

Perjeta HER

(pertuzumabe + trastuzumabe)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Solução para diluição para infusão

420 mg/14 mL

+

Pó liofilizado para solução injetável

440 mg

pertuzumabe + trastuzumabe**Apresentação**

Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único de **Perjeta® (pertuzumabe)** com 14 mL de solução para diluição para infusão contendo 420 mg de pertuzumabe e 1 frasco-ampola multidose de **Herceptin® (trastuzumabe)** com 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução injetável para infusão, acompanhado de 1 frasco-ampola com 20 mL de solução de reconstituição (água bacteriostática para injeção).

VIA INTRAVENOSA**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO****Perjeta® (pertuzumabe)**

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

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

Herceptin® (trastuzumabe)

Princípio ativo: Cada frasco-ampola multidose contém 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução injetável para infusão. O concentrado de **Herceptin®** 440 mg reconstituído contém 21 mg/mL* de trastuzumabe.

*O volume da solução reconstituída (diluyente adicionado ao pó liofilizado) é de, aproximadamente, 20,6 mL, portanto, a concentração final do produto é de, aproximadamente, 21 mg/ mL (440 mg/ 20,6 mL).

Excipientes: Frasco-ampola de **Herceptin®**: cloridrato de histidina monoidratado, histidina, trealose di-hidratada e polissorbato 20.

Frasco-ampola de solução para reconstituição: água bacteriostática para injeção (solução estéril aquosa com 1,1% de álcool benzílico).

INDICAÇÕES**Câncer de Mama Metastático**

Perjeta HER (pertuzumabe + trastuzumabe) está indicado como terapia combinada, em conjunto com docetaxel, a 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.

Câncer de Mama Inicial

Perjeta HER (pertuzumabe + trastuzumabe) está indicado, em combinação com quimioterapia*, para:

- Tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo localmente avançado, inflamatório ou em estágio inicial com elevado risco de recorrência (tanto para > 2 cm de diâmetro quanto para linfonodo positivo) como parte de um esquema terapêutico completo para o câncer de mama inicial
- Tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo em estágio inicial com elevado risco de recorrência.

(* Vide item “Posologia”).

CONTRAINDICAÇÕES

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

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Para aumentar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número do lote do produto administrado devem estar claramente registrados (ou indicados) no prontuário médico do paciente.

Disfunção ventricular esquerda

Reduções na FEVE (fração de ejeção ventricular esquerda) foram reportadas com drogas que bloqueiam atividade HER2, incluindo **Perjeta®** e **Herceptin®**. Recomenda-se a avaliação da FEVE antes da introdução e a intervalos regulares durante

o tratamento com **Perjeta**[®] e **Herceptin**[®] para garantir que a FEVE esteja dentro dos limites normais. Se a FEVE diminuir e não voltar a aumentar ou diminuir ainda mais após uma segunda avaliação, deve-se avaliar a descontinuação de **Perjeta**[®] e **Herceptin**[®].

Reações relacionadas à infusão (RRI) e reações de hipersensibilidade/anafilaxia

Se ocorrer reação significativa associada à infusão, a velocidade de infusão deve ser diminuída ou até 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.

Informações detalhadas sobre advertências e precauções encontram-se descritas nas respectivas bulas de Perjeta[®] e Herceptin[®].

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não houve evidência de interação farmacocinética entre pertuzumabe e trastuzumabe e qualquer agente antineoplásico administrado concomitantemente em estudos clínicos.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Os frascos-ampola de **Perjeta**[®] e **Herceptin**[®] devem ser conservados sob refrigeração (entre 2 e 8°C).

Manter os frascos dentro de suas embalagens originais para proteger da luz.

NÃO CONGELE. NÃO AGITE.

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

Após preparo, a solução diluída de Perjeta[®] deve ser utilizada imediatamente.

Após preparo, Herceptin[®] deve ser utilizado conforme as instruções dos cuidados de conservação da solução reconstituída e da solução para infusão com o produto reconstituído, conforme descrito na bula de Herceptin[®].

POSOLOGIA

A dose inicial recomendada de **Perjeta**[®] é de 840 mg administrada por infusão via 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.

A dose inicial recomendada de **Herceptin**[®] é de 8 mg/kg de peso corpóreo, administrada por infusão via intravenosa com duração de, aproximadamente, 90 minutos seguida, a partir de então, a cada três semanas por uma dose de 6 mg/kg de peso corpóreo. Caso a dose anterior tenha sido bem tolerada, a dose pode ser administrada por uma infusão de 30 minutos.

Perjeta[®], **Herceptin**[®] e taxano devem ser administrados sequencialmente. **Perjeta**[®] e **Herceptin**[®] podem ser administrados em qualquer ordem. Taxano deve ser administrado depois de **Perjeta**[®] e **Herceptin**[®]. 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**[®] ou taxano.

Em pacientes recebendo esquema com antraciclinas, **Perjeta**[®] e **Herceptin**[®] devem ser administrados após a conclusão da administração de antraciclina.

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

Tratamento de Câncer de Mama Inicial

- 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 para o tratamento neoadjuvante de câncer de mama:

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

- Quatro ciclos pré-operatórios de dose densa de doxorubicina e ciclofosfamida (ddAC) somente, seguidos por quatro ciclos pré-operatórios de **Perjeta**[®], em combinação com paclitaxel e **Herceptin**[®] (trastuzumabe).

Após a cirurgia, os pacientes deverão ser tratados com **Perjeta**[®] em combinação com **Herceptin**[®] até completar 1 ano de tratamento (até 18 ciclos), vide bula de **Herceptin**[®].

- Tratamento Adjuvante de Câncer de Mama

Perjeta[®] deve ser administrado em combinação com **Herceptin**[®] a cada 3 semanas por, no máximo, um ano (máximo de 18 ciclos) ou até recorrência da doença ou toxicidade não-manejável, qual ocorrer primeiro, como parte de um regime completo para câncer de mama inicial, incluindo quimioterapia padrão com taxano e/ou antraciclina. **Perjeta**[®] e **Herceptin**[®] devem iniciar no Dia 1 do primeiro ciclo contendo taxano.

Informações detalhadas sobre posologia encontram-se descritas nas respectivas bulas de Perjeta[®] e Herceptin[®].

REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais comuns (> 30%) observadas com **Perjeta**[®] em combinação com **Herceptin**[®] e docetaxel foram alopecia, neutropenia, diarreia, náusea, vômito, fadiga, *rash*, neuropatia periférica, anemia, trombocitopenia, constipação, dor de cabeça, astenia, inflamação das mucosas e mialgia. As reações adversas mais graves que aconteceram em mais de 2% dos casos foram neutropenia, neutropenia febril, leucopenia, diarreia, neuropatia periférica, anemia, astenia, fadiga, dispneia, náusea, vômito, disfunção ventricular esquerda, dispneia, aumento da ALT, hipocalemia, hipersensibilidade, trombocitopenia, queda na contagem de neutrófilos, queda na contagem de células sanguíneas brancas, estomatite, inflamação de mucosas e sepse neutropênica.

Informações detalhadas sobre reações adversas encontram-se descritas nas respectivas bulas de Perjeta[®] e Herceptin[®].

MS – 1.0100.0658

Farm. Resp.: Liana Gomes de Oliveira - CRF-SP n° 32.252

Embalado por: F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugust, Suíça

Importado por: **Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.**

Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691 CEP: 04730-903 – São Paulo/SP

CNPJ: 33.009.945/0001-23

Os locais de fabricação e informações detalhadas sobre Perjeta[®] e Herceptin[®] encontram-se em suas respectivas bulas.



Serviço Gratuito de Informações - 0800 7720 289

www.roche.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

V. 014

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
11/12/2017	2273606/17-9	10463 - Inclusão Inicial Texto Bula - RDC 60/12	28/02/2014	0163487/14-9	1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	18/07/2016	Não aplicável	VP/VPS	Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único de Perjeta® (pertuzumabe) com 14 mL de solução para diluição para infusão contendo 420 mg de pertuzumabe e 1 frasco-ampola multidose de Herceptin® (trastuzumabe) com 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução injetável para infusão, acompanhado de 1 frasco-ampola com 20 mL de solução de reconstituição (água bacteriostática para injeção).
11/01/2018	0026881/18-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	05/01/2018 (Herceptin®)	0009756/18-0 (Herceptin®)	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 (Herceptin®)	05/01/2018 (Herceptin®)	Não aplicável	VP/VPS	Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único de Perjeta® (pertuzumabe) com 14 mL de solução para diluição para infusão contendo 420 mg de pertuzumabe e 1 frasco-ampola multidose de

									Herceptin® (trastuzumabe) com 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução injetável para infusão, acompanhado de 1 frasco-ampola com 20 mL de solução de reconstituição (água bacteriostática para injeção).
01/03/2018	0164636/18-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/01/2018 (Perjeta®)	0064148/18-1 (Perjeta®)	1913 - PRODUTO BIOLÓGICO – Aditamento (Perjeta®)	25/01/2018 (Perjeta®)	Não aplicável	VP/VPS	Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único de Perjeta® (pertuzumabe) com 14 mL de solução para diluição para infusão contendo 420 mg de pertuzumabe e 1 frasco-ampola multidose de Herceptin® (trastuzumabe) com 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução injetável para infusão, acompanhado de 1 frasco-ampola com 20 mL de solução de reconstituição (água bacteriostática para injeção).
05/03/2018	0169418/18-9	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de	01/11/2017	2172251/17-0	1615 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão de Nova	05/03/2018	Não aplicável	VP/VPS	Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único de Perjeta® (pertuzumabe) com 14 mL de solução

		Texto de Bula - RDC 60/12			Indicação Terapêutica no País				para diluição para infusão contendo 420 mg de pertuzumabe e 1 frasco-ampola multidose de Herceptin® (trastuzumabe) com 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução injetável para infusão, acompanhado de 1 frasco-ampola com 20 mL de solução de reconstituição (água bacteriostática para injeção).	
17/09/2018	0903633/18-4	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	20/04/2017	0696764/17-7	1532 PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia	20/08/2018		Não aplicável	VP/VPS	Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único de Perjeta® (pertuzumabe) com 14 mL de solução para diluição para infusão contendo 420 mg de pertuzumabe e 1 frasco-ampola multidose de Herceptin® (trastuzumabe) com 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução injetável para infusão, acompanhado de 1 frasco-ampola com 20 mL de solução de reconstituição (água bacteriostática para injeção).
			23/02/2018	0150029/18-5	1692 PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso	20/08/2018				

20/05/2019	0444708/19-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/03/2019	0231871/19-7	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/03/2019	COMPOSIÇÃO	VP/VPS	Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único de Perjeta® (pertuzumabe) com 14 mL de solução para diluição para infusão contendo 420 mg de pertuzumabe e 1 frasco-ampola multidose de Herceptin® (trastuzumabe) com 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe, para solução injetável para infusão, acompanhado de 1 frasco-ampola com 20 mL de solução de reconstituição (água bacteriostática para injeção).
05/07/2019	0593854/19-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/07/2019	0590327/19-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/07/2019	Composição	VP/VPS	Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único de Perjeta® (pertuzumabe) com 14 mL de solução para diluição para infusão contendo 420 mg de pertuzumabe e 1 frasco-ampola multidose de Herceptin® (trastuzumabe) com 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe, para solução injetável para infusão, acompanhado de 1

									frasco-ampola com 20 mL de solução de reconstituição (água bacteriostática para injeção).
13/09/2019	2163399/19-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/09/2019	2163399/19-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/09/2019	Posologia	VP/VPS	Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único de Perjeta® (pertuzumabe) com 14 mL de solução para diluição para infusão contendo 420 mg de pertuzumabe e 1 frasco-ampola multidose de Herceptin® (trastuzumabe) com 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe, para solução injetável para infusão, acompanhado de 1 frasco-ampola com 20 mL de solução de reconstituição (água bacteriostática para injeção).
21/10/2019	2545003/19-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2018	0277827/18-1	10279 – PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de Texto de Bula	24/09/2019	Não aplicável	VP/VPS	Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único de Perjeta® (pertuzumabe) com 14 mL de solução para diluição para infusão contendo 420 mg de pertuzumabe e 1 frasco-ampola multidose de Herceptin® (trastuzumabe) com 440 mg de pó

									liofilizado de trastuzumabe, para solução injetável para infusão, acompanhado de 1 frasco-ampola com 20 mL de solução de reconstituição (água bacteriostática para injeção).
29/11/2019	3301097/19-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/11/2019	3301097/19-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/11/2019	Não aplicável	VP/VPS	Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único de Perjeta® (pertuzumabe) com 14 mL de solução para diluição para infusão contendo 420 mg de pertuzumabe e 1 frasco-ampola multidose de Herceptin® (trastuzumabe) com 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução injetável para infusão, acompanhado de 1 frasco-ampola com 20 mL de solução de reconstituição (água bacteriostática para injeção).
02/06/2020	1745841/20-	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/11/2019	3301288/19-1	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	05/05/2020	Não aplicável	VPS	Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único de Perjeta® (pertuzumabe) com 14 mL de solução para diluição para infusão contendo 420 mg de pertuzumabe e

									1 frasco-ampola multidose de Herceptin® (trastuzumabe) com 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução injetável para infusão, acompanhado de 1 frasco-ampola com 20 mL de solução de reconstituição (água bacteriostática para injeção).
27/11/2020	4190733/20-7	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2020	4190733/20-7	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2020	Não aplicável	VPS/VP	Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único de Perjeta® (pertuzumabe) com 14 mL de solução para diluição para infusão contendo 420 mg de pertuzumabe e 1 frasco-ampola multidose de Herceptin® (trastuzumabe) com 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução injetável para infusão, acompanhado de 1 frasco-ampola com 20 mL de solução de reconstituição (água bacteriostática para injeção).

12/01/2021	0146242/21-3	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/01/2021	0146242/21-3	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/01/2021	<p>Bula do profissional da saúde: Posologia e modo de usar</p> <p>Bula do paciente: - O que devo saber antes de usar este medicamento ? - Quais os males que este medicamento pode me causar?</p>	VP/VPS	Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único de Perjeta® (pertuzumabe) com 14 mL de solução para diluição para infusão contendo 420 mg de pertuzumabe e 1 frasco-ampola multidose de Herceptin® (trastuzumabe) com 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução injetável para infusão, acompanhado de 1 frasco-ampola com 20 mL de solução de reconstituição (água bacteriostática para injeção).
01/03/2021	0805831218	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/03/2021	0805831218	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/03/2021	<p>Bula do profissional da saúde: Posologia e modo de usar</p> <p>Bula do paciente: - O que devo saber antes de usar este medicamento</p>	VP/VPS	Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único de Perjeta® (pertuzumabe) com 14 mL de solução para diluição para infusão contendo 420 mg de pertuzumabe e 1 frasco-ampola multidose de Herceptin® (trastuzumabe) com 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução injetável para infusão,

									acompanhado de 1 frasco-ampola com 20 mL de solução de reconstituição (água bacteriostática para injeção).
29/04/2022	Não disponível	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/04/2022	Não disponível	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/04/2022	Bula do profissional da saúde: -Dizeres legais Bula do paciente: - Dizeres legais	VP/VPS	Embalagem com 1 frasco-ampola de uso único de Perjeta® (pertuzumabe) com 14 mL de solução para diluição para infusão contendo 420 mg de pertuzumabe e 1 frasco-ampola de Herceptin® (trastuzumabe) com 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução injetável para infusão, acompanhado de 1 frasco-ampola com 20 mL de solução de reconstituição (água bacteriostática para injeção).

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

Herceptin[®]

(trastuzumabe)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Pó liofilizado para solução injetável
440 mg / 150 mg

Agente antineoplásico**APRESENTAÇÕES**

Pó liofilizado para solução injetável

Herceptin® 150 mg: cada embalagem contém um frasco-ampola de dose única com 150 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução injetável para infusão via intravenosa.

Herceptin® 440 mg: cada embalagem contém um frasco-ampola multidose com 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução injetável para infusão via intravenosa, acompanhado de um frasco com 20 mL de solução para reconstituição (água bacteriostática para injeção).

INFUSÃO VIA INTRAVENOSA**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO****Princípio ativo:**

Herceptin® 150 mg: cada frasco-ampola de dose única contém 150 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução injetável para infusão via intravenosa. O concentrado de **Herceptin®** 150 mg reconstituído contém 21 mg/mL de trastuzumabe.

Herceptin® 440 mg: Cada frasco-ampola multidose contém 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução injetável para infusão via intravenosa. O concentrado de **Herceptin®** 440 mg reconstituído contém 21 mg/mL* de trastuzumabe.

*O volume da solução reconstituída (diluyente adicionado ao pó liofilizado) é de, aproximadamente, 20,6 mL, portanto, a concentração final do produto é de, aproximadamente, 21 mg/ mL (440 mg/ 20,6 mL).

Excipientes:

Frasco-ampola de **Herceptin®** 150 mg e 440 mg: cloridrato de histidina monoidratado, histidina, trealose di-hidratada e polissorbato 20.

Frasco de solução para reconstituição de **Herceptin®** 440 mg: água bacteriostática para injeção (solução estéril aquosa com 1,1% de álcool benzílico).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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**

Herceptin® é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático que apresentam tumores HER2-positivo:

- em monoterapia (sem outros agentes antitumorais) para o tratamento de pacientes que já tenham recebido um ou mais tratamentos quimioterápicos para suas doenças metastáticas;
- em combinação com paclitaxel ou docetaxel para o tratamento de pacientes que ainda não tenham recebido quimioterapia para suas doenças metastáticas.

Câncer de mama inicial

Herceptin® é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama inicial HER2-positivo:

- após cirurgia, quimioterapia (neoadjuvante ou adjuvante) e radioterapia (quando aplicável);
- após quimioterapia adjuvante com doxorrubicina e ciclofosfamida, em combinação com paclitaxel ou docetaxel;
- em combinação com quimioterapia adjuvante de docetaxel e carboplatina;

- em combinação com quimioterapia neoadjuvante seguida por terapia adjuvante com **Herceptin®** para câncer de mama localmente avançado (inclusive inflamatório) ou tumores > 2 cm de diâmetro.

Câncer gástrico avançado

Herceptin® em associação com capecitabina ou 5-fluorouracil (5-FU) intravenoso e um agente de platina é indicado para o tratamento de pacientes com adenocarcinoma inoperável, localmente avançado, recorrente ou metastático do estômago ou da junção gastroesofágica, HER2-positivo, que não receberam tratamento prévio contra o câncer para sua doença metastática.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Herceptin® é um anticorpo desenvolvido por engenharia genética, com mecanismo de ação complexo, dirigido seletivamente contra uma proteína que está presente em pessoas com determinados tumores de mama e gástrico. O seu médico saberá identificar apropriadamente se você é ou não candidato ao tratamento com **Herceptin®** e fornecerá as explicações de que você necessitar sobre a atividade deste medicamento.

O tempo médio para verificar se a ação de **Herceptin®** está sendo eficaz depende do tratamento que foi prescrito pelo seu médico, das características do seu organismo e da doença.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Herceptin® é contraindicado a pacientes com alergia conhecida ao trastuzumabe ou a qualquer outro excipiente da fórmula.

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

A terapia com **Herceptin®** deve ser iniciada somente sob a supervisão de um médico experiente no tratamento de pacientes com câncer.

Existem várias condições que exigem cuidados especiais na administração deste medicamento, embora não sejam contraindicações absolutas. Entre elas, as mais comuns são insuficiência cardíaca, angina do peito, pressão alta não controlada e dispneia (falta de ar) em repouso. Seu médico saberá identificar essas situações e adotar as medidas adequadas.

Pacientes idosos

Não foram realizados estudos específicos em pessoas com idade acima de 65 anos. Nos estudos clínicos, pacientes idosos receberam as mesmas doses de **Herceptin®** indicadas para adultos jovens.

Crianças

A segurança e a eficácia de **Herceptin®** em pacientes menores de 18 anos não foram estabelecidas.

Pacientes com insuficiência renal (distúrbios nos rins)

Em uma análise de farmacocinética populacional, foi demonstrada que a insuficiência renal não afeta a biodisponibilidade de trastuzumabe.

Pacientes com insuficiência hepática (distúrbios no fígado)

Não foram realizados estudos específicos em populações de pacientes com insuficiência hepática.

Gravidez e amamentação

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

Herceptin® deve ser evitado durante a gravidez, a menos que os potenciais benefícios para a mãe superem os riscos potenciais para o feto. No período de pós-comercialização, foram relatados casos de problemas de crescimento e/ou

insuficiência renal em fetos associados ao oligoâmnio (baixa produção de líquido amniótico) em mulheres grávidas que receberam **Herceptin**[®], alguns associados à hipoplasia pulmonar (pulmão pouco desenvolvido) fatal ao feto. As mulheres em idade fértil devem ser instruídas a usar métodos contraceptivos efetivos durante o tratamento com **Herceptin**[®] e por 7 meses após o término do tratamento. As mulheres que engravidarem devem ser informadas sobre a possibilidade de dano ao feto. Se uma mulher grávida for tratada com **Herceptin**[®], ou se a paciente engravidar enquanto estiver sendo tratada com **Herceptin**[®] ou dentro do período de 7 meses após a última dose de **Herceptin**[®], é aconselhável monitoramento cuidadoso por uma equipe multidisciplinar. Se ocorrer gravidez durante o uso ou nos 7 meses seguintes da última dose de **Herceptin**[®], por favor, reporte imediatamente para o Serviço Gratuito de Informações Roche 0800 7720 289. Informações adicionais serão requeridas durante a gravidez exposta a **Herceptin**[®] e no primeiro ano de vida do recém-nascido.

Não se sabe se **Herceptin**[®] pode afetar a capacidade de reprodução.

Não se sabe se o trastuzumabe é excretado no leite humano. Informe ao médico se estiver amamentando. Você não deve amamentar enquanto estiver em tratamento com **Herceptin**[®].

Capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Herceptin possui uma pequena influência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Tontura e sonolência podem ocorrer durante o tratamento com Herceptin (vide item “Quais os males que este medicamento pode me causar?”). Pacientes que apresentam sintomas relacionados à infusão, vide item “Quais os males que este medicamento pode me causar?”, devem ser orientados a não dirigir veículos ou operar máquinas até que os sintomas sejam resolvidos por completo.

Até o momento não há informações de que **Herceptin**[®] (trastuzumabe) possa causar *doping*. Em caso de dúvida, consulte o seu médico.

Principais interações medicamentosas

Não foram observadas interações clinicamente significativas entre **Herceptin**[®] e a medicação utilizada concomitantemente nos estudos clínicos. Não foi realizado nenhum estudo formal de interação de **Herceptin**[®] com outros agentes antitumorais. Se ocorrer alguma reação inesperada, o seu médico saberá como lidar com esses problemas.

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?

Antes de aberto, **Herceptin**[®] deve ser mantido sob refrigeração (entre 2 e 8 °C). O profissional de 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.

Herceptin[®] em seu frasco-ampola original é um pó liofilizado que apresenta coloração branca a amarela pálida. A solução de reconstituição é incolor a amarelo pálido. A solução final é límpida a levemente transparente.

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?

O profissional de saúde saberá como preparar o medicamento.

Este medicamento é de uso hospitalar e, depois de preparado, deve ser diluído em soro fisiológico para infusão via intravenosa antes de ser administrado.

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

Posologia

Câncer de mama

Uso semanal

As seguintes doses, inicial (de ataque) e de manutenção, são recomendadas em monoterapia ou em combinação com paclitaxel ou docetaxel.

A dose inicial recomendada de **Herceptin®** é de 4 mg/kg de peso corpóreo; para as doses seguintes, recomenda-se 2 mg/kg de peso corpóreo, uma vez por semana, em infusão intravenosa.

Uso a cada três semanas

A dose inicial de ataque é de 8 mg/kg de peso corpóreo, seguida por 6 mg/kg de peso corpóreo 3 semanas depois e, então, 6 mg/kg, repetida a intervalos de 3 semanas, em infusões com duração de, aproximadamente, 90 minutos. Se a dose anterior foi bem tolerada, o tempo de infusão poderá ser reduzido para 30 minutos.

Câncer gástrico

Uso a cada três semanas

A dose inicial de ataque é de 8 mg/kg de peso corpóreo, seguida por 6 mg/kg de peso corpóreo 3 semanas depois e, então, 6 mg/kg, repetida a intervalos de 3 semanas, em infusões com duração de, aproximadamente, 90 minutos. Se a dose anterior foi bem tolerada, o tempo de infusão poderá ser reduzido para 30 minutos.

Durante a infusão de **Herceptin®**, haverá necessidade de observação contínua para verificar o aparecimento de febre e calafrios ou outros sintomas associados à infusão. A interrupção da infusão pode ajudar a controlar tais sintomas. A infusão pode ser retomada quando os sintomas diminuírem.

Duração do tratamento

Os pacientes com câncer de mama metastático ou com câncer gástrico avançado devem ser tratados com **Herceptin®** até à progressão da doença.

Os pacientes com câncer de mama inicial devem ser tratados com **Herceptin®** durante 1 ano ou até à recorrência da doença, o que acontecer primeiro. Não é recomendada a extensão do tratamento além de 1 ano no câncer da mama em estágios precoces.

Via de administração: infusão via intravenosa. Não deve ser administrado como injeção intravenosa rápida ou em *bolus*.

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?

Seu médico saberá quando deverá ser aplicada a próxima dose de **Herceptin®**.

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 os medicamentos antitumorais de modo geral, **Herceptin®** pode causar reações indesejáveis.

A Tabela 1 a seguir resume as reações adversas que foram relatadas em associação com o uso de **Herceptin®** isolado ou em combinação com quimioterapia em estudos clínicos. Todos os termos incluídos são baseados na maior porcentagem observada nos estudos clínicos.

Tendo em vista que **Herceptin®** é comumente utilizado com outros agentes quimioterápicos e radioterapia, geralmente é difícil de confirmar a relação causal dos eventos adversos para um fármaco/radioterapia em particular.

A categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção: 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 $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$), não conhecida (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1 **Resumo das reações adversas ao medicamento que ocorreram em pacientes tratados com Herceptin® em estudos clínicos**

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
Infecções e infestações	Nasofaringite	Muito comum
	Infecção	Muito comum
	<i>Influenza</i> (gripe)	Comum
	Faringite	Comum
	Sinusite	Comum
	Rinite	Comum
	Infecção do trato respiratório superior	Comum
	Infecção do trato urinário	Comum
	Sepse neutropênica (infecção generalizada)	Comum
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Anemia	Muito comum
	Trombocitopenia (redução das plaquetas, que auxiliam na coagulação do sangue)	Muito comum
	Neutropenia febril	Muito comum
	Redução da contagem de células brancas sanguíneas / leucopenia	Muito comum
	Neutropenia (redução de um dos tipos de glóbulos brancos, responsável pela defesa de infecções)	Muito comum
Distúrbios do sistema imune	Hipersensibilidade (reações alérgicas)	Comum
	Choque anafilático (reações alérgicas graves, com dificuldade respiratória e queda brusca da pressão arterial)	Raro
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Redução de peso	Muito comum
	Aumento de peso	Muito comum
	Redução do apetite	Muito comum
Distúrbios psiquiátricos	Insônia	Muito comum
	Depressão	Comum
	Ansiedade	Comum
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura	Muito comum
	Dor de cabeça	Muito comum
	Parestesia (sensibilidade alterada de uma região do corpo, geralmente com formigamento ou dormência)	Muito comum

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
	Hipoestesia (perda ou diminuição de sensibilidade em determinada região do corpo)	Muito comum
	Disgeusia (alteração do paladar)	Muito comum
	Hipertonia (aumento da rigidez muscular)	Comum
	Neuropatia periférica (distúrbio neurológico periférico)	Comum
	Sonolência	Comum
Distúrbios oculares	Lacrimejamento (aumento)	Muito comum
	Conjuntivite	Muito comum
Distúrbios do ouvido e do labirinto	Surdez	Incomum
Distúrbios cardíacos	Diminuição da fração de ejeção (quantidade de sangue que o coração consegue enviar para a circulação)	Muito comum
	+Insuficiência cardíaca (congestiva) (incapacidade do coração bombear a quantidade correta de sangue para o corpo, podendo gerar acúmulo de líquido no pulmão, abdômen e nos membros)	Comum
	Cardiomiopatia (distúrbio do músculo cardíaco)	Comum
	+ ¹ Taquiarritmia supraventricular (distúrbio do ritmo cardíaco que ocasiona no aumento dos batimentos cardíacos)	Comum
	¹ Palpitação cardíaca	Comum
	Efusão pericárdica (acúmulo anormal de fluido entre as membranas que envolvem o coração, conhecidas como “pericárdio”)	Incomum
Distúrbios vasculares	Linfedema (inchaço provocado pelo acúmulo de um líquido denominado linfa)	Muito comum
	Fogachos	Muito comum
	+ ¹ Pressão baixa	Comum
	Pressão alta	Comum
	Vasodilatação	Comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	+Falta de ar	Muito comum
	Epistaxe (sangramento nasal)	Muito comum
	Dor orofaríngea (dor na garganta)	Muito comum
	Tosse	Muito comum
	Rinorreia (coriza)	Muito comum
	Asma	Comum
	Distúrbio pulmonar	Comum

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
	+Efusão pleural (acúmulo excessivo de fluido entre as membranas que envolvem o pulmão)	Comum
	Pneumonia	Comum
	Pneumonite (inflamação pulmonar)	Incomum
	Chiado	Incomum
Distúrbios gastrintestinais	Diarreia	Muito comum
	Vômito	Muito comum
	Náusea	Muito comum
	Dor abdominal	Muito comum
	Dificuldade de digestão	Muito comum
	Constipação	Muito comum
	Estomatite (inflamação da cavidade bucal)	Muito comum
Distúrbios hepatobiliares	Dano hepatocelular (células do fígado)	Comum
	Icterícia (aumento de bilirrubinas que provocam coloração amarelada em pele e mucosas)	Rara
Distúrbios de pele e de tecido subcutâneo	Eritema (coloração avermelhada da pele)	Muito comum
	<i>Rash</i> (erupção cutânea)	Muito comum
	Alopecia (redução parcial ou total de pelos ou cabelos em uma determinada área de pele)	Muito comum
	Síndrome da eritrodisestesia palmoplantar	Muito comum
	Alterações nas unhas	Muito comum
	Acne	Comum
	Dermatite	Comum
	Pele seca	Comum
	Sudorese	Comum
	<i>Rash</i> maculopapular (erupção cutânea em grande parte do corpo)	Comum
	Coceira	Comum
	Onicólise (descolamento das unhas)	Comum
	Urticária	Incomum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor nas articulações	Muito comum
	Dor muscular	Muito comum
	Artrite (inflamação nas articulações)	Comum
	Dor nas costas	Comum
	Dor óssea	Comum
	Contrações musculares involuntárias	Comum
	Dor no pescoço	Comum

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
	Dor nas extremidades	Comum
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Astenia (desânimo)	Muito comum
	Dor torácica	Muito comum
	Calafrios	Muito comum
	Fadiga	Muito comum
	Mal-estar semelhante à gripe	Muito comum
	Reação relacionada à infusão	Muito comum
	Dor	Muito comum
	Febre	Muito comum
	Inchaço de mãos e pés	Muito comum
	Inflamação da mucosa	Muito comum
	Inchaço	Comum
Indisposição	Comum	
Danos, intoxicação e complicações de procedimentos	Toxicidade nas unhas	Muito comum

* As reações adversas ao medicamento são identificadas como eventos que ocorreram com, pelo menos, 2% de diferença, quando comparado ao braço controle em, pelo menos, um dos maiores estudos clínicos randomizados. As reações adversas ao medicamento foram adicionadas à categoria apropriada da classe do sistema orgânico e apresentadas em uma única tabela de acordo com a maior incidência observada em qualquer um dos maiores estudos clínicos.

+ Denota as reações adversas que foram relatadas em associação com resultado fatal.

¹ Denota as reações adversas que são relatadas amplamente em associação com reações relacionadas com a infusão. Porcentagens específicas para esses eventos não estão disponíveis.

Imunogenicidade

No estudo clínico de câncer de mama inicial na neoadjuvância-adjuvância, com mediana de acompanhamento excedendo 70 meses, 10,1% (30/296) dos pacientes do braço tratado com **Herceptin®** IV desenvolveram anticorpos contra trastuzumabe. Os anticorpos anti-trastuzumabe neutralizantes foram detectados em amostras pós nível basal em 2 de 30 pacientes do braço tratado com **Herceptin®** IV.

A relevância clínica desses anticorpos é desconhecida. A presença de anticorpos anti-trastuzumabe não teve impacto na farmacocinética, eficácia [determinada pela resposta patológica completa (RpC) e sobrevida livre de doença (SLD)] e segurança (determinada pela ocorrência de reações relacionadas à infusão, RRAs) de **Herceptin®** IV.

Informações adicionais sobre reações adversas selecionadas

Reações relacionadas à infusão e hipersensibilidade

As reações relacionadas à infusão, tais como calafrios e/ou febre, dispneia, hipotensão, sibilância, broncoespasmo, taquicardia, redução na saturação de oxigênio e insuficiência respiratória foram observadas em todos os estudos clínicos com trastuzumabe (vide item “Advertências e Precauções”).

Pode ser difícil diferenciar, clinicamente, as reações relacionadas à infusão de reações de hipersensibilidade.

O índice de todas as reações relacionadas à infusão de todos os graus variou entre os estudos dependendo da indicação, se trastuzumabe foi administrado em combinação com quimioterapia ou como monoterapia e a metodologia de coleta de dados.

No câncer de mama metastático, o índice das reações relacionadas à infusão variou de 49% a 54% no braço com trastuzumabe, em comparação com 36% a 58% no braço comparador (o qual deve incluir outra quimioterapia). Reações

graves (grau 3 ou maior) variaram de 5% a 7% no braço com trastuzumabe, em comparação com 5% a 6% no braço comparador.

No câncer de mama inicial, o índice das reações relacionadas à infusão variou de 18% a 54% no braço com trastuzumabe, em comparação com 6% a 50% no braço comparador (o qual deve incluir uma outra quimioterapia). Reações graves (grau 3 ou maior) variou de 0,5% a 6% no braço com trastuzumabe, em comparação com 0,3% a 5% no braço comparador.

No tratamento do câncer de mama inicial na neoadjuvância-adjuvância (BO22227), os índices de reações relacionadas à infusão estiveram de acordo com o descrito acima e foi de 37,2% no braço tratado com **Herceptin**[®] IV. Reações graves de grau 3 relacionadas à infusão foi de 2,0% no mesmo braço durante o período de tratamento. Não houve reações relacionadas à infusão de graus 4 ou 5.

Reações anafilactoides foram observadas em casos isolados.

Disfunção cardíaca

Insuficiência cardíaca congestiva (NYHA Classe II-IV) é uma reação adversa comum a **Herceptin**[®] e associada com resultados fatais. Sinais e sintomas de disfunção cardíaca, tais como falta de ar, ortopneia (dificuldade respiratória quando está na posição deitada), exacerbação da tosse, edema pulmonar, galope S₃ (quando o médico na ausculta percebe três batimentos cardíacos em vez de dois, como seria o normal) ou redução na fração de ejeção ventricular (quantidade de sangue que o coração consegue enviar para a circulação), foram observados em pacientes tratados com **Herceptin**[®].

Câncer de mama metastático

Dependendo dos critérios utilizados para definir a insuficiência cardíaca, a incidência de sintomas nos estudos clínicos principais, realizados em pacientes com doença metastática, variou entre 9% e 12% no grupo de pacientes tratados com **Herceptin**[®] + paclitaxel, comparado com 1% - 4% no grupo de pacientes tratados com paclitaxel isolado. Para a monoterapia com **Herceptin**[®] o índice foi de 6% - 9%. O índice mais elevado de disfunção cardíaca foi observado em pacientes tratados concomitantemente com **Herceptin**[®] + antraciclina/ciclofosfamida (27%) e foi significativamente mais elevado que o do grupo tratado somente com antraciclina/ciclofosfamida (7% - 10%). Em outro estudo com monitoramento prospectivo da função cardíaca, a incidência de insuficiência cardíaca sintomática foi de 2,2% em pacientes recebendo **Herceptin**[®] e docetaxel, comparado com 0% nos pacientes recebendo docetaxel isoladamente. A maioria dos pacientes (79%) que desenvolveram disfunção cardíaca nesses estudos apresentou melhora após receber o tratamento padrão para insuficiência cardíaca.

Câncer de mama inicial (adjuvância)

Nos três estudos clínicos principais na adjuvância com a administração de trastuzumabe em combinação com quimioterapia, a incidência de disfunção cardíaca de grau 3/4 (insuficiência cardíaca congestiva sintomática) foi similar em pacientes que estavam recebendo somente quimioterapia e em pacientes que estavam recebendo **Herceptin**[®] sequencialmente após um taxano (0,3 a 0,4%). O índice foi maior em pacientes que estavam recebendo **Herceptin**[®] concomitantemente a um taxano (2,0%). Em 3 anos, o índice de eventos cardíacos em pacientes recebendo AC → P (doxorubicina mais ciclofosfamida seguidos por paclitaxel) + H (trastuzumabe) foi estimado em 3,2%, comparado com 0,8% em pacientes tratados com AC → P. Nenhum aumento na incidência cumulativa de eventos cardíacos foi observado em 5 anos de acompanhamento adicionais.

Em 5,5 anos, os índices de eventos cardíacos sintomáticos ou FEVE foram 1,0%, 2,3% e 1,1%, respectivamente, nos braços de tratamento com AC → D (doxorubicina mais ciclofosfamida seguidos por docetaxel), AC → DH (doxorubicina mais ciclofosfamida seguidos por docetaxel mais trastuzumabe), e DCarbH (docetaxel, carboplatina e trastuzumabe). Para insuficiência cardíaca congestiva sintomática (NCI-CTC Grau 3-4), os índices de 5 anos foram 0,6%, 1,9% e 0,4%, respectivamente, nos braços de tratamento AC → D, AC → DH e DCarbH. O risco global de desenvolvimento de eventos cardíacos sintomáticos foi baixo e similar para pacientes nos braços de tratamento com AC → D e DCarbH. Com relação aos braços de tratamento AC → D e DCarbH, houve aumento do risco de desenvolvimento de eventos cardíacos sintomáticos para pacientes do braço de tratamento AC → DH, sendo discernível por aumento contínuo no índice cumulativo de eventos cardíacos sintomáticos ou FEVE de até 2,3% em comparação com aproximadamente 1% nos dois braços comparadores (AC → D e DCarbH).

Quando **Herceptin**[®] foi administrado após a conclusão da quimioterapia adjuvante, insuficiência cardíaca NYHA Classe III-IV foi observada em 0,6% dos pacientes no braço que receberam **Herceptin**[®] por um ano após mediana de acompanhamento de 12 meses. Após a mediana de 3,6 anos de acompanhamento, a incidência de insuficiência cardíaca congestiva grave e disfunção ventricular esquerda após a terapia com **Herceptin**[®] permaneceu abaixo de 0,8% e 9,8%, respectivamente.

No estudo BO16348, após uma mediana de acompanhamento de 8 anos, a incidência de insuficiência cardíaca congestiva grave (NYHA Classe III-IV) no braço tratado com **Herceptin**[®] por um ano, foi de 0,8%, e o índice de disfunção ventricular esquerda assintomática e sintomática leve foi de 4,6%.

A reversibilidade da insuficiência cardíaca congestiva grave (definida como uma sequência de pelo menos dois valores consecutivos de FEVE \geq 50% após o evento) foi evidente em 71,4% dos pacientes tratados com **Herceptin**[®]. A reversibilidade da disfunção ventricular esquerda assintomática e sintomática leve foi demonstrada em 79,5% dos pacientes. Aproximadamente 17% dos eventos relacionados à disfunção cardíaca ocorreram após a conclusão do tratamento com **Herceptin**[®].

Na análise conjunta dos estudos NSAPB-B31 e NCCTG N9831, com uma mediana de acompanhamento de 8,1 anos para o grupo AC→PH (doxorubicina mais ciclofosfamida, seguido de paclitaxel mais trastuzumabe), a incidência por paciente de um novo início de disfunção cardíaca, determinada pela FEVE, permaneceu inalterada em comparação com a análise feita no grupo AC→PH sob mediana de acompanhamento de 2,0 anos: 18,5% dos pacientes no grupo AC→PH com uma redução de FEVE de \geq 10% a até menos que 50%. A reversibilidade da disfunção ventricular esquerda foi reportada em 64,5% dos pacientes que apresentaram ICC sintomática no grupo AC→PH, sendo assintomática no último acompanhamento, e 90,3% tendo uma recuperação completa ou parcial da FEVE.

Câncer de mama inicial (neoadjuvância-adjuvância)

No estudo clínico pivotal MO16432, **Herceptin**[®] foi administrado concomitantemente com quimioterapia neoadjuvante incluindo três ciclos de doxorubicina (dose cumulativa de 180 mg/m²). A incidência de disfunção cardíaca sintomática foi de até 1,7% no braço com **Herceptin**[®].

No estudo clínico pivotal BO22227, **Herceptin**[®] foi administrado concomitantemente com quimioterapia neoadjuvante incluindo quatro ciclos de epirubicina (dose cumulativa de 300 mg/m²); na mediana de acompanhamento excedendo 70 meses, a incidência de insuficiência cardíaca / insuficiência cardíaca congestiva foi de 0,3% no braço tratado com **Herceptin**[®] IV.

Câncer gástrico avançado

A maioria das reduções na fração de ejeção do ventrículo esquerdo – quantidade de sangue que sai do ventrículo esquerdo (FEVE) observadas no estudo BO18255 foi assintomática, com exceção de um paciente no braço contendo **Herceptin**[®], cuja queda da FEVE coincidiu com insuficiência cardíaca.

Toxicidade hematológica (relacionada ao sangue)

Câncer de mama

A toxicidade hematológica é infrequente após a administração de **Herceptin**[®] IV como monoterapia nos pacientes em tratamento da doença metastática.

Houve aumento na toxicidade hematológica em pacientes tratados com a combinação de **Herceptin**[®] com paclitaxel, comparados com pacientes que receberam paclitaxel isoladamente.

A toxicidade hematológica foi também aumentada em pacientes que receberam **Herceptin**[®] e docetaxel, em comparação com docetaxel isolado. A incidência de neutropenia febril/septicemia neutropênica (diminuição de glóbulos brancos com febre/infecção generalizada com diminuição de glóbulos brancos) também foi aumentada em pacientes tratados com **Herceptin**[®] mais docetaxel.

Câncer gástrico avançado

Os eventos adversos de grau \geq 3 mais frequentemente relatados que ocorreram com taxa de incidência de, pelo menos, 1% por tratamento clínico, os quais foram classificados sob a classe do sistema orgânico relacionada aos distúrbios do sistema linfático e sangue, são mostrados abaixo:

Tabela 2 **Eventos adversos de grau \geq 3 frequentemente reportados nos distúrbios do sangue e do sistema linfático**

	fluoropirimidina / cisplatina (N = 290) (% de pacientes em cada braço de tratamento)	trastuzumabe / fluoropirimidina / cisplatina (N = 294) (% de pacientes em cada braço de tratamento)
--	---	--

Neutropenia(redução de um tipo de glóbulo branco do sangue)	30%	27%
Anemia	10%	12%
Neutropenia febril (febre na vigência de redução de um tipo de glóbulo branco)	3%	5%
Trombocitopenia	3%	5%

A porcentagem total de pacientes que tiveram uma reação adversa (de grau ≥ 3 NCI-CTCAE versão 3.0) que tenha sido classificada sob essa classe do sistema orgânico foi de 38% no braço FP e 40% no braço FP+H.

Em geral, não houve diferenças significativas na hematotoxicidade entre o braço de tratamento e o braço comparador.

Toxicidade hepática (relacionado ao fígado) e renal

Câncer de mama

Toxicidade hepática grau 3 ou 4, segundo os critérios da OMS, foi observada em 12% dos pacientes após a administração de **Herceptin**[®] IV como agente único, em pacientes que receberam tratamento para a doença metastática. Essa toxicidade foi associada com a progressão da doença no fígado em 60% dos pacientes.

Toxicidade hepática grau 3 ou 4, segundo os critérios da OMS, foi menos frequentemente observada entre pacientes que receberam **Herceptin**[®] IV e paclitaxel que entre os pacientes que receberam paclitaxel isoladamente (7% comparado com 15%).

Nenhuma toxicidade renal grau 3 ou 4, segundo os critérios da OMS, foi observada.

Câncer gástrico avançado

No estudo BO18255, não houve diferenças significativas na toxicidade hepática e renal observados entre dois braços de tratamento.

Diarreia

Câncer de mama

Dos pacientes tratados com **Herceptin**[®] como monoterapia para tratamento da doença metastática 27% apresentaram diarreia. Aumento na incidência de diarreia, principalmente de gravidade leve a moderada, tem sido também observado nos pacientes que receberam **Herceptin**[®] em combinação com paclitaxel, em comparação com pacientes que receberam paclitaxel isoladamente.

No estudo BO16348, 8% dos pacientes tratados com **Herceptin**[®] apresentaram diarreia durante o primeiro ano de tratamento.

Câncer gástrico avançado

No estudo BO18255, 109 pacientes (37%) que participam do braço de tratamento contendo **Herceptin**[®] versus 80 pacientes (28%) no braço comparador tiveram algum grau de diarreia. O critério de gravidade usando NCI-CTCAE v3.0, a porcentagem de pacientes que tiveram diarreia grau ≥ 3 foi de 4% no braço FP versus 9% no braço FP+H.

Infecção

Aumento na incidência de infecções, principalmente infecções leves do trato respiratório superior de pouca importância clínica, ou infecção de cateter, foi observado em pacientes tratados com **Herceptin**[®].

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas na experiência pós-comercialização com **Herceptin**[®].

Tabela 3 Reações adversas relatadas durante a pós-comercialização

Classe do sistema orgânico	Reação adversa
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Redução da protrombina (substância que auxilia a coagulação sanguínea)
	Trombocitopenia imune

Classe do sistema orgânico	Reação adversa
Distúrbios do sistema imune	Reações anafilactoides (reações que lembram anafilaxia, porém com mecanismo diferente, que podem cursar com inchaços, reações cutâneas, coceira, dificuldade para respirar, dores abdominais e choque)
	Reação anafilática (reação alérgica repentina, que pode cursar com rash cutâneo, sensações de formigamento, coceira, inchaço, sibilos e dificuldade respiratória)
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Síndrome de lise tumoral (destruição de células do tumor e sua liberação no organismo que pode causar aumento de ácido úrico, potássio, fosfato e diminuição de cálcio no sangue)
Distúrbios oculares	Madarose (perda ou queda dos cílios)
Distúrbios cardíacos	Choque cardiogênico (pressão muito baixa, porque o coração não consegue manter a circulação)
	Taquicardia (aumento da frequência cardíaca)
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Broncoespasmo (contratura da musculatura dos brônquios, causando estreitamento da luz bronquial e dificuldades para respirar)
	Redução na saturação de oxigênio
	Insuficiência respiratória
	Doença pulmonar intersticial
	Infiltração pulmonar
	Síndrome do desconforto respiratório agudo
	Desconforto respiratório
	Fibrose pulmonar (substituição do tecido pulmonar normal por tecido cicatricial)
	Hipóxia (concentração reduzida de oxigênio nos tecidos)
	Edema de laringe (inchaço na garganta)
Distúrbios renais e urinários	Glomerulonefropatia (doença dos glomérulos, unidade funcional dos rins)
	Insuficiência renal (problema nos rins)
Condições de gravidez, puerpério e perinatal	Hipoplasia pulmonar (pulmão pouco desenvolvido)
	Hipoplasia renal (rim pouco desenvolvido)
	Oligoâmnio (líquido amniótico em quantidade diminuída)

Eventos adversos

A Tabela 4 indica os eventos adversos que historicamente foram relatados em pacientes que receberam **Herceptin®**. Tendo em vista que não há evidência de relação causal entre **Herceptin®** e esses eventos, eles são considerados como não esperados para o propósito de relatórios de segurança de Farmacovigilância.

Tabela 4 **Eventos adversos**

Classe do sistema orgânico	Evento adverso
Infecções e infestações	Celulite (inflamação das células do tecido subcutâneo)
	Erisipela (um tipo de celulite)

	Sepse (infecção geral do organismo)
	Meningite
	Bronquite
	Herpes-zóster
	Cistite (inflamação da bexiga)
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Leucemia (câncer no sangue)
Distúrbios do sistema imune	Anafilaxia
	Choque anafilático (reações alérgicas graves, com dificuldade respiratória e queda brusca da pressão arterial)
Distúrbios psiquiátricos	Pensamento anormal
Distúrbios do sistema nervoso	Falta de coordenação motora
	Paresia (disfunção ou interrupção dos movimentos de um ou mais membros)
	Distúrbio cerebrovascular (alteração do cérebro por distúrbios vasculares)
	Edema cerebral
	Letargia
	Coma
Distúrbios da orelha e labirinto	Vertigem
Distúrbios cardíacos	Efusão pericárdica (acúmulo anormal de fluido entre as membranas que envolvem o coração, conhecidas como pericárdio)
	Bradycardia (diminuição da frequência cardíaca)
	Pericardite (inflamação do pericárdio, membrana que reveste o coração)
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Soluço
	Falta de ar ao realizar esforços
Distúrbios gastrintestinais	Gastrite
	Pancreatite (inflamação do pâncreas)
Distúrbios hepatobiliares	Insuficiência hepática (problema no fígado)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor muscular e nos ossos
Distúrbios renais e urinários	Disúria (dor ao urinar)
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	Dor nas mamas
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Desconforto torácico

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

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

É muito pouco provável que você receba dose excessiva de **Herceptin®**. Se isso acontecer, os principais sintomas correspondem às reações indesejáveis descritas para o medicamento, que serão reconhecidos por seu médico, que saberá como tratá-los.

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 – 1.0100.0552

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

Herceptin® 440 mg

Fabricado por: Genentech Inc., South San Francisco, EUA

ou Genentech Inc., Hillsboro, EUA

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

Herceptin® 150 mg

Fabricado por: Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha

ou Genentech Inc., Hillsboro, EUA

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

ou Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha

Importado por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691 CEP 04730-903 – São Paulo – SP

CNPJ 33.009.945/0001-23

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br



USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 25/02/2022.

CDS 21.0A_Pac_IV



Perjeta[®]

(pertuzumabe)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Solução para diluição para infusão

420 mg/14 mL

pertuzumabe**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.**Câncer de Mama Inicial****Perjeta®** está indicado, em combinação com Herceptin® (trastuzumabe) e quimioterapia*, para:

- Tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo localmente avançado, inflamatório ou em estágio inicial com elevado risco de recorrência (tanto para > 2 cm de diâmetro quanto para linfonodo positivo) como parte de um esquema terapêutico completo para o câncer de mama inicial
- Tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo em estágio inicial com elevado risco de recorrência.

*(vide item 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?).

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. A incidência de redução a ponto de provocar sintomas foi maior em pacientes tratados com **Perjeta®**, Herceptin® (trastuzumabe) e quimioterapia em comparação a pacientes tratados com Herceptin® (trastuzumabe) e quimioterapia. Pacientes que receberam radioterapia no tórax ou terapia prévia com antraciclina tem 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 relacionadas à infusão e reações de hipersensibilidade (reações alérgicas) ou anafilaxia (alergia grave que pode levar ao choque e à dificuldade de respiração), incluindo eventos com resultados fatais. Por isso, a aplicação deve ser feita em um local onde você possa ficar em observação entre 30 minutos e uma hora.

Contraceção

Mulheres com possibilidade de engravidar, incluindo aquelas que são parceiras de pacientes do sexo masculino, devem usar métodos contraceptivos efetivos enquanto estiverem recebendo **Perjeta**[®] e nos 7 meses depois da última dose de **Perjeta**[®].

Gravidez e amamentação

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. Dessa forma, baseado nesses estudos realizados em animais e no mecanismo de ação, é considerado que **Perjeta**[®] tenha potencial de causar dano ao feto quando administrado em mulheres grávidas.

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).

Trabalho de parto e parto

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

Amamentação

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.

Uso em crianças

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

Uso em idosos

Não foram observadas diferenças aparentes na eficácia de **Perjeta**[®] em pacientes adultos ≥ 65 anos e < 65 anos de idade. Há poucos pacientes ≥ 75 anos para tirar conclusões sobre eficácia nessa faixa etária.

Insuficiência renal

Não foi realizado estudo formal de farmacocinética em pacientes com 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

Perjeta[®] apresenta uma pequena influência na capacidade de dirigir e operar máquinas. Tonturas podem ocorrer durante o tratamento com **Perjeta**[®] (vide item 8 QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?). .

Interações medicamentosas

Não foi demonstrada interação entre pertuzumabe (**Perjeta**[®]) e outros medicamentos usados no tratamento do câncer de mama, como trastuzumabe (Herceptin[®]), docetaxel, paclitaxel, gencitabina, erlotinibe, capecitabina ou carboplatina.

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.

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

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

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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.

Posologia

A dose inicial recomendada de **Perjeta**[®] 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.

Perjeta[®], Herceptin[®] (trastuzumabe) e taxano devem ser administrados sequencialmente. **Perjeta**[®] e Herceptin[®] (trastuzumabe) podem ser administrados em qualquer ordem. Taxano deve 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 taxano.

Quando estiver recebendo esquema com antraciclinas, **Perjeta**[®] e Herceptin[®] (trastuzumabe) devem ser administrados após a conclusão da administração de antraciclina.

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.

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

Tratamento de Câncer de Mama Inicial

- Tratamento Neoadjuvante de Câncer de Mama (antes da cirurgia)

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, epirrubicina e ciclofosfamida (FEC).
- Três ou quatro ciclos pré-operatórios de fluoracil, epirrubicina e ciclofosfamida (FEC) somente, seguidos por três ou quatro 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).
- Quatro ciclos pré-operatórios de dose densa de doxorubicina e ciclofosfamida (ddAC) somente, seguidos por quatro ciclos pré-operatórios de **Perjeta**[®], em combinação com paclitaxel e Herceptin[®] (trastuzumabe).

Após a cirurgia, os pacientes deverão ser tratados com **Perjeta**[®] em combinação com Herceptin[®] (trastuzumabe) até completar 1 ano de tratamento (até 18 ciclos), vide bula de Herceptin[®] (trastuzumabe).

- Tratamento Adjuvante de Câncer de Mama (após a cirurgia)

Perjeta[®] deve ser administrado em combinação com Herceptin[®] (trastuzumabe) a cada 3 semanas por no máximo um ano (máximo de 18 ciclos ou até recorrência da doença ou toxicidade não-manejável, qual ocorrer primeiro), como parte de um esquema completo para câncer de mama inicial, incluindo quimioterapia padrão com taxano e/ou antraciclina. **Perjeta**[®] e Herceptin[®] (trastuzumabe) devem iniciar no Dia 1 do primeiro ciclo contendo taxano.

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**[®] e para Herceptin[®] (trastuzumabe) (vide bula de Herceptin[®] (trastuzumabe) para mais informações).

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

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: não é necessário ajuste de dose na população idosa (≥ 65 anos de idade) (vide item 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?).

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 Metastático

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). Reações adversas que resultaram em descontinuação definitiva de todos os tratamentos do estudo foram 6% no grupo tratado com **Perjeta**[®] e 5% para os pacientes no grupo tratado com placebo. A reação adversa mais comum (> 1%) que levou à descontinuação do tratamento completo do estudo foi disfunção ventricular esquerda (1% dos pacientes no grupo tratado com **Perjeta**[®] e 2% dos pacientes no grupo tratado com placebo). As reações adversas mais comuns que levaram a descontinuação do docetaxel apenas foram edema, fadiga, edema periférico, neuropatia periférica, neutropenia, distúrbio ungueal e derrame pleural. 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 [®] (trastuzumabe) + docetaxel n=407 Frequência %		Placebo + Herceptin [®] (trastuzumabe) + docetaxel n=397 Frequência %	
	Todos os graus %	Graus 3 – 4 %	Todos os graus %	Graus 3 – 4 %
Distúrbios gerais e condições do local de aplicação				
Fadiga	37	2	37	3
Inflamação de mucosa	28	1	20	1
Astenia (desânimo)	26	2	30	2
Edema periférico (inchaço nas mãos e pés)	23	0,5	30	0,8
Febre	19	1	18	0,5
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo				
Alopecia (queda de cabelo)	61	0	60	0,3
Rash (erupção cutânea)	34	0,7	24	0,8
Distúrbio ungueal (alterações nas unhas)	23	1	23	0,3
Prurido (coceira)	14	0	10	0
Pele seca	11	0	4	0
Distúrbios gastrintestinais				
Diarreia	67	8	46	5
Náusea	42	1	42	0,5
Vômito	24	1	24	2
Estomatite (inflamação da boca)	19	0,5	15	0,3
Constipação	15	0	25	1
Distúrbios do sangue e do sistema linfático				
Neutropenia (diminuição na contagem de neutrófilos – tipo de glóbulos brancos -no sangue)	53	49	50	46
Anemia (diminuição dos glóbulos vermelhos no sangue)	23	2	19	4
Leucopenia (diminuição na contagem de glóbulos brancos no sangue)	18	12	20	15

Neutropenia febril* (febre na vigência de diminuição de neutrófilos no sangue)	14	13	8	7
Distúrbios do sistema nervoso				
Neuropatia periférica (lesão de nervo periférico)	32	3	34	2
Dor de cabeça	21	1	17	0,5
Disgeusia (alteração do paladar)	18	0	16	0
Tontura	13	0,5	12	0
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo				
Mialgia (dor muscular)	23	1	24	0,8
Artralgia (dor nas articulações)	15	0,2	16	0,8
Infecções e infestações				
Infecções do trato respiratório superior	17	0,7	13	0
Nasofaringite (resfriado)	12	0	13	0,3
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais				
Dispneia (dificuldade em respirar)	14	1	16	2
Distúrbios do metabolismo e da nutrição				
Redução do apetite	29	2	26	2
Distúrbios oculares				
Aumento do lacrimejamento	14	0	14	0
Distúrbios psiquiátricos				
Insônia	13	0	13	0

*Nesta tabela, 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):

Infecções e infestações: Paroníquia (7% no grupo tratado com Perjeta® vs. 4% no grupo tratado com placebo).

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

No estudo CLEOPATRA, as reações adversas foram relatadas com menos frequência após a descontinuação do tratamento com docetaxel. Todas as reações adversas no grupo tratado com Perjeta® e Herceptin® (trastuzumabe) ocorreram em < 10% dos pacientes, com a exceção de diarreia (19%), infecção do trato respiratório superior (13%), exantema (12%), dor de cabeça (11%), e fadiga (11%).

Tratamento 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® (trastuzumabe) + docetaxel n=107 Frequência %	Perjeta® + Herceptin® (trastuzumabe) + docetaxel n=107 Frequência %	Perjeta® + Herceptin® (trastuzumabe) 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	0	26	0,9	12	0	26	1
Inflamação de mucosas	21	0	26	2	3	0	26	0
Astenia (desânimo)	18	0	21	2	3	0	16	2
Febre	10	0	17	0	8	0	9	0
Edema periférico (inchaço nas mãos e pés)	10	0	3	0	0,9	0	5	0
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo								
Alopecia (queda de cabelo)	66	0	65	0	3	0	67	0
Rash (erupção cutânea)	21	2	26	0,9	11	0	29	1
Distúrbios gastrintestinais								
Diarreia	34	4	46	6	28	0	54	4
Náusea	36	0	39	0	14	0	36	1
Estomatite (inflamação da boca)	7	0	18	0	5	0	10	0
Vômito	12	0	13	0	5	0	16	2
Distúrbios do sangue e do sistema linfático								
Neutropenia (diminuição na contagem de neutrófilos – tipo glóbulos brancos - no sangue)	64	59	50	45	0,9	0,9	65	57
Leucopenia (diminuição na contagem de glóbulos brancos no sangue)	21	11	9	5	0	0	14	9
Distúrbios do sistema nervoso								
Disgeusia (alteração do paladar)	10	0	15	0	5	0	7	0
Dor de cabeça	11	0	11	0	14	0	13	0
Neuropatia sensorial periférica (lesão sensorial de nervo periférico)	12	0,9	8	0,9	2	0	11	0
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo								
Mialgia (dor muscular)	22	0	22	0	9	0	21	0
Artralgia (dor nas articulações)	8	0	10	0	5	0	10	0
Distúrbios do metabolismo e da nutrição								
Redução do apetite	7	0	14	0	2	0	15	0
Distúrbios psiquiátricos								
Insônia	11	0	8	0	4	0	9	0

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

Distúrbios do sangue e do sistema linfático: anemia (7% no braço H + D, 3% no braço Ptz + H + D, 5% no braço Ptz + H e 9% no braço Ptz + D), neutropenia febril (7% no braço H + D, 8% no braço Ptz + H + D, 0% no braço Ptz + H e 7% no braço Ptz + D).

Distúrbios do sistema nervoso: tonturas (4% no grupo H + D, 3% no braço Ptz + H + D, 6% no braço Ptz + H e 3% no braço Ptz + D).

Infecções e infestações: infecção do trato respiratório superior (3% no grupo H + D, 5% no braço Ptz + H + D, 2% no braço Ptz + H e 7% no braço Ptz + D).

Distúrbios oculares: aumento do lacrimejamento (2% no grupo H + D, 4% no braço Ptz + H + D, 0,9% no braço Ptz + H, e de 4% 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 reações adversas que resultaram em descontinuação permanente de qualquer componente do tratamento neoadjuvante ocorreram em 7% dos pacientes recebendo **Perjeta®** em combinação com Herceptin® (trastuzumabe) e docetaxel, após FEC, e em 8% dos pacientes recebendo **Perjeta®** em combinação com TCH. As reações adversas mais comuns (>2%) que resultaram em uma descontinuação permanente de **Perjeta®** foram disfunção ventricular esquerda, hipersensibilidade e neutropenia. 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® (trastuzumabe)+ FEC seguido por Perjeta® + Herceptin® + docetaxel n=72		Perjeta® + Herceptin® (trastuzumabe)+ docetaxel após FEC n=75		Perjeta® + TCH n=76	
	Frequência%		Frequência%		Frequência%	
	Todos os graus %	Graus 3 – 4 %	Todos os graus %	Graus 3 – 4 %	Todos os graus %	Graus 3 – 4 %
Distúrbios gerais e condições do local de aplicação						
Fadiga	36	0	36	0	42	4
Inflamação da mucosa	24	0	20	0	17	1
Febre	17	0	9	0	16	0
Astenia (desânimo)	10	0	15	1	13	1

Edema periférico	11	0	4	0	9	0
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo						
Alopecia (queda de cabelo)	49	0	52	0	55	0
Rash (erupções cutâneas)	19	0	11	0	21	1
Síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar (reação de pele em que surgem bolinhas nas palmas das mãos e plantas dos pés)	7	0	11	0	8	0
Pele seca	6	0	9	0	11	0
Distúrbios gastrintestinais						
Diarreia	61	4	61	5	72	12
Náusea	53	0	53	3	45	0
Vômito	40	0	36	3	39	5
Dispepsia	25	1	8	0	22	0
Constipação	18	0	23	0	16	0
Estomatite (dor no estômago)	14	0	17	0	12	0
Distúrbios do sangue e do sistema linfático						
Neutropenia (diminuição na contagem de neutrófilos - um tipo de glóbulo branco no sangue)	51	47	47	43	49	46
Leucopenia (diminuição na contagem de glóbulos brancos no sangue)	22	19	16	12	17	12
Anemia (diminuição dos glóbulos vermelhos no sangue)	19	1	9	4	38	17
Neutropenia febril (febre na vigência de diminuição de neutrófilos no sangue)	18	18	9	9	17	17
Trombocitopenia (redução das plaquetas, que auxiliam na coagulação do sangue)	7	0	1	0	30	12
Distúrbios do sistema imune						
Hipersensibilidade (reações alérgicas)	10	3	1	0	12	3
Distúrbios do sistema nervoso						
Cefaleia (dor de cabeça)	22	0	15	0	17	0
Disgeusia (alteração do paladar)	11	0	13	0	21	0
Tontura	8	0	8	1	16	0
Neuropatia periférica	6	0	1	0	11	0
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo						
Mialgia (dor muscular)	17	0	11	1	11	0
Artralgia (dor nas articulações)	11	0	12	0	7	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais						
Dispneia (dificuldade em respirar)	13	0	8	3	11	1
Epistaxe	11	0	11	0	16	1
Tosse	10	0	5	0	12	0
Dor orofaríngea (dor na garganta)	8	0	7	0	12	0

Distúrbios do metabolismo e da nutrição						
Redução de apetite	21	0	11	0	21	0
Distúrbios oculares						
Aumento do lacrimejamento	13	0	5	0	8	0
Distúrbios psiquiátricos						
Insônia	11	0	13	0	21	0
Exames complementares de diagnóstico						
Aumento da ALT (enzima do fígado)	7	0	3	0	11	4

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[®]; H= Herceptin[®] (trastuzumabe); D=docetaxel; FEC=fluoracil, epirubicina e ciclofosfamida; TCH = docetaxel, carboplatina e Herceptin [trastuzumabe])

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: distúrbio nas unhas (10% no braço Ptz + H + FEC / Ptz + H + D, 7% no braço FEC / Ptz + H + D, e 9% no braço Ptz + TCH), paroníquia (0% no Ptz +H + FEC / Ptz + H + D e de 1% em ambos os braços FEC/ Ptz + H+D e Ptz + TCH), prurido (3% no braço Ptz + H + FEC / Ptz + H + D, 4% no braço FEC / Ptz + H + D, e 4% no braço Ptz + TCH).

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

Tratamento adjuvante de câncer de mama (APHINITY)

As reações adversas descritas na tabela 4 foram identificadas em 4769 pacientes com câncer de mama inicial HER2-positivo tratados no estudo APHINITY. Pacientes foram randomizados para receber Perjeta[®] em combinação com Herceptin[®] (trastuzumabe) e quimioterapia ou placebo em combinação com Herceptin[®] (trastuzumabe) e quimioterapia. As reações adversas que resultaram na descontinuação permanente de qualquer terapia de estudo foram 13% em pacientes no grupo tratado com Perjeta[®] e 12% em pacientes no grupo tratado com placebo.

Reações adversas que resultaram em descontinuação permanente de Perjeta[®] ou placebo ocorreram em 7% e 6%, respectivamente. As reações adversas mais comuns (>0,5%) que resultaram em descontinuação permanente em qualquer tratamento do estudo foram diminuição da fração de ejeção, neuropatia periférica, diarreia e insuficiência cardíaca.

A tabela 4 demonstra reações adversas que ocorreram em, pelo menos, 10% dos pacientes no grupo tratado com Perjeta[®].

Quando Perjeta[®] foi administrado em combinação com Herceptin[®] (trastuzumabe) e quimioterapia, as reações adversas mais comuns (> 30%) foram diarreia, náuseas, alopecia, fadiga e vômitos. As RADs graus 3-4 mais comuns (> 2%) foram neutropenia, neutropenia febril, diarreia, queda na contagem de neutrófilos, queda na contagem de células brancas sanguíneas, anemia, leucopenia, fadiga, náusea e estomatite,

A incidência de diarreia, todos os graus, foi mais alta quando a quimioterapia foi administrada com a terapia alvo (61% no grupo tratado com Perjeta[®] vs. 34% no grupo tratado com placebo), e mais alta quando administrada com quimioterapia sem antraciclina (85% no grupo tratado com Perjeta[®] vs. 62% no grupo tratado com placebo) em comparação a terapia com antraciclina (67% no grupo tratado com Perjeta[®] vs. 41% no grupo tratado com placebo). A incidência de diarreia durante o período que a terapia alvo foi administrada sem quimioterapia foi 18% no grupo tratado com Perjeta[®] vs. 9% no grupo tratado com placebo. A duração mediana de diarreia de todos os graus foi de 8 dias para o grupo tratado com Perjeta[®] vs. 6 dias para o grupo tratado com placebo. A duração mediana de diarreia grau 3 foi 20 dias para o grupo tratado com Perjeta[®] vs. 8 dias no grupo tratado com placebo. Mais pacientes precisaram de hospitalização por diarreia como evento adverso grave no grupo tratado com Perjeta[®] (2,4%) do que no grupo tratado com placebo (0,7%).

Tabela 4 – Resumo das reações adversas que ocorreram em $\geq 10\%$ dos pacientes do grupo tratado com Perjeta® no estudo APHINITY

Classe de sistema orgânico/ Reações adversas	Perjeta® + Herceptin® (trastuzumabe) + quimioterapia n=2364 Frequência %		Placebo + Herceptin® (trastuzumabe) + quimioterapia n=2405 Frequência %	
	Todos os graus %	Graus 3 – 4 %	Todos os graus %	Graus 3 – 4 %
Distúrbios gerais e condições do local de aplicação				
Fadiga	49	4	44	3
Inflamação de mucosa	23	2	19	0,7
Astenia (desânimo)	21	1	21	2
Febre	20	0,6	20	0,7
Edema periférico	17	0	20	0,2
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo				
Alopecia (queda de cabelo)	67	<0,1	67	<0,1
Rash (erupção cutânea)	26	0,4	20	0,2
Prurido (coceira)	14	0,1	9	<0,1
Pele seca	13	0,1	11	<0,1
Distúrbio ungueal (alteração nas unhas)	12	0,2	12	0,1
Distúrbios gastrintestinais				
Diarreia	71	10	45	4
Náusea	69	2	65	2
Vômito	32	2	30	2
Constipação	29	0,5	32	0,3
Estomatite (inflamação da boca)	28	2	24	1
Dispepsia (dor de estômago)	14	0	14	0
Dor abdominal	12	0,5	11	0,6
Dor abdominal superior	10	0,3	9	0,2
Distúrbios do sangue e do sistema linfático				
Anemia (diminuição dos glóbulos vermelhos no sangue)	28	7	23	5
Neutropenia (diminuição na contagem de neutrófilos – tipo de glóbulos brancos - no sangue)	25	16	23	16
Neutropenia febril* (febre na vigência de diminuição de neutrófilos no sangue)	12	12	11	11
Distúrbios do sistema nervoso				
Disgeusia (alteração no paladar)	26	0,1	22	<0,1
Neuropatia periférica (lesão de nervo periférico)	33	1	32	1
Dor de cabeça	22	0,3	23	0,4
Parestesia (sensibilidade alterada de uma região do corpo, geralmente com formigamento ou dormência)	12	0,5	10	0,2
Tontura	11	0	11	0,2
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo				
Artralgia (dor nas articulações)	29	0,9	33	1
Mialgia (dor muscular)	26	0,9	30	1
Dor nas extremidades	10	0,2	10	0,2
Infecções e infestações				

Nasofaringite (resfriado)	13	<0,1	12	0,1
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais				
Epistaxe (sangramento nasal)	18	<0,1	14	0
Tosse	16	<0,1	15	<0,1
Dispneia (dificuldade em respirar)	12	0,4	12	0,5
Distúrbios do metabolismo e da nutrição				
Redução do apetite	24	0,8	20	0,4
Distúrbios vasculares				
Rubor	20	0,2	21	0,4
Distúrbios oculares				
Aumento do lacrimejamento	13	0	13	<0,1
Distúrbios psiquiátricos				
Insônia	17	0,3	17	<0,1
Exames complementares de diagnóstico				
Queda na contagem de neutrófilos	14	10	14	10
Lesão, intoxicação e complicações por procedimentos				
Lesão cutânea de radiação	13	0,3	11	0,3

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

Para as reações adversas que foram reportadas em $\geq 10\%$ dos pacientes com, pelo menos, 5% de diferença entre os grupos tratado com Perjeta® e tratado com placebo, no estudo APHINITY, a separação por quimioterapia informada é: (Ptz= Perjeta®; H= Herceptin® [trastuzumabe]; AC= antraciclinas; TCH=docetaxel, carboplatina e Herceptin® [trastuzumabe]; Pla= placebo).

Distúrbios gastrintestinais: Diarreia (67% no braço Ptz+H+AC; 85% no braço Ptz+TCH; 41% no braço Pla+H+AC; 62% no braço Pla+TCH).

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: Rash (26% no braço Ptz+H+AC, 25% no braço Ptz+TCH, 21% no braço Pla+H+AC, 19% no braço Pla+TCH), Prurido (14% no braço Ptz+H+AC, 15% no braço Ptz+TCH, 9% no braço Pla+H+AC, 9% no braço Pla+TCH).

As seguintes reações adversas clinicamente relevantes foram reportadas em $< 10\%$ dos pacientes no grupo de pacientes tratado com Perjeta® no estudo APHINITY:

Distúrbios do sangue e do sistema linfático: leucopenia (9% no grupo tratado com Perjeta® vs. 9% no grupo tratado com placebo).

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

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

No estudo APHINITY, durante a fase apenas com a terapia alvo (Perjeta® + Herceptin® [trastuzumabe]), todas as reações adversas no grupo tratado com Perjeta® ocorreram em $< 10\%$ dos pacientes, com exceção de diarreia (18%), artralgia (15%), lesão cutânea por radioterapia (12%) e rubor (12%).

Tratamento neoadjuvante de câncer de mama (BERENICE)

No estudo BERENICE, quando Perjeta® foi administrado em combinação com Herceptin® (trastuzumabe) e paclitaxel por quatro ciclos após quatro ciclos de dose densa de doxorrubicina e ciclofosfamida (ddAC), as reações adversas mais comuns ($> 30\%$) foram náusea, diarreia, alopecia, fadiga, constipação e dor de cabeça. As RADs graus 3-4 mais comuns ($> 2\%$) foram neutropenia, neutropenia febril, queda na contagem de neutrófilos, queda na contagem de células sanguíneas brancas, anemia, diarreia, neuropatia periférica, aumento de alanina aminotransferase e náusea.

Quando **Perjeta**[®] foi administrado em combinação com Herceptin[®] (trastuzumabe) e docetaxel por quatro ciclos após quatro ciclos de FEC, as reações adversas mais comuns (> 30%) foram diarreia, náusea, alopecia, astenia, constipação, fadiga, inflamação de mucosas, vômito, mialgia e anemia. As RADs graus 3-4 mais comuns (> 2%) foram neutropenia febril, diarreia, neutropenia, queda na contagem de neutrófilos, estomatite, fadiga, vômito, inflamação de mucosas, seps neutropênica e anemia.

As reações adversas que resultaram em descontinuação permanente de qualquer componente do tratamento neoadjuvante ocorreram em 14% para os pacientes recebendo **Perjeta**[®] em combinação com Herceptin[®] (trastuzumabe) e paclitaxel, após ddAC, e em 8% em pacientes recebendo **Perjeta**[®] em combinação com Herceptin[®] (trastuzumabe) após FEC. As reações adversas mais comuns (>1%) que resultaram na descontinuação permanente de qualquer componente do tratamento neoadjuvante foram neuropatia periférica, queda na fração de ejeção, diarreia, neutropenia e reações relacionada à infusão. A tabela 5 relata as reações adversas que ocorreram em pacientes que receberam tratamento neoadjuvante com **Perjeta**[®] para o câncer de mama no estudo BERENICE.

Tabela 5 – Resumo das reações adversas mais comuns ≥ 10% no estudo neoadjuvante em paciente recebendo Perjeta[®] no estudo BERENICE

Classe de sistema orgânico	Perjeta [®] + Herceptin [®] (trastuzumabe) + docetaxel após ddAC n=199 Frequência %		Placebo + Herceptin [®] (trastuzumabe) + docetaxel após FEC n=198 Frequência %	
	Todos os graus %	Graus 3 – 4 %	Todos os graus %	Graus 3 – 4 %
Distúrbios gerais e condições do local de aplicação				
Fadiga	58	1	38	5
Astenia (desânimo)	19	2	41	0
Inflamação de mucosas	22	1	37	4
Febre	15	0	18	0
Edema periférico (inchaço nas mãos e pés)	9	0	12	1
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo				
Alopecia (queda de cabelo)	62	0	59	0
Rash (erupção cutânea)	14	0	11	0
Pele seca	14	0,	10	0
Distúrbio ungueal (alterações nas unhas)	15	0	2	0,
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (reação de pele em que surgem bolinhas nas palmas das mãos e plantas dos pés)	6	0	10	0,5
Distúrbios gastrintestinais				
Náusea	71	3	69	2
Diarreia	67	3	69	10
Constipação	35	0,5	38	0,5
Vômito	23	1	35	4
Estomatite (inflamação da boca)	25	0	27	5
Dispepsia (dor de estômago)	19	0	16	0
Dor abdominal superior	6	0	13	0
Dor abdominal	5	0	10	0
Doença do refluxo gastroesofágico	12	0	2	0
Distúrbios do sangue e do sistema linfático				
Anemia (diminuição dos glóbulos vermelhos no sangue)	27	3	30	3
Neutropenia (diminuição na contagem de neutrófilos – tipo de glóbulos brancos - no sangue)	22	12	16	9
Neutropenia febril (febre na vigência de diminuição de neutrófilos no sangue)	7	7	17	17

Distúrbios do sistema nervoso				
Dor de cabeça	30	0,5	14	0,5
Disgeusia (alteração no paladar)	20	0	19	0,5
Neuropatia periférica (lesão de nervo periférico)	42	3	26	0
Parestesia (sensibilidade alterada de uma região do corpo, geralmente com formigamento ou dormência)	15	0	9	0
Tontura	12	0	8	0
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo				
Mialgia (dor muscular)	20	0	33	1
Artralgia (dor nas articulações)	20	0	21	1
Dor nas costas	10	0	9	0
Dor nas extremidades	10	0	8	0
Dor nos ossos	12	0,5	5	0
Infecções e infestações				
Infecções do trato urinário	11	1	2	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais				
Epistaxe (sangramento nasal)	25	0	19	0
Dispneia (dificuldade em respirar)	15	0,5	15	0,5
Tosse	20	0,5	9	0
Dor orofaríngea (dor na garganta)	10	0	8	0,5
Distúrbios do metabolismo e da nutrição				
Redução do apetite	20	0	23	0,
Distúrbios oculares				
Aumento do lacrimejamento	9	0	18	0
Distúrbios psiquiátricos				
Insônia	19	0	13	0
Distúrbios vasculares				
Rubor	19	0	13	0
Exames complementares de diagnóstico				
Queda na contagem de células sanguíneas brancas	11	4	3	2
Ferimento, envenenamento e complicações processuais				
Reações relacionadas à infusão	16	1	13	1

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

As seguintes reações adversas foram reportadas em < 10% dos pacientes recebendo tratamento neoadjuvante no estudo BERENICE: (Ptz= Perjeta®; H= Herceptin® (trastuzumabe); P=paclitaxel, ddAC=dose densa doxorrubicina e ciclofosfamida, D=docetaxel; FEC=fluoracil, epirubicina e ciclofosfamida)

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: prurido (9% no braço ddAC/Ptz+H+P e 8% no braço FEC/Ptz+H+D), distúrbio ungueal (7% no braço ddAC/Ptz+H +P e de 10% no braço FEC/Ptz+H+D),

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

Imunogenicidade

Assim como para todas as proteínas terapêuticas, existe o potencial de imunogenicidade. A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. Além disso, a incidência observada de

anticorpos (incluindo anticorpos neutralizantes) em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo metodologia de ensaio, manipulação de amostras, momento da coleta de amostras, medicamentos concomitantes e doença subjacente. Por estas razões, a comparação da incidência de anticorpos contra pertuzumabe nos estudos descritos abaixo com a incidência de anticorpos em outros estudos ou em outros produtos pode não ser clara.

Pacientes no estudo pivotal CLEOPATRA foram testados em diversos momentos para a presença de anticorpos anti-**Perjeta**[®]. O valor de 3% (13/389) dos pacientes no braço tratado com **Perjeta**[®] e 7% (25/372) dos pacientes no braço tratado com placebo tiveram teste positivo para anticorpos anti-**Perjeta**[®]. Desses 38 pacientes, nenhum apresentou reações anafiláticas/de hipersensibilidade que fossem claramente relacionadas a anticorpos anti-drogas (ADA). A presença de pertuzumabe no soro do paciente aos níveis esperados, no momento da amostragem ADA, pode interferir na capacidade do presente ensaio para detectar anticorpos anti-pertuzumabe. Além disso, o ensaio pode estar detectando anticorpos para o Herceptin[®] (trastuzumabe). Como resultado, os dados podem não refletir com precisão a verdadeira incidência de desenvolvimento de anticorpos anti-pertuzumabe.

No estudo BERENICE, 0,3% (1/383) dos pacientes tratados com **Perjeta**[®] testaram positivo para anticorpos anti-**Perjeta**[®]. Esse paciente não apresentou reação anafilática ou de hipersensibilidade.

Experiência pós-comercialização

As reações adversas a seguir foram identificadas durante o período de utilização após a aprovação de **Perjeta**[®].

Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar de forma confiável sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

- Síndrome de lise tumoral (SLT): foram relatados casos de possível SLT em pacientes tratados com **Perjeta**[®]. Pacientes com carga tumoral significativa (por exemplo, metástases volumosas) podem estar sob maior risco. Pacientes podem apresentar hiperuricemia (quantidade elevada de ácido úrico no sangue), hiperfosfatemia (quantidade elevada de fosfato no sangue) e insuficiência renal aguda, que podem representar possível SLT. Profissionais da saúde devem considerar monitoramento adicional e / ou tratamento conforme indicado clinicamente.

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

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basileia, Suíça

por Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha

Embalado por F. Hoffmann-La Roche Ltd, Kaiseraugst, Suíça

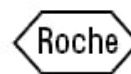
Registrado, importado e distribuído no Brasil por

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691 CEP 04730-903 – São Paulo – SP

CNPJ 33.009.945/0001-23

Serviço Gratuito de Informações - 0800 7720 289



www.roche.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 29/04/2022.

CDS 12.0B_HER

