0,0 |
| Distúrbios do metabolismo e da nutrição | | | | | | |
| Redução de apetite | 20,8 | 0,0 | 10,7 | 0,0 | 21,1 | 0,0 |
| Distúrbios oculares | | | | | | |
| Aumento do lacrimejamento | 12,5 | 0,0 | 5,3 | 0,0 | 7,9 | 0,0 |
| Distúrbios psiquiátricos | | | | | | |
| Insonia | 11,1 | 0,0 | 13,3 | 0,0 | 21,1 | 0,0 |
| Investigações | | | | | | |
| Aumento da ALT | 6,9 | 0,0 | 2,7 | 0,0 | 10,5 | 3,9 |

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

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

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: desordem do prego (9,7% no braço Ptz + T + FEC / Ptz + T + D, 6,7% no braço FEC / Ptz + T + D, e 9,2% no braço Ptz + TCH), paroníquia (0% no Ptz + T + FEC / Ptz + T + D e de 1,3% em

ambos os braços FEC/ Ptz + T+D e Ptz + TCH), prurido (2,8% no braço Ptz + T + FEC / Ptz + T + D, 4,0% no braço FEC / Ptz + T + D, e 3,9% no braço Ptz + TCH).

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

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais: o derrame pleural (1,4% no braço Ptz + T + FEC / Ptz + T + D e 0% no braço FEC / Ptz + T + D e Ptz + TCH)

Distúrbios cardíacos: disfunção ventricular esquerda (5,6% no braço Ptz + T + FEC / PTZ +T +D, 4,0% no braço FEC / Ptz + T + D, e 2,6% no braço Ptz + TCH), incluindo disfunção sistólica ventricular sintomática esquerda (ICC) (2,7% no braço FEC / Ptz + T + D e 0% no braço Ptz + T + FEC / Ptz + T+D e Ptz+TCH).

Imunogenicidade

Assim como com todas as proteínas terapêuticas, há um potencial para resposta imunológica ao **Perjeta**[®].

Pacientes no estudo pivotal CLEOPATRA foram testados em diversos momentos para a presença de anticorpos antiterapêuticos (ATA) contra **Perjeta**[®]. Aproximadamente 6,2% (23/372) dos pacientes no braço tratado com placebo e 2,8% (11/386) dos pacientes no braço tratado com **Perjeta**[®] tiveram teste positivo para ATA. Nenhum dos 34 pacientes, apresentou reações anafiláticas/de hipersensibilidade que fossem claramente relacionadas a ATA. A presença de **Perjeta**[®] no soro do paciente aos níveis esperados, no momento da amostragem ATA, pode interferir na capacidade do presente ensaio para detectar anticorpos anti-pertuzumabe. Além disso, o ensaio pode estar detectando anticorpos para o Herceptin[®]. Como resultado, os dados podem não refletir com precisão a verdadeira incidência de desenvolvimento de anticorpos anti-pertuzumabe.

Resultados de ensaio de imunogenicidade são altamente dependentes de diversos fatores, incluindo ensaio de sensibilidade e especificidade, metodologia de ensaio, manipulação de amostras, momento da coleta de amostra, medicamentos concomitantes e doença subjacente. Por essas razões, a comparação de incidência de anticorpos contra **Perjeta**[®] com a incidência de anticorpos contra outros produtos pode não ser clara.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico ou cirurgião-dentista.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

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

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

MS-1.0100.0657

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

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

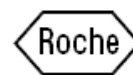
Registrado, importado e distribuído no Brasil por

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

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

CNPJ 33.009.945/0023-39

Serviço Gratuito de Informações - 0800 7720 289



www.roche.com.br

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

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 18/07/16.

CDS 5.0C_Pac



Histórico de alteração para bula

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

Field Code C

Field Code C

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

| | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | <p>O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO ?</p> <p>COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO ?</p> <p>QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

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

