

Perjeta

(pertuzumabe)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Solução para diluição para infusão

420 mg/14 mL

Perjeta

pertuzumabe

Roche

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 TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

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

1. INDICAÇÕES

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Câncer de mama metastático

Perjeta em combinação com Herceptin® (trastuzumabe) e docetaxel

CLEOPATRA¹ é um estudo clínico fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo que incluiu 808 pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente recorrente não ressecável, que não receberam tratamento prévio com medicamentos anti-HER2 ou quimioterapia para doença metastática. Foram solicitadas amostras de tumor mamário para demonstrar a superexpressão de HER2, definida como um escore de 3+ por razão de amplificação IHQ (imunohistoquímica) ou ISH (hibridização *in situ*) ≥ 2,0, conforme determinação de um laboratório central. Os pacientes foram randomizados 1:1 para receber placebo mais Herceptin® (trastuzumabe) e docetaxel ou **Perjeta** mais Herceptin® (trastuzumabe) e docetaxel. A randomização foi estratificada por tratamento prévio (terapia *de novo* ou terapia adjuvante/neoadjuvante prévia) e região geográfica (Europa, América do Norte, América do Sul e Ásia). Pacientes com terapia adjuvante ou neoadjuvante prévia precisavam ter um intervalo livre de doença de pelo menos 12 meses antes da inclusão no estudo.

Perjeta foi administrado por via intravenosa (IV) em dose inicial de 840 mg, seguida por uma dose de 420 mg. A administração foi feita a cada três semanas. Herceptin® (trastuzumabe) foi administrado intravenosamente em dose inicial de 8 mg/kg, seguida por 6 mg/kg, igualmente a cada três semanas. Os pacientes foram tratados com **Perjeta** e Herceptin® (trastuzumabe) até a progressão da doença, retirada de consentimento ou toxicidade não manejável. O docetaxel foi administrado em uma dose inicial de 75 mg/m² por infusão IV a cada 3 semanas, durante, pelo menos, 6 ciclos. A dose de docetaxel poderia ser escalonada até 100 mg/m² a critério do investigador se a dose inicial fosse bem tolerada.

No momento da análise primária, o número médio de ciclos de tratamento em estudo recebidos foi de 16,2 no braço de tratamento com placebo e 19,9 no braço tratado com **Perjeta**.

O desfecho primário do estudo foi a sobrevida livre de progressão (SLP) de acordo com avaliação de um comitê de revisão independente (CRI) e definido como o tempo desde a data de randomização até a data da progressão de doença ou óbito (por qualquer causa), se ocorrer óbito dentro de 18 semanas da última avaliação tumoral. Desfechos secundários de eficácia foram sobrevida global (SG), SLP (avaliação do investigador), taxa de resposta objetiva (TRO), duração de resposta e tempo até a progressão dos sintomas de acordo com o questionário FACT B QoL.

Dados demográficos foram bem equilibrados [idade mediana de 54 anos, maioria branca (59%) e todos os pacientes do sexo feminino, com exceção de 2]. Aproximadamente metade dos pacientes em cada braço de tratamento apresentava doença positiva para receptor hormonal [definida como receptor de estrógeno (RE) positivo e/ou receptor de progesterona (RPg) positivo] e aproximadamente metade dos pacientes em cada braço de tratamento tinha recebido

terapia adjuvante ou neoadjuvante prévia [192 pacientes (47,3%) no braço tratado com placebo vs. 184 pacientes (45,8%) no braço tratado com **Perjeta**].

No momento da análise primária da sobrevida livre de progressão, um total de 242 pacientes (59%) no braço tratado com placebo e 191 pacientes (47,5%) no braço tratado com **Perjeta** apresentava doença progressiva confirmada pelo CRI ou morreu dentro de 18 semanas a partir da última avaliação tumoral.

O estudo CLEOPATRA demonstrou aumento estatisticamente significativo da SLP avaliada pelo CRI [razão de risco (HR) = 0,62, IC 95% = 0,51, 0,75, $p < 0,0001$] no braço tratado com **Perjeta** em comparação com o braço tratado com placebo, e um aumento de SLP mediana de 6,1 meses (SLP mediana de 12,4 meses no braço tratado com placebo vs. 18,5 meses no braço tratado com **Perjeta**) (vide Figura 1). Os resultados para SLP avaliada pelo investigador foram comparáveis aos observados para SLP avaliada pelo CRI (SLP mediana foi de 12,4 meses para placebo vs. 18,5 meses para **Perjeta**) (vide Tabela 1). Resultados compatíveis foram observados entre os subgrupos de pacientes predeterminados, incluindo os subgrupos baseados em fatores de estratificação por região geográfica e terapia adjuvante/neoadjuvante prévia ou câncer de mama metastático *de novo* (vide Figura 2).

Os resultados de eficácia do estudo CLEOPATRA estão resumidos na Tabela 1:

Tabela 1 - Resumo da eficácia do estudo CLEOPATRA

Parâmetro	Placebo + Herceptin® (trastuzumabe) + docetaxel n=406	Perjeta + Herceptin® (trastuzumabe) + docetaxel n=402	HR (IC 95%)	Valor de p
Desfecho primário: sobrevida livre de progressão (revisão CRI) Número de pacientes com evento Mediana (meses)	242 (59%) 12,4	191 (47,5%) 18,5	0,62 [0,51; 0,75]	< 0,0001
Desfechos secundários: sobrevida global (SG) (segunda análise interina) Número de pacientes com evento* Mediana (meses)	154 (37,9%) 37,6	113 (28,1%) Não atingida	0,66 [0,52; 0,84]	0,0008*
Desfechos secundários: Sobrevida livre de progressão (avaliação do investigador) Número de pacientes com evento Mediana (meses)	250 (61,6%) 12,4	201 (50,0%) 18,5	0,65 [0,54; 0,78]	< 0,0001
Desfechos secundários: Taxa de resposta objetiva (TRO) Número de pacientes com evento Respondedores** IC 95% para TRO Resposta completa (RC) Resposta parcial (RP) Doença estável (DE) Doença progressiva (DP)	336 233 (69,3%) [64,1; 74,2] 14 (4,2%) 219 (65,2%) 70 (20,8%) 28 (8,3%)	343 275 (80,2%) [75,6; 84,3] 19 (5,5%) 256 (74,6%) 50 (14,6%) 13 (3,8%)	Diferença na TRO: 10,8% [4,2; 17,5]%	0,0011
Duração de resposta ^ n= Mediana (semanas) IC 95%	233 54,1 [46; 54]	275 87,6 [71; 106]		

* Segunda análise interina da sobrevida global realizada um ano após a análise primária: o valor de p atingiu o limite de corte de O'Brien Fleming da função alfa de Lan DeMets para a análise interina ($p \leq 0,0138$). Portanto, o resultado foi estatisticamente significante.

** Pacientes com melhor resposta global entre RC ou RP confirmadas por RECIST.

^ Avaliada em pacientes com melhor resposta global entre RC ou RP.

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

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

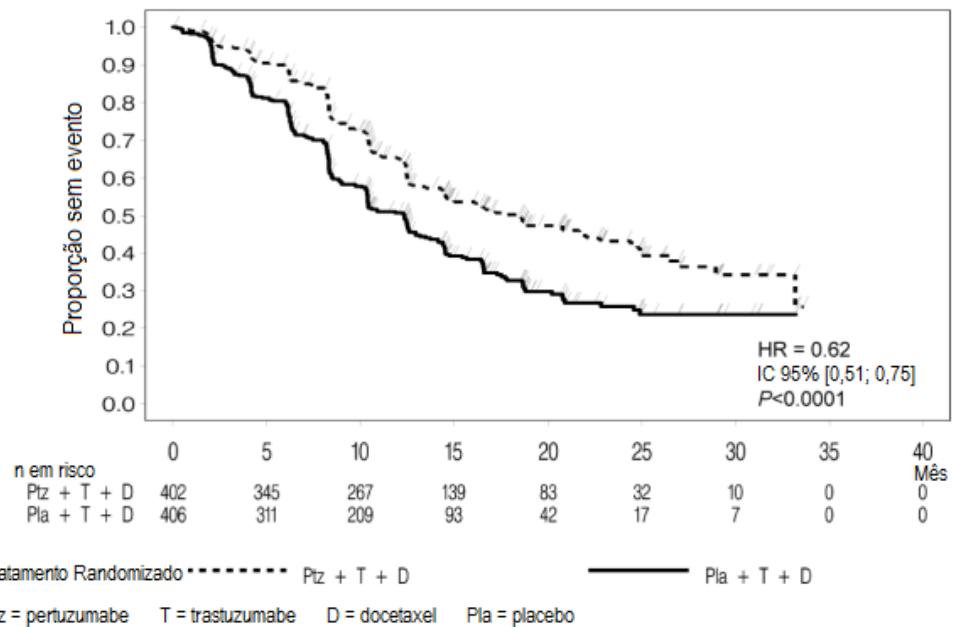
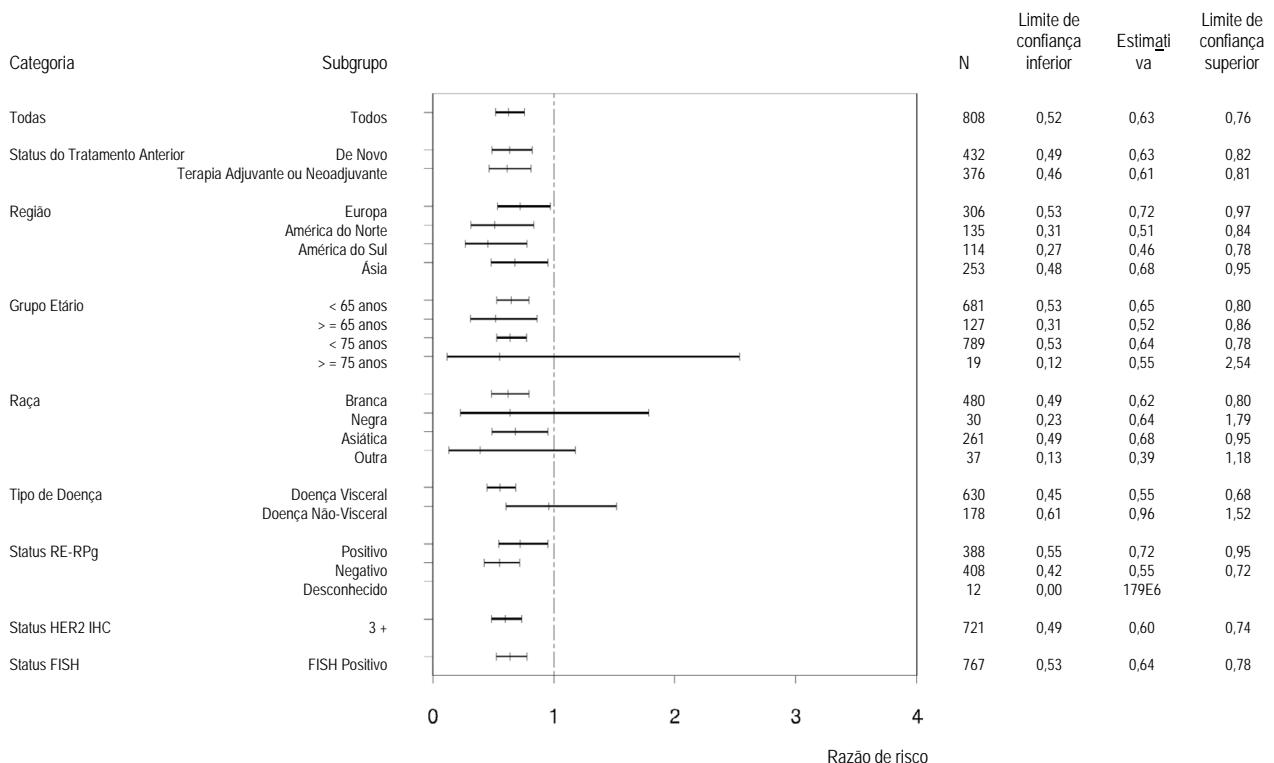


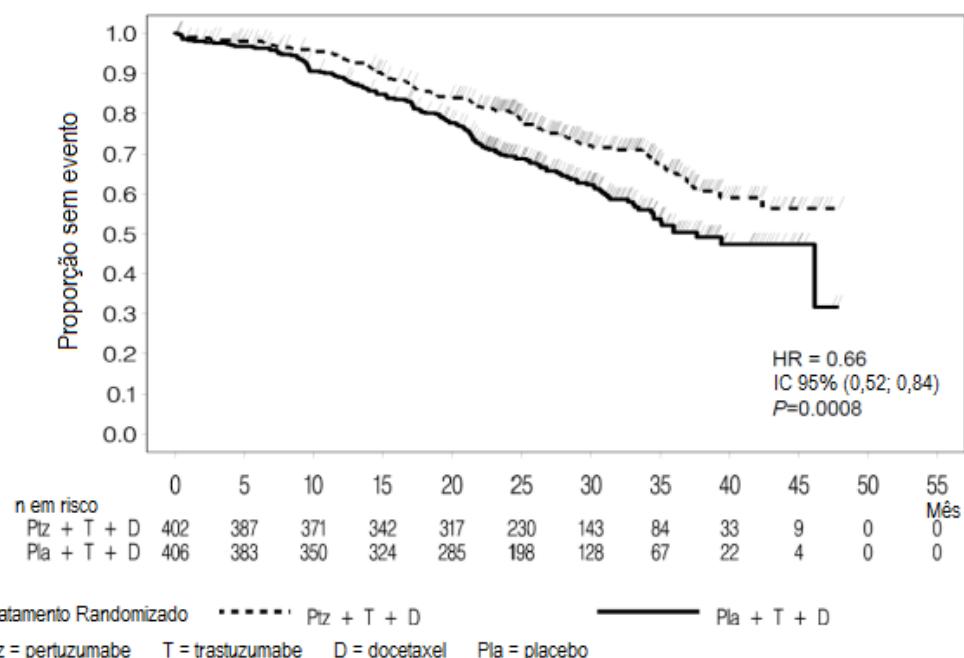
Figura 2 SLP avaliada pelo CRI por subgrupo de pacientes



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

Em uma análise de SG realizada um ano depois da análise primária de eficácia, 267 pacientes foram a óbito, com mais óbitos ocorrendo no braço tratado com placebo em comparação com o braço tratado com **Perjeta** [154 óbitos (37,9%) *versus* 113 óbitos (28,1%), respectivamente]. Um benefício de SG estatisticamente significativo favorável ao braço braço tratado com **Perjeta** foi demonstrado (HR 0,66, $p = 0,0008$ em teste de log-rank). O tempo mediano até óbito foi de 37,6 meses no braço tratado com placebo, mas ainda não tinha sido atingido no braço tratado com **Perjeta** (vide Tabela 1 e Figura 3).⁴

Figura 3 Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global



Não houve diferença estatisticamente significativa entre os braços de tratamento quando avaliada Qualidade de Vida Relacionada à Saúde, conforme avaliação pelo tempo até progressão de sintomas sobre a subescala FACT-B TOI-PFB, definida como uma redução de 5 pontos no escore de subescala (HR = 0,97, IC 95% 0,81; 1,16). Em uma análise exploratória, pacientes tratados com **Perjeta** em combinação com Herceptin® (trastuzumabe) e docetaxel apresentaram menor risco de progressão sintomática em subescala FACT-B de câncer de mama (definido como uma redução de 2 pontos no escore da subescala) em comparação com os tratados com Herceptin® (trastuzumabe) e docetaxel apenas (HR = 0,78, IC 95% = 0,65; 0,94).

BO17929²

BO17929 foi um estudo não randomizado fase II de braço único com **Perjeta** e foi conduzido incluindo pacientes com câncer de mama metastático (CMM) HER2-positivo que tinham recebido tratamento prévio com Herceptin® (trastuzumabe). O estudo foi dividido em 3 coortes.

Coorte 1 e 2: 66 pacientes nas coortes 1 e 2 receberam pelo menos uma dose de **Perjeta** e Herceptin® (trastuzumabe) (toda população tratada e todos os pacientes tinham recebido tratamento prévio para doença metastática; metade estava recebendo tratamento de segunda linha para doença metastática, enquanto que 35% estavam recebendo tratamento de terceira linha ou posterior. Além disso, 71% tinham recebido quimioterapia neoadjuvante). No momento da análise primária, a duração mediana de tratamento em estudo foi de nove ciclos (27 semanas). No momento da análise primária, TRO e TBC (taxa de benefício clínico) são apresentadas na Tabela 2. A SLP mediana e tempo para progressão (TPP) foram de 24 semanas. O tempo mediano até a resposta foi de 11 semanas e, naqueles pacientes com resposta, a duração mediana de resposta foi de 25 semanas.

Coorte 3: 29 pacientes receberam pelo menos um ciclo de **Perjeta**. Desses 29 pacientes, 12 participaram apenas da fase de agente único e 17 prosseguiram para receber **Perjeta** e Herceptin® (trastuzumabe) quando apresentaram progressão documentada recebendo **Perjeta** apenas. Todos os 29 pacientes progrediram durante terapia de primeira linha no braço metastático e 41,4% também progrediram depois da terapia de segunda linha. Todos os pacientes na Coorte 3 receberam pelo menos uma dose completa de **Perjeta**. Pacientes em tratamento com **Perjeta** e Herceptin® (trastuzumabe)

receberam uma mediana de 12 ciclos no total. A Tabela 2 mostra que **Perjeta** sozinho apresentou atividade modesta em pacientes depois de falência de Herceptin® (trastuzumabe) (coluna do meio). Essas respostas ocorreram em pacientes cuja doença progrediu recentemente com cada anticorpo quando administrado separadamente. Além disso, os 3 pacientes tinham doença estável com seis meses ou mais para uma taxa de benefício clínico total de 35,3%.

Tabela 2 - Estudo BO17929: Dados de eficácia

Resposta, n (%)	Cortes 1 e 2 (Perjeta + Herceptin® (trastuzumabe)) (n=66)	Coorte 3 (Perjeta apenas) (n=29)	Coorte 3 (Perjeta + Herceptin® (trastuzumabe)) (n=17)
Resposta completa (RC)	4 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Resposta parcial (RP)	12 (18,2)	1 (3,4)	3 (17,6)
Taxa de resposta objetiva (TRO)	16 (24,2)	1 (3,4)	3 (17,6)
Doença estável (DE) ≥ 6 meses	17 (25,8)	2 (6,9)	3 (17,6)
Taxa de benefício clínico (TBC) (RC+ RP +DE ≥ 6 meses)	33 (50,0)	3 (10,3)	6 (35,3)
Doença progressiva (DP)	33 (50,0)	26 (89,7)	9 (52,9)
Ignorada (sem avaliação de resposta)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (11,8)

Nota: > 6 meses = 8 ciclos de terapia

Estudo clínico de suporte adicional

WO209697 (Neosphere) (Estudo neoadjuvante)³

WO209697 (Neosphere) é um estudo multinacional, multicêntrico fase II com **Perjeta** e foi conduzido incluindo pacientes com câncer de mama HER2 positivo localmente avançado, operável, e inflamatório elegíveis para terapia neoadjuvante. No total, 417 pacientes foram randomizados para um dos quatro braços de tratamento (Tabela 3).

Tabela 3 - Esquemas de tratamento em WO209697 (Neosphere)

Braços	Tratamento neoadjuvante	Esquema	
Braço A [Herceptin® (trastuzumabe) mais docetaxel (T+D)]	Herceptin® (trastuzumabe) docetaxel*	a cada 3 sem x 4 ciclos	C
Braço B [Perjeta mais Herceptin®(trastuzumabe) mais docetaxel (P+T+D)]	Herceptin® (trastuzumabe) Perjeta docetaxel*	a cada 3 sem x 4 ciclos	I
Braço C [Perjeta mais Herceptin® (trastuzumabe) (P+T)]	Herceptin® (trastuzumabe) Perjeta	a cada 3 sem x 4 ciclos	R
Braço D [Perjeta mais docetaxel (P+D)]	Perjeta docetaxel	a cada 3 sem x 4 ciclos	U
Semanas (sem)	0-----12		G
			I
			A

* docetaxel 75 mg/m² para C1, depois poderia ser aumentado para 100 mg/m²

O desfecho primário do estudo foi resposta patológica completa (RpC) depois de terapia neoadjuvante. Esse desfecho foi atingido (vide Tabela 4), demonstrando ganho estatisticamente significativo e clinicamente relevante de RpC em pacientes que receberam **Perjeta** em combinação com Herceptin® (trastuzumabe) e docetaxel (Braço B) em comparação

com pacientes que receberam Herceptin® (trastuzumabe) em combinação com docetaxel (Braço A) (45,8% vs. 29,0%, valor de $p = 0,0141$). **Perjeta** em combinação com Herceptin® (trastuzumabe) (Braço C) resultou em porcentagem de RpC de 16,8%. **Perjeta** em combinação com docetaxel (Braço D) apresentou uma porcentagem de RpC semelhante à de Herceptin® (trastuzumabe) e docetaxel (Braço A), de 24% e 29%, respectivamente. Os desfechos secundários incluem taxa de resposta clínica, taxa de cirurgia conservadora de mama, sobrevida livre de doença (SLD) e SLP.

Tabela 4 - Estudo WO20697: Resumo primário de eficácia – porcentagem de RpC (população ITT)

	Braço A (Herceptin® + trastuzumabe) + docetaxel (n=107)	Braço B (pertuzumabe + Herceptin® + trastuzumabe) + docetaxel (n=107)	Braço C (pertuzumabe + Herceptin® + trastuzumabe)) (n=107)	Braço D (pertuzumabe + docetaxel) (n=96)
Avaliação de RpC disponível	103 (96,3%)	101 (94,4%)	96 (89,7%)	92 (95,8%)
Respondedores ¹	31 (29,0%)	49 (45,8%)	18 (16,8%)	23 (24,0%)
Não respondedores ¹	76 (71,0%)	58 (54,2%)	89 (83,2%)	73 (76,0%)
IC 95% para taxas de resposta ²	[20,6; 38,5]	[36,1; 55,7]	[10,3; 25,3]	[15,8; 33,7]
Diferença nas taxas de resposta ³		+16,8 %	-12,2 %	-21,8 %
IC 95% para diferença nas taxas de resposta ⁴		[3,5; 30,1]	[-23,8; -0,5]	[-35,1; -8,5]
Valor de p de CMH ⁵		0,0094	0,0198	0,0010
Valor de p (Simes Corr. para Teste CMH) ⁶		0,0141	0,0198	0,0030

¹ Respondedores são os pacientes que atingiram RpC e não respondedores são os pacientes que não atingiram RpC ou com avaliação inválida/ausente.

² IC 95% para uma amostra binomial usando método de Pearson-Clopper.

³ Os braços de tratamento B e C são comparados com o braço A, enquanto que o braço D é comparado ao braço B.

⁴ IC 95% aproximado para diferença de duas porcentagens usando o método de Hauck-Anderson.

⁵ Teste de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificado por tipo de câncer de mama (operável, localmente avançado ou inflamatório) e positividade para estrógeno ou progesterona (um positivo vs. ambos negativos).

⁶ Valor de p a partir do teste de Cochran-Mantel-Haenszel, com ajuste para multiplicidade Simes.

Referências bibliográficas

1. Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med 2012;366:109-19.
2. Clinical Study Report – BO17929; Section 3.2, Efficacy Results. June 2011. (CDS Vs 1.0)
3. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2011; 12: 236–44.
4. Swain SM, Kim SB, Cortés J, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Published Online April 18, 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70130-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70130-X).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação

Perjeta é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado que age seletivamente sobre o domínio extracelular de dimerização (subdomínio II) do receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). Dessa forma, ele bloqueia a heterodimerização ligante dependente do HER2 com outros membros da família HER, incluindo EGFR, HER3 e HER4. Como resultado, **Perjeta** inibe a sinalização intracelular iniciada por ligante, por meio de duas vias de sinais importantes, a de proteína quinase ativada por mitógeno (MAP) e fosfoinositide-3quinase (PI3K). A inibição dessas vias de sinalização pode resultar em parada de crescimento celular e apoptose, respectivamente. Além disso, **Perjeta** é o mediador de citotoxicidade celular dependente de anticorpos (CCDA).

Embora **Perjeta** isoladamente iniba a proliferação de células tumorais humanas, a combinação de **Perjeta** e Herceptin® (trastuzumabe) aumentou significativamente a atividade antitumoral em modelos de xenoenxerto com superexpressão de HER2.

Farmacocinética

Em vários estudos clínicos em diversas indicações, não houve alteração no *clearance* (CL) de pertuzumabe em doses de 2-25 mg/kg. Com base em uma análise farmacocinética (PK) populacional que incluiu 481 pacientes, o *clearance* mediano de pertuzumabe foi de 0,235 L/dia e a meia-vida mediana foi de 18 dias.

A análise da PK populacional sugeriu que não há diferenças de PK com base na idade, sexo e etnia (japonesa vs. não japonesa). A albumina e peso corpóreo basais foram as covariáveis mais significativas que influenciaram o CL. O *clearance* diminuiu em pacientes com maiores concentrações basais de albumina e aumentou em pacientes com maior peso corpóreo. No entanto, análises de sensibilidade realizadas na dose e esquemas recomendados de **Perjeta** mostraram que nos valores extremos dessas duas covariáveis não houve nenhum impacto significativo sobre a capacidade de atingir concentrações-alvo em equilíbrio dinâmico identificadas nos modelos pré-clínicos de xenoenxerto tumoral. Portanto, não há necessidade de ajustar a dose de pertuzumabe com base nessas covariáveis.

Absorção

O pertuzumabe é administrado por infusão intravenosa. Não houve nenhum estudo sobre outras vias de administração.

Distribuição

Em vários estudos clínicos, o volume de distribuição do compartimento central (Vc) e periférico (Vp) em um paciente típico foi de 3,11 L e 2,46 L, respectivamente.

Metabolismo

O metabolismo de pertuzumabe não foi estudado diretamente. Anticorpos são eliminados principalmente por catabolismo.

Eliminação

O *clearance* mediano de pertuzumabe foi de 0,235 L/dia e a meia-vida mediana foi de 18 dias.

Farmacocinética em situações clínicas especiais

Insuficiência renal

Não foi conduzido nenhum estudo formal de PK em pacientes com insuficiência renal. Com base na análise de PK populacional, não se espera que insuficiência renal influencie a exposição a pertuzumabe; no entanto, apenas dados limitados de pacientes com insuficiência renal moderada e grave foram incluídos na análise de PK populacional.

Idosos

Não foram conduzidos estudos especiais sobre pertuzumabe em pacientes idosos. Em uma análise de PK populacional, não foi demonstrado que a idade afeta significativamente PK de pertuzumabe. Na análise de PK populacional, 32,5% (n=143) pacientes estavam com ≥ 65 anos de idade e 9,1% (n=40) estavam com ≥ 75 anos.

Imunogenicidade

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. Desses 34 pacientes, nenhum apresentou reações anafiláticas/de hipersensibilidade que fossem claramente relacionadas a ATA.

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.

Dados de segurança pré-clínica

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos a longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogênico de pertuzumabe.

Mutagenicidade

Não foram realizados estudos para avaliar o potencial mutagênico de pertuzumabe.

Comprometimento da fertilidade

Não foram realizados estudos específicos de fertilidade em animais para avaliar o efeito de pertuzumabe. Nenhum efeito adverso sobre os órgãos reprodutivos masculinos e femininos foi observado em estudos de toxicidade com doses repetidas de até seis meses de duração em macacos *cynomolgus*.

Teratogenicidade

Estudos de toxicologia reprodutiva foram conduzidos em macacos *cynomolgus* em doses de ataque de 30 a 150 mg/kg e doses de manutenção de 10 a 100 mg/kg, atingindo exposições clinicamente relevantes. A administração de

pertuzumabe do Dia de Gestação (DG) 19 até o 50 (período de organogênese) demonstrou-se embriotóxico com um aumento dose-dependente dos óbitos embriofetais entre DG 25 e 70. Foram identificados desenvolvimento renal retardado e oligoidrâmnio no DG 100.

Outro

Em macacos *cynomolgus*, a administração IV semanal de pertuzumabe em doses de até 150 mg/kg/dose foi geralmente bem tolerada. Com doses maiores ou iguais a 15 mg/kg, notou-se diarreia intermitente leve associada a tratamento. Em um subgrupo de macacos, a administração crônica (7 a 26 doses semanais) resultou em episódios de desidratação relacionada à diarreia que foram tratados com hidratação intravenosa.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Para aumentar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial do produto administrado deve estar claramente registrado (ou declarado) no prontuário médico do paciente.

Neutropenia febril

Os pacientes tratados com **Perjeta**, Herceptin[®] (trastuzumabe) e docetaxel apresentam maior risco de desenvolver neutropenia febril em comparação com pacientes tratados com placebo, Herceptin[®] (trastuzumabe) e docetaxel, especialmente durante os primeiros três primeiros ciclos de tratamento (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Como a menor contagem de neutrófilos obtida foi semelhante em pacientes tratados com **Perjeta** e com placebo, a maior incidência de neutropenia febril em pacientes tratados com **Perjeta** pode estar associada a uma maior incidência de diarreia e mucosite nestes pacientes. Deve-se considerar tratamento sintomático para a mucosite e diarreia. No estudo pivotal CLEOPATRA, não foram relatados eventos de neutropenia febril após a interrupção do docetaxel.

Disfunção ventricular esquerda

Reduções na FEVE (fração de ejeção ventricular esquerda) foram reportadas com drogas que bloqueiam atividade HER2, incluindo **Perjeta**. No estudo pivotal CLEOPATRA, **Perjeta** em combinação com Herceptin[®] (trastuzumabe) e docetaxel não foi associado com aumentos na incidência de disfunção sistólica ventricular esquerda sintomática nem com reduções da FEVE, quando foi comparado com placebo em combinação com Herceptin[®] (trastuzumabe) e docetaxel (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”). No entanto, pacientes que previamente receberam antraciclinas ou radioterapia torácica prévia podem estar sob maior risco de redução da FEVE.

Perjeta não foi estudado em pacientes com: FEVE basal pré-tratamento ≤ 50%; história prévia de insuficiência cardíaca congestiva (ICC); reduções da FEVE inferiores a 50% durante terapia adjuvante prévia com Herceptin[®] (trastuzumabe); condições que pudessem prejudicar a função do ventrículo esquerdo, como hipertensão não controlada, infarto do miocárdio recente, arritmia cardíaca grave com necessidade de tratamento ou exposição prévia cumulativa a antraciclinas > 360 mg/m² de doxorrubicina ou equivalente.

Avaliar a FEVE antes de introduzir **Perjeta** e a intervalos regulares (p.ex., a cada três meses) durante o tratamento, para garantir que a FEVE esteja dentro dos limites normais da sua instituição. Se a FEVE for < 40% ou entre 40% e 45% associada com queda da FEVE ≥ 10 pontos percentuais em relação ao valor pré-tratamento, **Perjeta** e Herceptin[®] (trastuzumabe) devem ser suspensos e deve ser realizada nova avaliação da FEVE dentro de aproximadamente 3 semanas. Se a FEVE não aumentar ou diminuir ainda mais, deve-se avaliar seriamente a descontinuação de **Perjeta** e Herceptin[®] (trastuzumabe), a menos que se considere que, para aquele determinado paciente, os benefícios superam os riscos (vide “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

Reações relacionadas à infusão

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

Perjeta está associado com reações à infusão (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Recomenda-se observação criteriosa dos pacientes durante a infusão e durante 60 minutos depois da primeira infusão. Depois das infusões subsequentes de **Perjeta**, o paciente deve ser observado durante a infusão e por 30 minutos após. Se ocorrer uma reação significativa relacionada à infusão, a velocidade de infusão deve ser diminuída ou interrompida e deve-se administrar o tratamento clínico indicado. Os pacientes devem ser avaliados e cuidadosamente monitorados até a resolução completa dos sinais e sintomas. A descontinuação definitiva deve ser considerada em pacientes com reações graves à infusão. Essa avaliação clínica deve ser baseada na gravidade da reação precedente e resposta ao tratamento administrado para a reação adversa (vide “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

Reações de hipersensibilidade / anafilaxia

Os pacientes devem ser observados cuidadosamente quanto a reações de hipersensibilidade. Hipersensibilidade grave, incluindo anafilaxia, tem sido observada em estudos clínicos com **Perjeta** (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

Medicamentos para tratar tais reações, bem como equipamentos de emergência, devem estar disponíveis para uso imediato. **Perjeta** é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao pertuzumabe ou a qualquer outro excipiente da formulação. (vide “4. CONTRAINDICAÇÕES”).

Gravidez e lactação

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

Perjeta deve ser evitado durante a gravidez, a menos que o potencial benefício para a mãe supere o risco potencial para o feto. Mulheres e parceiras de pacientes do sexo masculino com possibilidade de engravidar devem usar métodos contraceptivos efetivos enquanto estiverem recebendo **Perjeta** e nos 6 meses depois da última dose de **Perjeta**.

Não há nenhum estudo de **Perjeta** em gestantes. **Perjeta** administrado a macacos *cynomolgus* durante a organogênese levou a oligoidrâmnio, desenvolvimento renal retardado e óbito embrio-fetal (vide “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Teratogenicidade”).

Deve ser verificado se a paciente está grávida antes de iniciar o tratamento com **Perjeta**.

Se as pacientes engravidarem durante o uso de **Perjeta**, elas devem ser monitoradas quanto à ocorrência de oligoidrâmnio.

Trabalho de parto e parto

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

Nutrizes

Como a IgG humana é secretada no leite materno e o potencial para absorção e prejuízo para o lactente é desconhecido, deve-se decidir entre descontinuar o aleitamento materno ou a administração da droga, considerando a importância para a mãe e a meia-vida de eliminação de pertuzumabe (vide “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Eliminação”).

Crianças

A segurança e a eficácia de **Perjeta** em crianças e adolescentes menores de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

Insuficiência renal

Vide “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Insuficiência renal”.

Insuficiência hepática

A segurança e a eficácia de **Perjeta** não foram estabelecidas em pacientes com comprometimento hepático.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

Até o momento, não há informações de que **Perjeta** possa causar *doping*.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Um subestudo que incluiu 37 pacientes do estudo pivotal CLEOPATRA demonstrou que não há evidência de interação medicamentosa entre **Perjeta** e Herceptin® (trastuzumabe) e entre **Perjeta** e docetaxel. Além disso, nenhuma interação farmacocinética clínica relevante de docetaxel ou Herceptin® (trastuzumabe) coadministrados com **Perjeta** foi evidenciada com base na análise de farmacocinética populacional.

Quatro estudos avaliaram os efeitos de **Perjeta** sobre a farmacocinética de agentes citotóxicos coadministrados, docetaxel, gencitabina, erlotinibe e capecitabina. Não houve evidência de nenhuma interação farmacocinética entre **Perjeta** e qualquer desses agentes. A farmacocinética de **Perjeta** nesses estudos foi comparável à observada em estudos com monoterapia.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Perjeta em frasco-ampola deve ser conservado sob refrigeração (entre 2 e 8°C).

Manter o frasco dentro de sua embalagem original para proteger da luz.

NÃO CONGELE. NÃO AGITE.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Após preparo, a solução diluída deve ser utilizada imediatamente.

Perjeta não contém conservante antimicrobiano; portanto, deve-se tomar cuidado para garantir a esterilidade da solução preparada. A solução para infusão de **Perjeta** diluída em bolsas de polivinilcloro (PVC) ou de poliolefina não PVC que contêm cloreto de sódio 0,9% injetável, Farmacopeia US (USP), pode ser armazenada em temperaturas entre 2 e 8°C por até 24 horas antes do uso.

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

Descarte de medicamentos não usados/vencidos

A liberação de produtos farmacêuticos no meio ambiente deve ser reduzida. Os medicamentos não devem ser desprezados no esgoto e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Use o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Perjeta é de uso único exclusivamente e deve ser administrado por infusão via intravenosa.

Pacientes que estejam recebendo **Perjeta** devem apresentar *status* tumoral positivo para HER2, definido como um escore de 3+ por IHQ ou uma razão $\geq 2,0$ por ISH, avaliado por um teste validado.

Para garantir resultados precisos e reproduzíveis, os testes devem ser realizados em um laboratório especializado, que possa assegurar a validação dos procedimentos laboratoriais.

Para as instruções completas sobre desempenho e interpretação dos ensaios, consulte as bulas dos ensaios validados para o teste HER2.

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

Para prevenir erros na administração da medicação, é importante verificar os rótulos dos frascos para certificar que o medicamento que está sendo preparado e administrado é o **Perjeta**.

O tratamento com **Perjeta** só deverá ser administrado sob a supervisão de um profissional de saúde com experiência no tratamento de pacientes com câncer.

Perjeta deve ser diluído por um profissional de saúde e administrado por infusão via intravenosa. Não deve ser aplicado em injeção intravenosa direta ou em *bolus*.

Instruções para diluição

Perjeta não contém conservante antimicrobiano. Portanto, deve-se tomar cuidado para garantir a esterilidade da solução preparada para infusão e ser manipulado por um profissional da saúde.

Perjeta deve ser preparado por um profissional da saúde usando técnica asséptica.

Todo o concentrado líquido do frasco de **Perjeta** deve ser misturado e diluído em 250 mL de cloreto de sódio 0,9% em bolsas para infusão de PVC ou de poliolefina não PVC.

Depois da diluição, um mL da solução deverá conter aproximadamente 3,36 mg de pertuzumabe (840 mg/250 mL) para a dose inicial e 1,68 mg de pertuzumabe (420 mg/250 mL) para a dose subsequente. A concentração da solução final de **Perjeta** deve ser mantida em aproximadamente 3,36 mg/mL (840 mg/250 mL) para a dose inicial e 1,68 mg/mL (420 mg/250 mL) para a dose subsequente.

Não se deve usar solução de dextrose (5%) (vide “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Incompatibilidades”).

A bolsa deve ser invertida suavemente para misturar a solução a fim de evitar formação de espuma.

Produtos parenterais devem ser visualmente inspecionados para que sejam detectadas a presença de partículas e alterações de cor antes da aplicação. Depois de preparar a infusão, ela deve ser administrada imediatamente (vide “7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO”).

Incompatibilidades

Não foram observadas incompatibilidades entre **Perjeta** e bolsas de polivinilcloreto (PVC), polietileno ou de poliolefina não PVC.

A solução de dextrose (5%) não deve ser usada para diluir **Perjeta** pela instabilidade química e física deste tipo de solução. Formulações diluídas de pertuzumabe em bolsas de dextrose 5% IV não mantiveram pH estável após armazenamento em temperatura ambiente (27-33°C) durante 24 horas, seguido por 24 horas em temperatura sob refrigeração (entre 2 e 8°C).

Perjeta não deve ser misturado ou diluído com outras drogas.

Posologia

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

A dose inicial recomendada de **Perjeta** é de 840 mg administrada em infusão intravenosa durante 60 minutos seguida, a cada 3 semanas a partir de então, por uma dose de 420 mg administrada em um período de 30 a 60 minutos.

Quando administrado com **Perjeta**, a recomendação para Herceptin® (trastuzumabe) é seguir um esquema a cada 3 semanas, administrado em infusão IV, com dose inicial de 8 mg/kg seguida, a cada 3 semanas a partir de então, por uma dose de 6 mg/kg.

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

Os medicamentos devem ser administrados sequencialmente. **Perjeta** e Herceptin® (trastuzumabe) podem ser administrados em qualquer ordem. Quando o paciente estiver recebendo docetaxel, a dose deste deverá ser administrada depois de **Perjeta** e Herceptin® (trastuzumabe). Um período de observação de 30 a 60 minutos é recomendável após cada infusão de **Perjeta** e antes do início de qualquer infusão subsequente de Herceptin® (trastuzumabe) ou docetaxel (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Doses atrasadas ou perdidas

Se o tempo decorrido entre duas infusões sequenciais for menor que 6 semanas, a dose de 420 mg de **Perjeta** deve ser administrada assim que possível. Não espere até a próxima dose planejada. Se o intervalo entre duas infusões sequenciais for de 6 semanas ou mais, a dose inicial de 840 mg de **Perjeta** deve ser re aplicada por infusão intravenosa durante 60 minutos seguida, a cada 3 semanas a partir de então, por uma dose de 420 mg administrada em um período de 30 a 60 minutos.

Duração de tratamento

Recomenda-se que os pacientes sejam tratados com **Perjeta** até a progressão da doença ou toxicidade não manejável.

Modificações de dose

Reações relacionadas à infusão:

A velocidade de infusão de **Perjeta** pode ser diminuída ou interrompida se o paciente desenvolver uma reação relacionada à infusão. A infusão deve ser descontinuada imediatamente se o paciente apresentar uma reação de hipersensibilidade grave (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Disfunção ventricular esquerda:

Suspenda a administração de **Perjeta** e Herceptin® (trastuzumabe) durante pelo menos 3 semanas se ocorrer:

- redução na FEVE para um valor inferior a 40%
- FEVE entre 40% e 45% associada com uma redução ≥ 10 pontos percentuais abaixo do valor pré-tratamento

Perjeta e Herceptin® (trastuzumabe) podem ser reiniciados se a FEVE tiver sido recuperada para > 45%, ou 40% a 45%, juntamente com queda < 10 pontos percentuais em relação ao valor (basal) pré-tratamento.

Se, depois de uma avaliação repetida dentro de aproximadamente 3 semanas, a FEVE não tiver aumentado ou tiver diminuído ainda mais, é importante avaliar seriamente a descontinuação de **Perjeta** e Herceptin® (trastuzumabe), a menos que se considere que os benefícios para aquele determinado paciente compensem os riscos (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

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

Se docetaxel for descontinuado, o tratamento com **Perjeta** e Herceptin® (trastuzumabe) pode continuar até a progressão da doença ou toxicidade não manejável.

Reduções de dose não são recomendadas para **Perjeta**.

Para Herceptin® (trastuzumabe), reduções de dose não são recomendadas: vide bula de Herceptin® (trastuzumabe) para mais informações.

Para modificações de dose de docetaxel, vide bula de docetaxel para mais informações.

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 (vide “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Insuficiência renal”).

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.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência em estudos clínicos

A segurança de **Perjeta** foi avaliada em mais de 1.600 pacientes nos estudos clínicos randomizados CLEOPATRA ($n = 808$), NEOSPHERE ($n = 417$) e TRYPHAENA ($n = 225$) e em estudos fases I e II que incluíram pacientes com diversas doenças malignas e tratados predominantemente com **Perjeta** em combinação com outros agentes antineoplásicos. A segurança de **Perjeta** em estudos fases I e II foi geralmente compatível com a observada nos estudos CLEOPATRA, NEOSPHERE e TRYPHAENA, embora as reações adversas à droga (RADs) e suas incidências mais comuns tenham variado se pertuzumabe foi administrado como monoterapia ou em combinação com outros agentes antineoplásicos.

Câncer de mama metastático

No estudo clínico pivotal CLEOPATRA em câncer de mama metastático, as RADs mais comuns ($\geq 50\%$) observadas com **Perjeta** em combinação com Herceptin® (trastuzumabe) e docetaxel foram diarreia, alopecia e neutropenia. As RADs graus 3-4 do NCI-CTCAE (versão 3) ($\geq 10\%$) mais comuns foram neutropenia, neutropenia febril e leucopenia.

Após a descontinuação de docetaxel, as RADs no braço de tratamento **Perjeta** e Herceptin® (trastuzumabe) ocorreram em $< 10\%$ dos pacientes com exceção de diarreia (28,1%), erupção cutânea (18,3%), infecção das vias aéreas superiores (18,3%), cefaleia (17,0%), nasofaringite (17,0%), prurido (13,7%), fadiga (13,4%), astenia (13,4%), náusea (12,7%) e artralgia (11,4%).

Câncer de mama inicial (tratamento neoadjuvante)

Embora esta indicação não esteja aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o perfil de segurança de **Perjeta** está atualizado incluindo os dados dos estudos clínicos NEOSPHERE e TRYPHAENA.

No estudo clínico NEOSPHERE, as RADs mais comuns ($\geq 50\%$) observadas com **Perjeta** em combinação com Herceptin® (trastuzumabe) e docetaxel foram alopecia e neutropenia. A RAD mais comum ($\geq 10\%$) graus 3-4 do NCI-CTCAE (versão 3) foi a neutropenia.

No estudo clínico TRYPHAENA, quando **Perjeta** foi administrado em combinação com Herceptin® (trastuzumabe) e docetaxel durante três ciclos depois de três ciclos de FEC, as RADs mais comuns ($\geq 50\%$) foram diarreia, náuseas e alopecia. As RADs mais comuns ($\geq 10\%$) graus 3-4 do NCI-CTCAE (versão 3) foram neutropenia e leucopenia. Da mesma forma, quando **Perjeta** foi administrado em combinação com docetaxel, carboplatina e Herceptin® (trastuzumabe) (TCH) durante seis ciclos, as RADs mais comuns ($\geq 50\%$) foram diarreia e alopecia. As RADs mais comuns ($\geq 10\%$) graus 3-4 do NCI-CTCAE (versão 3) foram neutropenia, neutropenia febril, anemia, leucopenia e diarreia.

Câncer de mama metastático e inicial (tratamento neoadjuvante)

A Tabela 5 resume as RADs do braço de tratamento do estudo clínico pivotal duplo-cego, CLEOPATRA, em que **Perjeta** foi administrado em combinação com Herceptin® (trastuzumabe) e docetaxel a pacientes com câncer de mama metastático, e dos estudos neoadjuvantes NEOSPHERE e TRYPHAENA, em que **Perjeta** foi administrado em combinação com Herceptin® (trastuzumabe) e quimioterapia a pacientes com câncer de mama HER2-positivo localmente avançado, inflamatório ou em estágio inicial. Como **Perjeta** é usado com Herceptin® (trastuzumabe) e quimioterapia, é difícil atribuir relação causal entre a reação adversa e uma droga específica.

As seguintes categorias de frequência foram utilizadas: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$) e muito rara ($< 1/10,000$).

Tabela 5 – Resumo de RADs em pacientes tratados com Perjeta no cenário metastático e neoadjuvante^{^A}

RAD (MedDRA)	Perjeta + Herceptin® (trastuzumabe) + quimioterapia ^{^A} n = 980 ^{^A,A} (100%)		Categoria de frequência
Classe de sistema orgânico	Frequência %		
	Todos os graus %	Graus 3-4 %	
Distúrbios do sangue e do sistema linfático			
Neutropenia	45,2	41,2	Muito comum
Anemia	17,1	3,1	Muito comum
Leucopenia	14,2	9,7	Muito comum
Neutropenia febril*	10,7	10,4	Muito comum
Distúrbios cardíacos			
Disfunção ventricular esquerda**	4,5	0,8	Comum
Insuficiência cardíaca congestiva**	0,3	0,2	Incomum
Distúrbios oculares			
Aumento do lacrimejamento	9,0	-	Comum
Distúrbios gastrintestinais			
Diarreia	58,9	6,6	Muito comum
Náusea	39,5	0,7	Muito comum
Vômito	23,4	1,3	Muito comum
Estomatite	15,2	0,2	Muito comum
Obstipação	12,3	-	Muito comum
Distúrbios gerais e condições do local de aplicação			
Fadiga	31,5	1,4	Muito comum
Inflamação de mucosa	21,5	0,9	Muito comum
Astenia	18,6	1,7	Muito comum
Febre	15,6	0,5	Muito comum
Edema periférico	12,4	0,2	Muito comum
Distúrbios do sistema imune			
Hipersensibilidade à droga	5,2	0,9	Comum
Hipersensibilidade	3,1	0,4	Comum
Infecções e infestações			
Infecção de vias aéreas superiores	11,7	0,3	Muito comum
Nasofaringite	10,8	-	Muito comum
Paroníquia	3,8	-	Comum
Distúrbios do metabolismo e da nutrição			
Redução de apetite	19,6	0,7	Muito comum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo			
Mialgia	18,6	0,6	Muito comum
Artralgia	13,2	0,1	Muito comum
Distúrbios do sistema nervoso			

Cefaleia	19,3	0,7	Muito comum
Disgeusia	14,1	-	Muito comum
Neuropatia periférica	11,6	1,1	Muito comum
Tontura	9,9	0,4	Comum
Neuropatia sensorial periférica	8,9	0,3	Comum
Distúrbios psiquiátricos			
Insônia	12,2	-	Muito comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais			
Dispneia	9,8	0,7	Comum
Derrame pleural	2,2	0,1	Comum
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo			
Alopecia	51,0	-	Muito comum
Erupção cutânea	27,1	0,6	Muito comum
Distúrbio ungueal	13,5	0,5	Muito comum
Prurido	9,2	-	Comum
Pele seca	7,7	-	Comum

[^] A Tabela 5 mostra dados agrupados do período de tratamento geral no CLEOPATRA (data de corte 11 de fevereiro de 2014; mediana de ciclos de **Perjeta** foi de 24); e do período de tratamento neoadjuvante no NEOSPHERE (mediana de ciclos de **Perjeta** foi de 4, em todos os braços de tratamento) e no TRYPHAENA (mediana de ciclos de **Perjeta** foi de 3 no braço FEC/Ptz+T+D, e 6 nos braços Ptz+T+FEC/Ptz+T+D e Ptz+TCH).

^{^ ^} No NEOSPHERE, 108 pacientes receberam **Perjeta** + Herceptin® (trastuzumabe) isoladamente (sem docetaxel) e 94 pacientes receberam **Perjeta** + docetaxel sem Herceptin® (trastuzumabe).

^{^ ^ ^} No CLEOPATRA, 45 pacientes que foram randomizados para receberem placebo e que não tinham recebido tratamento prévio com **Perjeta**, passaram a receber **Perjeta** (*cross over*) e foram incluídos nos 980 pacientes tratados com **Perjeta**.

* Nesta tabela, isto denota uma reação adversa que foi reportada em associação com evolução fatal.

** A incidência da disfunção ventricular esquerda e da insuficiência cardíaca congestiva reflete nos termos de acordo com o MedDRA reportados em cada estudo.

Mais informações sobre reações adversas à droga selecionadas:

Neutropenia febril

No estudo pivotal CLEOPATRA, a maioria dos pacientes em ambos os grupos de tratamento tiveram pelo menos um evento leucopênico (62,4% dos pacientes do grupo tratado com **Perjeta** e 58,2% dos pacientes do grupo tratado com placebo), dos quais a maioria foram eventos neutropênicos. A neutropenia febril ocorreu em 13,8% dos pacientes tratados com **Perjeta** e 7,6% dos pacientes tratados com placebo. Em ambos os grupos de tratamento, a proporção de pacientes que apresentou neutropenia febril foi superior no primeiro ciclo de tratamento e diminuiu posteriormente de forma constante. O aumento da incidência de neutropenia febril foi observado em pacientes asiáticos em ambos os grupos de tratamento em comparação com pacientes de outras raças e de outras regiões geográficas. Entre os pacientes asiáticos, a incidência de neutropenia febril foi maior no grupo tratado com **Perjeta** (26%) em comparação com o grupo tratado com placebo (12%).

Diarreia

No estudo pivotal CLEOPATRA, ocorreu diarreia em 66,8% dos pacientes tratados com **Perjeta** e em 46,3% dos pacientes tratados com placebo. A maioria dos eventos foi de gravidade leve a moderada e ocorreu nos primeiros ciclos de tratamento. A incidência de diarreia de grau 3-4 NCI-CTCAE foi de 7,9% nos pacientes tratados com **Perjeta** vs 5,0% dos pacientes tratados com placebo. A duração média do maior episódio foi de 17 dias nos pacientes tratados com **Perjeta** e 8 dias nos pacientes tratados com placebo. Eventos diarréicos responderam bem ao controle pró-ativo com medicamentos anti-diarréicos.

Erupção cutânea

Erupção cutânea ocorreu em 45,2% dos pacientes tratados com **Perjeta** em comparação com 36,0% dos pacientes tratados com placebo. A maioria dos eventos foram de gravidade de grau 1 ou 2, ocorreu nos dois primeiros ciclos e respondeu a terapias padrão, tal como tratamento tópico ou oral para acne.

Disfunção ventricular esquerda

No estudo clínico pivotal CLEOPATRA, a incidência da disfunção ventricular esquerda (DVE) durante o tratamento em estudo foi maior no grupo tratado com placebo do que no grupo tratado com **Perjeta** (8,6% e 6,6%, respectivamente). A incidência da DVE sintomática também foi menor no grupo tratado com **Perjeta** (1,8% no grupo tratado com placebo vs. 1,5% no grupo tratado com **Perjeta**) (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

No estudo NEOSPHERE, em que os pacientes receberam quatro ciclos de **Perjeta** para o tratamento neoadjuvante, a incidência de DVE (durante todo o período de tratamento) foi maior no grupo tratado com **Perjeta**, Herceptin® (trastuzumabe) e docetaxel (7,5%) em comparação com o grupo tratado com Herceptin® (trastuzumabe) e docetaxel (1,9%). Houve um caso de disfunção sistólica ventricular esquerda sintomática no grupo de tratamento de **Perjeta** e Herceptin® (trastuzumabe).

No estudo TRYPHAENA, a incidência de DVE (durante todo o período de tratamento) foi de 8,3% no grupo tratado com **Perjeta** mais Herceptin® (trastuzumabe) e FEC seguido de **Perjeta** mais Herceptin® (trastuzumabe) e docetaxel; 9,3% no grupo tratado com **Perjeta** mais Herceptin® (trastuzumabe) e docetaxel após FEC; e 6,6% no grupo tratado com **Perjeta** em combinação com TCH. A incidência de DVE sintomática (insuficiência cardíaca congestiva) foi de 1,3% no grupo tratado com **Perjeta** mais Herceptin® (trastuzumabe) e docetaxel após FEC [excluindo um paciente que apresentou DVE sintomática durante o tratamento com FEC antes de receber **Perjeta** mais Herceptin® (trastuzumabe) e docetaxel] e também de 1,3% no grupo tratado com **Perjeta** em combinação com TCH. Nenhum paciente no grupo tratado com **Perjeta** mais Herceptin® (trastuzumabe) e FEC seguido de **Perjeta** mais Herceptin® (trastuzumabe) e docetaxel, apresentou DVE sintomática.

Reações relacionadas à infusão

Reação relacionada à infusão foi definida no estudo pivotal fase III CLEOPATRA como qualquer RAD que ocorre durante uma infusão ou no mesmo dia da infusão, reportada como hipersensibilidade, reação anafilática, reação aguda à infusão ou síndrome de liberação de citocinas. No estudo pivotal CLEOPATRA, a dose inicial de **Perjeta** foi administrada um dia antes da administração de Herceptin® (trastuzumabe) e docetaxel para permitir o exame das reações relacionadas ao **Perjeta**. No primeiro dia, quando apenas **Perjeta** foi administrado, a frequência total das reações relacionadas à infusão foi de 9,8% no braço tratado com placebo e 13,2% no braço tratado com **Perjeta**, sendo que a maioria das reações foi de leve a moderada. As reações mais comuns ($\geq 1,0\%$) no braço tratado com **Perjeta** foram febre, calafrios, fadiga, cefaleia, astenia, hipersensibilidade e vômitos.

Durante o segundo ciclo, quando todas as drogas foram administradas no mesmo dia, as reações mais comuns associadas à infusão ($\geq 1,0\%$) no braço tratado com **Perjeta** foram fadiga, hipersensibilidade à droga, disgeusia, hipersensibilidade, mialgia e vômitos (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Nos estudos NEOSPHERE e TRYPHAENA, **Perjeta** foi administrado no mesmo dia das outras drogas de tratamento utilizadas nos estudos. As reações relacionadas à infusão foram consistentes com aquelas observadas no CLEOPATRA, sendo que a maioria das reações foi de leve a moderada.

Reações de hipersensibilidade/anafilaxia

No estudo pivotal CLEOPATRA, a frequência total de eventos de hipersensibilidade/anafilaxia foi de 9,3% nos pacientes tratados com placebo e 11,3% nos pacientes tratados com **Perjeta**, dos quais 2,5% e 2% foram NCI-CTCAE (versão 3) graus 3-4, respectivamente. No total, 2 pacientes no braço tratado com placebo e 4 pacientes no braço tratado com **Perjeta** apresentaram anafilaxia (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Em geral, a maioria das reações de hipersensibilidade foi de leve a moderada em gravidade e se resolveu com tratamento. Com base nas modificações feitas no tratamento em estudo, a maioria das reações foi avaliada como secundária às infusões de docetaxel.

Nos estudos NEOSPHERE e TRYPHAENA, os eventos de hipersensibilidade/anafilaxia foram consistentes com aqueles observados no CLEOPATRA. No NEOSPHERE, dois pacientes no grupo tratado com **Perjeta** e docetaxel apresentaram anafilaxia. No TRYPHAENA, a frequência geral de hipersensibilidade/anafilaxia foi maior nos grupos de tratamento de **Perjeta** e TCH (13,2%), dos quais 2,6% foram NCI-CTCAE (versão 3) graus 3-4.

Pós-Comercialização

Os relatórios de segurança de pós-comercialização são consistentes com dados de segurança dos estudos clínicos de **Perjeta**.

Alterações laboratoriais

As alterações laboratoriais relatadas a partir da definição da pós-comercialização são consistentes com os dos estudos clínicos de **Perjeta**. A incidência de reduções na contagem de neutrófilos graus 3-4 do NCI-CTCAE (versão 3) foi equilibrada entre os dois grupos tratados.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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

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

MS-1.0100.0657

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

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

Registrado, importado e distribuído no Brasil por

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 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 29/10/2014.

CDS 4.0_Prof



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	Não disponível	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	29/10/2014	Não disponível	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC	29/10/2014	Bula Profissional de Saúde REAÇÕES ADVERSAS Bula Paciente	VP/VPS	Solução para diluição para infusão. Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único com 14 mL (420 mg/14 mL)

					60/12		QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?		mg/14 mL)
--	--	--	--	--	-------	--	---	--	-----------

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