

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?

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.

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 antraciclinas 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**.

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. Consequentemente,

Perjeta só pode ser administrado a mulheres com possibilidade de engravidar que estejam usando métodos anticoncepcionais adequados durante o tratamento e até 6 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 6 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 oligoidrânio (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. 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

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. Ao administrar docetaxel com

Perjeta, a dose inicial recomendada é de 75 mg/m². 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 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.

Modificações de dose

Se você apresentar uma reação com a infusão de **Perjeta**, a velocidade de infusão poderá ser reduzida ou interrompida e deve ser aplicado o tratamento necessário. Não são recomendadas reduções de dose.

Se você apresentar problemas cardíacos com a administração de **Perjeta**, a administração deverá ser suspensa durante 3 semanas, e você será submetido(a) a novos exames para verificar a possibilidade de voltar a receber este medicamento.

Perjeta deve ser descontinuado se o tratamento com Herceptin® (trastuzumabe) for descontinuado, mas o docetaxel poderá ser mantido se o seu médico julgar conveniente.

Duração do tratamento

Você poderá ser tratado(a) com **Perjeta** até que seja constatada progressão do câncer ou que você apresente toxicidade que não possa ser tratada.

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?

Assim como medicamentos antitumorais de modo geral, **Perjeta** pode causar reações indesejáveis.

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 variação da incidência das reações adversas mais comuns dependeu 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 reações adversas mais comuns (≥ 50%) observadas em pacientes em tratamento com **Perjeta** em combinação com Herceptin® (trastuzumabe) e docetaxel foram diarreia, alopecia (queda de cabelo) e neutropenia. As reações adversas mais graves que aconteceram em ≥ 10% dos

casos, foram neutropenia (redução de um tipo de glóbulo branco do sangue), neutropenia febril e leucopenia ((redução da contagem de células brancas sanguíneas).

Após a descontinuação de docetaxel, as reações adversas 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 (dor de cabeça) (17,0%), nasofaringite (inflamação ou infecção do nariz e da garganta) (17,0%), prurido (coceira) (13,7%), fadiga (cansaço) (13,4%), astenia (fraqueza) (13,4%), náusea (12,7%) e artralgia (dor articular) (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 1 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 1 – Resumo de RADs em pacientes tratados com Perjeta no cenário metastático e neoadjuvante[^]

<div>RAD (MedDRA)</div> <div>Classe de sistema orgânico</div>	Perjeta + Herceptin® (trastuzumabe) + quimioterapia ^{^^} n = 980 ^{^^} (100%) Frequência %		Categoria de 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 (inflamação da cavidade bucal)	15,2	0,2	Muito comum
Obstipação (prisão de ventre)	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 (alergia) 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 (panarício)	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 (dor muscular)	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 (alteração do paladar)	14,1	-	Muito comum
Neuropatia periférica (lesão nervosa 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 (unha)	13,5	0,5	Muito comum
Prurido (coceira)	9,2	-	Comum
Pele seca	7,7	-	Comum

^ A Tabela 1 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 (queda dos glóbulos brancos) (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 (queda de um tipo específico de glóbulos brancos). 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 diarreicos responderam bem ao controle pró-ativo com medicamentos anti-diarreicos.

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 foi de gravidade 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**).

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.

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.

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 graves das células brancas do sangue 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, informe seu médico ou cirurgião-dentista.

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

Não há nenhuma experiência com superdose em estudos clínicos humanos. 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 29/10/2014.

CDS 4.0_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	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 60/12	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)

							QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

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