Herceptin® SC

(trastuzumabe)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Solução injetável para administração subcutânea
600 mg / 5 mL

Herceptin® SC **Roche**

trastuzumabe

Agente antineoplásico

APRESENTAÇÃO
Herceptin® SC 600 mg/5 mL: solução injetável.
Cada embalagem contém um frasco-ampola de dose fixa com 600 mg de trastuzumabe em 5 mL de solução injetável (não reconstituir ou diluir).

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Princípio ativo: cada frasco-ampola de dose fixa contém 600 mg de trastuzumabe em 5 mL de solução injetável.
Excipientes: hialuronidase humana recombinante (rHuPH20)*, histidina, cloridrato de histidina monoidratado, trealose di-hidratada, metionina, polissorbato e água para injetáveis.

* Hialuronidase humana recombinante (rHuPH20) é uma enzima usada para aumentar a dispersão e absorção do medicamento quando administrado por via subcutânea.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

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

1. INDICAÇÕES

Câncer de mama metastático
Herceptin® SC é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático que apresentam tumores com superexpressão do HER2:
- em monoterapia 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® SC 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® SC** para câncer de mama localmente avançado (inclusive inflamatório) ou tumores > 2 cm de diâmetro.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Câncer de mama metastático
Herceptin® (via intravenosa) como monoterapia foi utilizado em estudos clínicos para pacientes com câncer de mama metastático que apresentavam tumores com superexpressão do HER2 tratados sem sucesso com um ou mais esquemas quimioterápicos prévios para essas doenças metastáticas.[1]

Herceptin® (via intravenosa) também foi utilizado em estudos clínicos, em combinação com paclitaxel ou com uma antraciclina (doxorrubicina ou epirrubicina) mais ciclofosfamida (AC), como terapia de primeira linha para pacientes com câncer de mama metastático que apresentavam tumores com superexpressão HER2.[2]

Pacientes que tinham recebido previamente quimioterapia adjuvante à base de antraciclina foram tratados com paclitaxel (175 mg/m^2, com infusão durante três horas) com ou sem **Herceptin®** (via intravenosa). Os pacientes poderiam ser tratados com **Herceptin®** (via intravenosa) até a progressão da doença.[2]

A monoterapia com **Herceptin®** (via intravenosa), utilizada no tratamento de segunda ou terceira linha de mulheres com câncer de mama metastático com superexpressão do HER2, resultou em taxa de resposta tumoral global de 15% e sobrevida mediana de 13 meses.[1]

A utilização de **Herceptin®** (via intravenosa) em combinação com paclitaxel, como tratamento de primeira linha de mulheres com câncer de mama metastático com superexpressão do HER2, prolonga significativamente o tempo mediano até a progressão da doença, em comparação com paclitaxel em monoterapia. O aumento no tempo mediano até a progressão da doença para os pacientes tratados com **Herceptin®** (via intravenosa) e paclitaxel é de 3,9 meses (6,9 meses *versus* 3,0 meses). A resposta tumoral e a taxa de sobrevida em um ano também aumentaram com **Herceptin®** (via intravenosa) em combinação com paclitaxel *versus* paclitaxel isolado.[2]

Herceptin® (via intravenosa) também foi avaliado em estudo randomizado, controlado, em combinação com docetaxel, como tratamento de primeira linha de mulheres com câncer de mama metastático. A combinação de **Herceptin®** (via intravenosa) com docetaxel aumentou significativamente o índice de resposta (61% *versus* 34%) e prolongou a mediana de tempo até a progressão da doença (em 5,6 meses), em comparação com pacientes tratados apenas com docetaxel. A sobrevida mediana também aumentou de forma significativa em pacientes tratados com a combinação, em comparação com aqueles que receberam docetaxel isoladamente (31,2 meses *versus* 22,7 meses).[3]

Câncer de mama inicial

No tratamento adjuvante, **Herceptin®** (via intravenosa) foi investigado em quatro grandes estudos de Fase III, multicêntricos e randomizados:

- O estudo BO16348 foi desenhado para comparar um e dois anos de tratamento com **Herceptin®** (via intravenosa) a cada três semanas *versus* observação em pacientes com câncer de mama inicial HER2-positivo após cirurgia, quimioterapia e radioterapia (se aplicável). Adicionalmente, uma comparação de tratamento com **Herceptin®** (intravenosa) por dois anos *versus* um ano foi realizado. Pacientes designados para **Herceptin®** (via intravenosa) receberam uma dose de ataque inicial de 8 mg/kg, seguida por 6 mg/kg, a cada três semanas, durante um[4] ou dois[7] anos.
- Os estudos NCCTG N9831 e NSAPB-B31, que incluem a análise conjunta, foram desenhados para investigar o uso clínico do tratamento combinado de **Herceptin®** (via intravenosa) com paclitaxel após quimioterapia AC (adriamicina e ciclofosfamida). Adicionalmente o estudo NCCTG N9831 investigou a adição de **Herceptin®** (via intravenosa) após a quimioterapia de AC-paclitaxel em pacientes com câncer de mama inicial HER2-positivo após cirurgia.
- O estudo BCIRG 006 foi desenhado para investigar o tratamento combinado de **Herceptin®** (via intravenosa) com docetaxel após a quimioterapia AC ou em combinação com docetaxel e carboplatina em pacientes com câncer de mama inicial HER2-positivo após cirurgia.

No estudo BO16348, o câncer de mama inicial foi limitado a operável, primário, adenocarcinoma invasivo da mama, com tumores de nódulos axilares positivos ou negativos de, pelo menos, 1 cm de diâmetro.

Os resultados de eficácia do estudo BO16348 estão resumidos na tabela a seguir:

Tabela 1 - Resultados de eficácia (estudo BO16348): Resultados no mês 12*[4] e mediana de acompanhamento de 8 anos[7]**

	Mediana de acompanhamento de 12 meses		**Mediana de acompanhamento de 8 anos**	
Parâmetro	**Observação** **N = 1.693**	**Herceptin®** (via intravenosa) **1 ano** **N = 1.693**	**Observação** **N = 1.697*****	**Herceptin®** (via intravenosa) **1 ano** **N = 1.702*****
Sobrevida livre de doença				

– nº de pacientes com o evento	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
– nº de pacientes sem o evento	1.474 (87,1%)	1.566 (92,5%)	1.127 (66,4%)	1.231 (72,3%)
Valor de p *versus* observação	< 0,0001		< 0,0001	
Razão de risco *versus* observação	0,54		0,76	
Sobrevida livre de recidiva				
– nº de pacientes com o evento	208 (12,3%)	113 (6,7%)	506 (29,8%)	399 (23,4%)
– nº de pacientes sem o evento	1.485 (87,7%)	1.580 (93,3%)	1.191 (70,2%)	1.303 (76,6%)
Valor de p *versus* observação	< 0,0001		< 0,0001	
Razão de risco *versus* observação	< 0,0001		0,73	
Sobrevida livre de doença a distância				
– nº de pacientes com o evento	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	399 (23,4%)
– nº de pacientes sem o evento	1.508 (89,1%)	1.594 (94,6%)	1.209 (71,2%)	1.303 (76,6%)
Valor de p *versus* observação	< 0,0001		< 0,0001	
Razão de risco *versus* observação	0,50		0,76	
Sobrevida global (óbitos)				
– nº de pacientes com o evento	40 (2,4%)	31 (1,8%)	350 (20,6%)	278 (16,3%)
– nº de pacientes sem o evento	1.653 (97,6%)	1.662 (98,2%)	1.347 (79,4%)	1.424 (83,7%)
Valor de p *versus* observação	0,24		0,0005	
Razão de risco *versus* observação	0,75		0,76	

* O e*ndpoint* coprimário de sobrevida livre de doença de 1 ano *versus* observação atingiu o limite estatístico predefinido.
** Análise final (incluindo o *crossover* de 52% dos pacientes do braço de observação para o braço com **Herceptin®** [via intravenosa]).
*** Há uma discrepância no tamanho da amostra global devido a um número pequeno de pacientes que foram randomizados após a data de corte para a análise mediana de acompanhamento de 12 meses.

Os resultados de eficácia da análise interina cruzaram o limite estatístico predeterminado no protocolo para a comparação estatística de um ano de **Herceptin®** (via intravenosa) *versus* observação. Após a mediana de acompanhamento de 12 meses, a razão de risco (HR) para a sobrevida livre de doença (SLD) foi de 0,54 (IC 95% 0,44, 0,67), que se traduz em um benefício absoluto, em termos de taxa de sobrevida livre de doença durante dois anos, de 7,6 pontos percentuais (85,8% *versus* 78,2%) favoráveis ao braço com **Herceptin®** (via intravenosa).

A análise final foi realizada após a mediana de acompanhamento de 8 anos, que demonstrou que o tratamento com **Herceptin®** (via intravenosa) por um ano está associado a uma redução do risco de 24% em relação à observação somente (HR = 0,76, IC 95% 0,67, 0,86). Isso se traduz em um benefício absoluto em termos de taxa de sobrevida livre de doença durante 8 anos, de 6,4 pontos percentuais a favor de um ano de tratamento com **Herceptin®** (via intravenosa).[7]

Nessa análise final, a extensão do tratamento com **Herceptin®** (via intravenosa) por um período de dois anos não mostrou benefício adicional sobre o tratamento por um ano [SLD HR na população com intenção de tratamento (ITT) de dois anos *versus* um ano = 0,99 (IC 95% 0,87, 1,13), valor de p = 0,90 e SG HR = 0,98 (0,83, 1,15), valor de p = 0,78]. A taxa de disfunção cardíaca assintomática foi maior no grupo de tratamento de dois anos (8,1% *versus* 4,6% no grupo de tratamento de um ano). Mais pacientes tiveram pelo menos um evento adverso de grau 3 ou 4 no grupo de tratamento de dois anos (20,4%) em comparação com o grupo de tratamento de 1 ano (16,3%).[7]

Na análise conjunta dos estudos NCCTG N9831 e NSAPB-B31, o câncer de mama inicial foi limitado a mulheres com câncer de mama operável de alto risco, definido como HER2-positivo e linfonodo axilar positivo ou HER2-positivo e linfonodo negativo com características de alto risco (tamanho do tumor > 1 cm e receptor hormonal negativo ou tamanho do tumor > 2 cm, independentemente do *status* hormonal). **Herceptin®** (via intravenosa) foi administrado em combinação com paclitaxel após quimioterapia AC. O paclitaxel foi administrado conforme segue:

- paclitaxel intravenoso: 80 mg/m^2, na forma de infusão intravenosa contínua, administrada toda semana, por um período de 12 semanas;

ou

- paclitaxel intravenoso: 175 mg/m^2, na forma de infusão intravenosa contínua, administrada a cada três semanas, por um período de quatro ciclos (dia 1 de cada ciclo).

Tabela 2 - Resultados de eficácia (análise conjunta dos estudos NSABPB-31 e NCCTG N9831 no momento da análise definitiva da sobrevida libre de doença*

Parâmetro	**AC→P (N = 1.679)**	**AC→PH (N = 1.672)**	**Valor de p *versus* AC→P**	***Hazard ratio versus* AC→P (IC 95%)**
Sobrevida livre de doença – nº de pacientes com o evento (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	< 0,0001	0,48 (0,39; 0,59)
Recidiva distante – nº de pacientes com o evento (%)	193 (11,5)	96 (5,7)	< 0,0001	0,47 (0,37; 0,60)
Óbitos (sobrevida global): – nº de pacientes com o evento (%)	92 (5,5)	62 (3,7)	0,014**	0,67 (0,48; 0,92)

A: doxorrubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; H: trastuzumabe
* Na duração mediana de acompanhamento de 1,8 anos para pacientes no braço com AC→P e 2,0 anos para pacientes no braço AC→PH.
** O valor de p para SG não cruzou o limite estatístico predeterminado para comparação de AC→PH *versus* AC→P.
Fonte: Tabela 15 do relatório do estudo clínico: *Joint Analysis of B-31 and N9831*, 04 de fevereiro de 2006, Genentech, Inc.

Para o *endpoint* primário, sobrevida livre de doença, a adição de **Herceptin®** (via intravenosa) à quimioterapia com paclitaxel resultou em redução de 52% no risco de recidiva da doença. O *hazard ratio* transforma-se em um benefício absoluto, em termos de taxa de sobrevida livre de doença durante três anos, de 11,8 pontos percentuais (87,2% *versus* 75,4%) favoráveis ao braço de AC→PH [**Herceptin®** (via intravenosa)].

A análise final pré-planejada da SG a partir da análise conjunta dos estudos NSABPB-31 e NCCTG N9831foi realizada quando 707 mortes ocorreram (acompanhamento mediano de 8,3 anos no grupo AC→PH). O tratamento com AC→PH resultou em uma melhora significativa da SG comparada com AC→P (estratificado HR=0,64%; IC95% [0,55, 0,74]; valor de p log-rank < 0,0001). Em 8 anos, a taxa de sobrevida foi estimada em 86,9% para o braço AC→PH e 79,4% para o braço AC→P, um benefício absoluto de 7,4% (IC95% 4,9, 10,0%).

A análise final de SG a partir da análise conjunta dos estudos NSABPB-31 e NCCTG N9831 foi resumida na tabela a seguir.

Tabela 3 - Análise final da sobrevida global a partir da análise conjunta dos estudos NSABPB-31 e NCCTG N9831[8]

Parâmetro	**AC→P (N = 2.032)**	**AC→PH (N =2.031)**	**Valor de p *versus* AC→P**	***Hazard ratio versus* AC→P (IC 95%)**
Óbitos (sobrevida global): – nº de pacientes com o evento (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

A: doxorrubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; H: trastuzumabe

No estudo BCIRG 006, o câncer de mama inicial HER2-positivo foi limitado a pacientes com linfonodo positivo ou com nódulo negativo de alto risco, definido como envolvimento de linfonodo negativo (pN0) e com, pelo menos, um dos seguintes fatores: tamanho do tumor maior que 2 cm, receptor de estrógeno e progestágeno negativo, grau histológico e/ou nuclear 2 – 3 ou idade < 35 anos. **Herceptin®** (via intravenosa) foi administrado em combinação com docetaxel, após quimioterapia AC (AC-DH) ou em combinação com docetaxel e carboplatina (DCarbH).

O docetaxel foi administrado conforme segue:

- docetaxel intravenoso: 100 mg/m^2, na forma de infusão intravenosa, durante uma hora, administrada a cada três semanas, por um período de quatro ciclos (dia 2 do primeiro ciclo de docetaxel e dia 1 de cada ciclo subsequente);

ou

- docetaxel intravenoso: 75 mg/m^2, na forma de infusão intravenosa, durante uma hora, administrada a cada três semanas, por um período de seis ciclos (dia 2 do ciclo 1 e dia 1 de cada ciclo subsequente);

que foi seguido por:

- carboplatina: objetivo de AUC = 6 mg/mL/min administrada por infusão intravenosa durante 30 – 60 minutos, repetida a cada três semanas para um total de seis ciclos.

Os resultados de eficácia do estudo BCIRG 006 estão resumidos nas tabelas a seguir:

Tabela 4 - Resumo da análise de eficácia AC→D *versus* AC→DH (estudo BCIRG 006)

Parâmetro	**AC→D (N = 1.073)**	**AC→DH (N = 1.074)**	**Valor de p *versus* AC→D (*log-rank*)**	***Hazard ratio versus* AC→D (IC 95%)**
Sobrevida livre de doença – nº de pacientes com o evento	195	134	< 0,0001	0,61 (0,49; 0,77)
Recidiva distante – nº de pacientes com o evento	144	95	< 0,0001	0,59 (0,46; 0,77)
Sobrevida global (óbitos) – nº de pacientes com o evento	80	49	0,0024	0,58 (0,40; 0,83)

AC→D = doxorrubicina + ciclofosfamida, seguido por docetaxel; AC→DH = doxorrubicina + ciclofosfamida, seguido por docetaxel + trastuzumabe; IC = intervalo de confiança

Tabela 5 - Resumo da análise de eficácia AC→D *versus* DCarbH (estudo BCIRG 006)

Parâmetro	**AC→D (N = 1.073)**	**DCarbH (N = 1.075)**	**Valor de p *versus* AC→D (*log-rank*)**	***Hazard ratio versus* AC→D (IC 95%)**
Sobrevida livre de doença – nº de pacientes com o evento	195	145	0,0003	0,67 (0,54; 0,83)
Recidiva distante – nº de pacientes com o evento	144	103	0,0008	0,65 (0,50; 0,84)
Óbitos (sobrevida global): – nº de pacientes com o evento	80	56	0,0182	0,66 (0,47; 0,93)

AC→D = doxorrubicina + ciclofosfamida, seguido por docetaxel; DCarbH = docetaxel, carboplatina e trastuzumabe; IC = intervalo de confiança

No estudo BCIRG 006, para o *endpoint* primário, sobrevida livre de doença, o *hazard ratio* transforma-se em um benefício absoluto, em termos de taxa de sobrevida livre de doença durante três anos, de 5,8 pontos percentuais (86,7% *versus* 80,9%) favoráveis ao braço de AC→DH [**Herceptin®** (via intravenosa)] e 4,6 pontos percentuais (85,5% *versus* 80,9%) favoráveis ao braço de DCarbH [**Herceptin®** (via intravenosa)] comparados a AC→D.

Para o *endpoint* secundário, sobrevida global, o tratamento com AC→DH reduziu o risco de óbito em 42% quando comparado a AC→D [*hazard ratio* 0,58 (IC 95%: 0,40; 0,83); p = 0,0024; teste *log-rank*], e o risco de óbito foi reduzido em 34% em pacientes tratados com DCarbH quando comparado aos pacientes tratados com AC→D [*hazard ratio* 0,66 (IC 95%: 0,47; 0,93); p = 0,0182]. Na segunda análise interina do estudo BCIRG 006, 185 pacientes randomizados foram a óbito: 80 pacientes (7,5%) no braço AC→D, 49 (4,6%) no braço AC→DH e 56 pacientes (5,2%) no braço DCarbH. A duração mediana do acompanhamento foi 2,9 anos para o braço AC→D e 3,0 anos para os braços AC→DH e DCarbH.

No tratamento neoadjuvante-adjuvante, **Herceptin® SC** e **Herceptin®** (via intravenosa) foram avaliados em dois estudos Fase III:

- O estudo MO16432 investigou um total de 10 ciclos de quimioterapia neoadjuvante [uma antraciclina e um taxano (AP+H) seguido por P+H, seguido por CMF+H] concomitantemente com terapia neoadjuvante-adjuvante com **Herceptin®** (via intravenosa), ou quimioterapia neoadjuvante isolada seguida por tratamento adjuvante com **Herceptin®** (via intravenosa), até a duração total de um ano de tratamento em pacientes com diagnóstico recente de câncer de mama HER2-positivo localmente avançado (estadio III) ou inflamatório.

O MO16432 é um estudo de Fase III, aberto e randomizado, de comparação de um ano de tratamento neoadjuvante e adjuvante de **Herceptin®** (via intravenosa) com observação em 231 pacientes com câncer de mama HER2-positivo localmente avançado ou inflamatório, tratados com um regime de quimioterapia neoadjuvante sequencial que incluiu doxorrubicina, paclitaxel, ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracil. A população-alvo para o estudo MO16432 consistia em mulheres ≥ 18 anos que foram recentemente diagnosticadas com câncer de mama localmente avançado e que não haviam recebido nenhum tratamento anterior para uma doença invasiva. O tumor primário deveria ser T3N1 ou T4 (invasão do mamilo ou da pele, *peau d'orange*, extensão para a parede torácica ou carcinoma inflamatório); qualquer T mais N2 ou N3; ou qualquer T mais envolvimento dos nódulos supraclaviculares ipsilaterais. As pacientes deveriam apresentar doença HER2-positivo, definida como doença com superexpressão de HER2 por imunohistoquímica IHC 3+ e/ou amplificação de HER2 de acordo com a hibridização fluorescente *in situ* (FISH), com base na confirmação do laboratório central (entretanto, permitiu-se que as pacientes entrassem no estudo com base em um resultado IHC 3+/FISH central negativo).

- O estudo BO22227 foi desenhado para demonstrar a não inferioridade de **Herceptin® SC** *versus* **Herceptin®** (via intravenosa) com base nos *endpoints* coprimários de farmacocinética e eficácia [C_{trough} de trastuzumabe na pré-dose do ciclo 8, e taxa de resposta patológica completa (RpC) na cirurgia definitiva, respectivamente]. Pacientes com câncer de mama HER2-positivo operável ou localmente avançado incluindo inflamatório, receberam oito ciclos de **Herceptin®** (via intravenosa) ou **Herceptin® SC** concomitantemente com quimioterapia [docetaxel seguido de fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida (FEC)], seguido por cirurgia e tratamento contínuo com **Herceptin® SC** ou **Herceptin®** (via intravenosa) como originalmente randomizado, por 10 ciclos adicionais, até que se complete um ano de tratamento.[5]

Os resultados de eficácia do estudo MO16432 estão resumidos na tabela a seguir. A mediana de duração do acompanhamento no braço de **Herceptin®** (via intravenosa) foi 3,8 anos.

Tabela 6 - Resumo da análise de eficácia (estudo MO16432)

Parâmetro	**Quimioterapia + Herceptin®** (via intravenosa) **(n=115)**	**Quimioterapia apenas (n=116)**	***Hazard ratio* (IC 95%)**
Sobrevida livre de evento - nº de pacientes com o evento	46	59	0,65 (0,44; 0,96) p=0,0275
Resposta patológica completa total * (IC 95%)	40% (31,0; 49,6)	20,7% (13,7; 29,2)	p=0,0014

* Definido como ausência de qualquer câncer invasivo em ambos os linfonodos da mama e da axila.

Para o *endpoint* primário, sobrevida livre de evento, a adição de **Herceptin®** (via intravenosa) à quimioterapia neoadjuvante, seguida pelo tratamento adjuvante com **Herceptin®** (via intravenosa) para uma duração total de 52 semanas, resultou em redução de 35% no risco de recidiva/progressão da doença. O *hazard ratio* traduz-se em um benefício absoluto, em termos de taxa de sobrevida livre de evento de três anos, estimada em 13 pontos percentuais (65% *versus* 52%) favoráveis ao braço com **Herceptin®** (via intravenosa).[6]

No estudo BO22227, a análise da eficácia, que inclui como *endpoint* coprimário a RpC, definida como a ausência de células neoplásicas invasivas na mama, resultou em valores de 40,7% (IC 95%: 34,7, 46,9) no braço com **Herceptin®** (via intravenosa) e 45,4% (IC 95%: 39,2%, 51,7%) no braço com **Herceptin® SC**, uma diferença de 4,7% a favor do braço com **Herceptin® SC**. O limite inferior do intervalo de confiança 97,5% unilateral para a diferença dos valores de RpC foi -4,0 (menos quatro), enquanto que a margem de não inferioridade predefinida foi de -12,5% (menos doze e meio), estabelecendo a não inferioridade de **Herceptin® SC** para o *endpoint* coprimário.[5]

Tabela 7 - Resumo da resposta patológica completa (RpC) – Estudo HannaH BO22227

	Herceptin® (via intravenosa) (N = 263)	**Herceptin® SC** (N=260)
RpC (ausência de células neoplásicas invasivas na mama)	107 (40,7%)	118 (45,4%)
Não respondedores	156 (59,3%)	142 (54,6%)
IC 95% exato para taxa de RpC[1]	(34,7; 46,9)	(39,2; 51,7)
Diferença na RpC (braço SC menos braço IV)	4,70	
Limite inferior do intervalo de confiança 97,5% unilateral para a diferença dos valores de RpC [2]	-4,0	

1 Intervalo de confiança para uma amostra binomial utilizando o método Pearson-Clooper.
2 Foi utilizada a correção de continuidade de Andserson e Hauck (1986) para esse cálculo.

Análises com um prazo de acompanhamento maior de duração mediana superior a 40 meses deram suporte à eficácia não inferior de **Herceptin® SC** em comparação com **Herceptin®** (via intravenosa) por meio de resultados comparáveis de ambas sobrevidas livre de eventos e global (taxa de sobrevida livre de evento de 3 anos foi de 73% no braço com **Herceptin®** (via intravenosa) e de 76% no braço com **Herceptin® SC**; taxa de sobrevida global de 3 anos foi de 90% no braço com **Herceptin®** (via intravenosa) e de 92% no braço com **Herceptin® SC**).

Para a não inferioridade do *endpoint* coprimário de farmacocinética, valor da concentração pré-dose no estado de equilíbrio de trastuzumabe no final do tratamento do ciclo 7, vide "Farmacocinética".

A análise final com mediana de acompanhamento excedendo 70 meses demonstrou sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida global (SG) entre os pacientes que receberam **Herceptin®** (via intravenosa) e aqueles que receberam **Herceptin® SC**. A taxa de SLD de 6 anos foi de 65% em ambos os braços (população ITT; HR = 0,98 [95% CI: 0,74; 1,29]) e a taxa de SG de 84% em ambos os braços (população ITT; HR = 0,94 [95% CI: 0,61; 1,45])[9].

Referências bibliográficas

[1] Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational Study of the Efficacy and Safety of Humanized Anti-HER2 Monoclonal Antibody in Women Who Have HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer That Has Progressed After Chemotherapy for Metastatic Disease. Journal of Clinical Oncology; 17 (9):2639-2648, 1999.

[2] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Hak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresss HER2. The New England Journal of Medicine; 344 (11): 783, 2001.

[3] Marty M, Cognetti F, Maraninchi D,et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer Administered as First-Line Treatment: Results of a Randomized Phase II Trial by the M77001 Study Group. Journal of Clinical Oncology; 23(19): 1, 2005.

[4] Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. The New England Journal of Medicine; 353 (16): 1659, 2005.

[5] Ismael G, Hegg R, Muehlbauer,S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2 positive, clinical stage I–III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial Lancet Oncol 2012. Published online August 9, 2012 http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70329-7

[6] Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, Vazquez F, Byakhow M, Lichinitser M, Climent MA, Ciruelos B, Mansutti M, Bozhok A, Baronio R, Feyereislova A, Barton C, Valagussa P, Baselga J: Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet 2010, 375:377-384.

[7] Update Clinical Study Report BO16348 (HERA): A randomized three-arm, multicenter comparison of 1 year and 2 years of Herceptin versus no Herceptin in women with HER2-positive primary breast cancer who have completed adjuvant chemotherapy. Report No. 1044055. March 2013

[8] Joint Analysis (B-31 & N9831) Clinical Study Report 2013.

[9] Final Clinical Study Report – Protocol B022227 – A phase III, randomized, open-label study to compare pharmacokinetics, efficacy and safety of subcutaneous (SC) trastuzumab with intraveneous (IV) trastuzumab administered in women with HER2-positive early breast cancer (EBC). Report No. 1079038. September 2017.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica
Mecanismo de ação

O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que atinge seletivamente o domínio extracelular da proteína do receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2).

O anticorpo é um isótopo da IgG_1 que contém regiões de estrutura humana e regiões que determinam a complementaridade, provenientes de um anticorpo murino anti-p185 HER2 que se liga ao HER2 humano.

O proto-oncogene HER2 ou c-erbB2 codifica uma proteína transmembrana de 185 kDa, semelhante ao receptor, que está estruturalmente relacionada ao receptor do fator de crescimento epidérmico. A superexpressão do HER2 é observada em 15% a 20% dos cânceres de mama primários. Uma consequência da amplificação do gene HER2 é o aumento da expressão da proteína HER2 na superfície dessas células tumorais, resultando em uma proteína HER2 constitutivamente ativada.

Os estudos indicam que pacientes com câncer de mama com amplificação ou superexpressão do HER2 apresentam menor sobrevida livre de doença, comparados a pacientes que não apresentam amplificação ou superexpressão do HER2.

Foi demonstrado, tanto nos estudos *in vitro* quanto em animais, que o trastuzumabe inibe a proliferação das células tumorais humanas com superexpressão HER2. *In vitro*, demonstrou-se que a citotoxicidade mediada pela célula anticorpo dependente (ADCC), provocada pelo trastuzumabe, é exercida preferencialmente nas células cancerígenas com superexpressão do HER2 em relação às células cancerígenas sem superexpressão do HER2.

Farmacocinética
A farmacocinética de trastuzumabe foi estudada em pacientes com câncer de mama metastático e com câncer de mama inicial. Estudos formais de interação droga-droga não foram realizados com **Herceptin® SC.** e **Herceptin®** (via intravenosa).

Câncer de mama
A farmacocinética de trastuzumabe quando administrado a uma dose fixa de 600 mg de **Herceptin® SC**, a cada três semanas, foi comparada à do **Herceptin®** (via intravenosa) a uma dose de ataque de 8 mg/kg, com base no peso do paciente, seguida por doses de manutenção de 6 mg/kg, administradas a cada três semanas, no estudo fase III BO22227. Os resultados farmacocinéticos para o *endpoint* coprimário, que é a concentração de trastuzumabe na pré-dose do ciclo 8, demonstraram exposição de trastuzumabe não inferior no braço de **Herceptin® SC** com uma dose fixa de 600 mg, administrada a cada três semanas, quando comparada com o braço de **Herceptin®** (via intravenosa) com uma dosagem ajustada ao peso corpóreo, a cada três semanas. A análise dos níveis séricos pré-dose de trastuzumabe no ciclo 1 confirmou que não é necessária uma dose de ataque quando se administra uma dose fixa de 600 mg de **Herceptin® SC**, ao contrário do que acontece quando se administra uma dose **Herceptin®** (via intravenosa), ajustada ao peso corpóreo do paciente.

A concentração média de trastuzumabe observada na pré-dose do ciclo 8 durante a fase de tratamento na neoadjuvância foi maior no braço com **Herceptin® SC** do que no braço com **Herceptin®** (via intravenosa), com valores médios observados de 78,7 µg/mL (desvio padrão: 43,9 µg/mL) em comparação com 57,8 µg/mL (desvio padrão: 30,3 µg/mL). Durante a fase de tratamento na adjuvância, os valores da concentração média de trastuzumabe observados na pré-dose do ciclo 13, foram de 90,4 µg/mL (desvio padrão: 41,9 µg/mL) e 62,1 µg/mL (desvio padrão: 31,7 µg/mL) para os braços de **Herceptin® SC** e **Herceptin®** (via intravenosa) do estudo, respectivamente. Enquanto concentrações aproximadas de **Herceptin® SC** ou **Herceptin®** (via intravenosa) no estado de equilíbrio são alcançadas, aproximadamente no ciclo 8, concentrações pré-dose observadas de trastuzumabe com **Herceptin® SC** tendem a aumentar ligeiramente até o ciclo 13. A concentração média de trastuzumabe observada na pré-dose do ciclo 18 foi de 90,7 µg/mL, similar à concentração do ciclo 13, sugerindo que não houve um aumento adicional após o ciclo de 13.

O $T_{máx}$ mediano após a administração de **Herceptin® SC** no ciclo 7 foi de aproximadamente 3 dias, com alta variabilidade (faixa de 1 – 14 dias). A $C_{máx}$ média foi, como esperado, menor no braço de **Herceptin® SC** (149 µg/mL) do que no braço de **Herceptin®** (via intravenosa) (valor no final da infusão: 221 µg/mL).

O valor médio da área sob a curva ($AUC_{0\text{-}21\ dias}$) observado após a dose do ciclo 7 foi aproximadamente 10% maior no braço de **Herceptin® SC** em comparação com o **Herceptin®** (via intravenosa), com valores médios de AUC de 2268 µg/mL•dia e 2056 µg/mL•dia, respectivamente. Com **Herceptin®** (via intravenosa) e **Herceptin® SC**, o peso corpóreo teve uma influência nos valores da concentração de trastuzumabe na pré-dose e da $AUC_{0\text{-}21\ dias}$. Em pacientes com peso corpóreo abaixo de 51 kg (percentil 10), o valor médio da AUC de trastuzumabe no estado de equilíbrio após a dose do ciclo 7 foi aproximadamente 80% maior após o tratamento com **Herceptin® SC** do que após o tratamento com **Herceptin®**

(via intravenosa), enquanto que, no grupo com o maior peso corpóreo – acima de 90 kg (percentil 90), o valor médio da AUC foi 20% menor após o tratamento com **Herceptin® SC** do que após o tratamento com **Herceptin®** (via intravenosa). Em todos os subgrupos de peso corpóreo, pacientes que receberam **Herceptin® SC** tiveram os valores de concentração de trastuzumabe na pré-dose e $AUC_{0\text{-}21\ dias}$ comparáveis ou maiores do que os observados em pacientes que receberam **Herceptin®** (via intravenosa). Análises de regressão logística múltipla não demonstraram correlação da farmacocinética de trastuzumabe na eficácia (RpC) ou nos desfechos de segurança, e não há necessidade de ajuste de dose por peso corpóreo.

Um modelo de farmacocinética populacional, com eliminação paralela linear e não linear do compartimento central, foi desenhado usando um *pool* de dados farmacocinéticos de trastuzumabe do estudo fase III BO22227 de **Herceptin® SC** *versus* **Herceptin®** (via intravenosa), para descrever as concentrações farmacocinéticas observadas após a administração de **Herceptin®** (via intravenosa) ou **Herceptin® SC** em pacientes com câncer de mama inicial. A biodisponibilidade de trastuzumabe no **Herceptin® SC** foi estimada em 77,1% e a primeira taxa de absorção constante foi estimada em 0,4 dia^{-1}. O *clearance* de eliminação linear foi de 0,111 L/dia e o volume do compartimento central (Vc) foi de 2,91 L. Os parâmetros de Michaelis-Menten para a eliminação não linear foram 11,9 mg/dia e 33,9 mg/L para $V_{máx}$ e K_m, respectivamente. Os valores do parâmetro de de exposição farmacocinética populacional prevista (com percentil entre 5-95) para o regime de tratamento de 600 mg de **Herceptin® SC**, a cada três semanas, em pacientes com câncer de mama inicial, são demonstrados na Tabela 8 abaixo.

Tabela 8 -Valores de exposição farmacocinética populacional prevista (com percentil entre 5-95) para o regime de tratamento de 600 mg de Herceptin® SC a cada três semanas em pacientes com câncer de mama inicial

Tumor primário e regime	Ciclo	N	Cmin (µg/mL)	Cmáx (µg/mL)	AUC (µg.dia/mL)
Herceptin® SC 600 mg a cada três semanas para câncer de mama inicial	Ciclo 1	297	28,2 (14,8 – 40,9)	79,3 (56,1 – 109)	1.065 (718 – 1.504)
	Ciclo 7 (*steady state*)	297	75,0 (35,1 – 123)	149 (86,1 – 214)	2.337 (1.258 – 3.478)

***Washout* de trastuzumabe**

O tempo de *washout* de trastuzumabe foi avaliado após a administração de **Herceptin®** (via intravenosa) e **Herceptin® SC** usando os respectivos modelos farmacocinéticos populacionais. Os resultados dessas simulações indicam que pelo menos 95% dos pacientes alcançarão concentrações séricas de trastuzumabe < 1 µg/mL (aproximadamente 3% de $C_{min,ss}$ da população prevista ou em torno de 97% de *washout*) por 7 meses após a última dose.

Segurança não clínica

O trastuzumabe foi bem tolerado em coelhos e em macacas *Cynomolgus* nos estudos de toxicidade de dose única e de dose repetida, respectivamente. Foram realizados um estudo de dose única em coelhos e um estudo de toxicidade de doses repetidas de 13 semanas em macacos *Cynomolgus*. O estudo com coelhos foi realizado para examinar especificamente aspectos de tolerância local. O estudo de 13 semanas foi realizado para confirmar que a alteração da via de administração e a utilização do novo excipiente hialuronidase humana recombinante (rHuPH20) não tem um efeito sobre as características de segurança de **Herceptin® SC**. A formulação de **Herceptin® SC** foi localmente e sistemicamente bem tolerada.

A hialuronidase é encontrada na maioria dos tecidos do corpo humano. Os dados não clínicos para hialuronidase humana recombinante não revelam riscos especiais para humanos, conforme estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, incluindo desfechos de segurança farmacológica. Estudos de toxicidade reprodutiva com rHuPH20 revelaram toxicidade embriofetal em ratos com alta exposição sistémica, mas não demostraram potencial teratogênico.

Diminuição da fertilidade

Os estudos de reprodução foram realizados em macacas *Cynomolgus* com doses de até 25 vezes a dose semanal humana de manutenção de 2 mg/kg de **Herceptin®** (via intravenosa), e não revelaram evidência de diminuição da fertilidade.

Toxicidade reprodutiva

Os estudos de reprodução foram realizados em macacas *Cynomolgus* com doses de até 25 vezes a dose semanal humana de manutenção de 2 mg/kg de **Herceptin®** (via intravenosa), e não revelaram evidência de danos ao feto. No entanto, em relação à avaliação do risco de toxicidade reprodutiva em humanos, é importante considerar o significado do receptor HER2 dos roedores no desenvolvimento embrionário e na morte de embriões de ratos mutantes que não têm esse receptor. Foi observada transferência placentária de trastuzumabe durante o período de desenvolvimento fetal precoce (dias 20 – 50 de gestação) e tardio (dias 120 – 150 de gestação).

Carcinogenicidade
Não foram realizados estudos de carcinogenicidade para estabelecer o potencial carcinogênico de **Herceptin®**.

Lactação
Um estudo realizado em macacas *Cynomolgus* entre os dias 120 e 150 de gestação, com doses 25 vezes a dose semanal humana de manutenção de **Herceptin®** (via intravenosa), de 2 mg/kg, demonstrou que trastuzumabe é secretado no leite após o parto.
A exposição de trastuzumabe no útero e a presença de trastuzumabe no soro de macacos recém-nascidos não foi associada com nenhum efeito adverso no seu crescimento ou desenvolvimento desde seu nascimento até 1 mês de idade.

Farmacocinética em populações especiais
Não foram realizados estudos farmacocinéticos detalhados na população geriátrica ou em populações de pacientes com insuficiência renal ou hepática.

População geriátrica
Foi demonstrado que a idade não tem efeito sobre a disponibilidade do trastuzumabe (vide item "Advertências e Precauções").

Insuficiência renal
Não foram realizados estudos farmacocinéticos detalhados em pacientes com insuficiência renal. Em uma análise farmacocinética populacional, a insuficiência renal não demonstrou afetar a biodisponibilidade de trastuzumabe.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Herceptin® SC é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao trastuzumabe ou a qualquer outro excipiente da fórmula.

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

Reações relacionadas à administração (RRA)

Sabe-se que reações relacionadas à administração ocorrem com **Herceptin® SC** e **Herceptin®** (via intravenosa) (vide item "Reações adversas").

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

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

Reações graves relacionadas à administração de **Herceptin® SC** e **Herceptin®** (via intravenosa), que incluem dispneia, hipotensão, sibilância, broncoespasmo, taquicardia, redução na saturação de oxigênio e dificuldade respiratória, taquiarritmia supraventricular e urticária foram relatadas (vide item "Reações adversas"). O paciente deve ser monitorado em relação às reações relacionadas à administração. Os sintomas das reações relacionadas à administração podem ser tratados com analgésico/antipirético, tais como a meperidina ou paracetamol, ou ainda com anti-histamínico, como a difenidramina. Reações graves têm sido tratadas, com sucesso, com terapias de suporte, tais como oxigenoterapia, beta-agonista e corticoides. Em casos raros, essas reações podem apresentar evolução fatal. Pacientes que apresentam dispneia de repouso decorrente de complicações de doença maligna avançada ou comorbidade podem ter risco aumentado para reação fatal relacionada à administração. Portanto, esses pacientes não devem ser tratados com **Herceptin® SC**.

Reações pulmonares

Recomenda-se precaução com **Herceptin® SC**, pois eventos adversos pulmonares graves foram relatados com o uso de **Herceptin®** (via intravenosa) após sua comercialização. Esses eventos ocasionalmente resultaram em óbito e podem ocorrer como parte da reação relacionada à administração ou serem de início tardio. Além disso, foram relatados casos

de doença pulmonar intersticial, incluindo infiltrado pulmonar, síndrome do desconforto respiratório agudo, pneumonia, pneumonite, derrame pleural, dificuldade respiratória, edema pulmonar agudo e insuficiência respiratória.

Fatores de risco associados com a doença pulmonar intersticial incluem tratamento prévio ou concomitante com outras terapias antineoplásicas conhecidas por serem associadas a essa condição, como taxanos, gencitabina, vinorelbina e radioterapia. Pacientes com dispneia de repouso decorrente de complicações de doença maligna avançada ou comorbidade podem ter risco aumentado para reações pulmonares. Dessa forma, esses pacientes não devem ser tratados com **Herceptin® SC**.

Disfunção cardíaca

Considerações gerais

Pacientes tratados com **Herceptin® SC** ou **Herceptin®** (via intravenosa) apresentam maior risco de desenvolver insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (*New York Heart Association* [NYHA] Classe II-IV) ou disfunção cardíaca assintomática. Esses eventos foram observados em pacientes que receberam **Herceptin®** (via intravenosa), em monoterapia ou em combinação com taxano após regimes quimioterápicos com antraciclina (doxorrubicina ou epirrubicina). A insuficiência cardíaca pode ser de moderada a grave, e já houve casos de óbito (vide item "Reações adversas"). Além disso, deve-se ter cautela com pacientes em tratamento que apresentam risco cardíaco aumentado (por exemplo, hipertensão, doença arterial coronariana documentada, insuficiência cardíaca congestiva, disfunção diastólica e idade mais avançada).

Simulações de modelos farmacocinéticos populacionais indicam que o trastuzumabe pode persistir na circulação por até 7 meses após a interrupção do tratamento com **Herceptin® SC** ou **Herceptin®** (via intravenosa) (vide item "Farmacocinética"). Pacientes que utilizam antraciclina após a interrupção do tratamento com **Herceptin® SC** ou **Herceptin®** (via intravenosa) também podem apresentar maior risco de disfunção cardíaca.

Se possível, o médico deve evitar o tratamento com antraciclina por até 7 meses após a interrupção do tratamento com **Herceptin® SC**. Se as antraciclinas forem utilizadas, a função cardíaca do paciente deve ser monitorada cuidadosamente.

Candidatos para o tratamento com **Herceptin® SC**, especialmente aqueles com exposição anterior à antraciclina, devem ser submetidos a uma avaliação cardíaca de base, incluindo histórico e exames físicos, a eletrocardiograma e ecocardiograma ou cintilografia ventricular (MUGA). O monitoramento pode ajudar a identificar os pacientes que podem desenvolver disfunção cardíaca, incluindo sinais e sintomas de ICC. Avaliações cardíacas, como as realizadas inicialmente, devem ser repetidas a cada 3 meses durante o tratamento e a cada 6 meses após a descontinuação do tratamento até 24 meses a partir da última administração de **Herceptin® SC**.

Se a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) percentual cair dez pontos em relação ao exame basal e abaixo de 50%, **Herceptin® SC** deve ser suspenso, e uma nova avaliação de FEVE deve ser realizada dentro de, aproximadamente, três semanas. Se a FEVE não melhorar, ou diminuir ainda mais, ou se desenvolver uma ICC clinicamente significativa, a descontinuação de **Herceptin® SC** deve ser fortemente considerada, a não ser que os benefícios para o paciente sejam considerados superiores aos riscos.

Os pacientes que desenvolvem disfunção cardíaca assintomática devem ser submetidos a monitoramento mais frequentemente (por exemplo, a cada seis a oito semanas). Se os pacientes continuarem com diminuição da função ventricular esquerda, mas permanecerem assintomáticos, o médico deve considerar a interrupção da terapia, a menos que julgue que os benefícios ao paciente superam os riscos.

A segurança da manutenção ou reintrodução de **Herceptin® SC** ou **Herceptin®** (via intravenosa) em pacientes que apresentam disfunção cardíaca não foram estudadas prospectivamente. Se insuficiência cardíaca sintomática for desenvolvida durante o tratamento com **Herceptin® SC**, deve ser tratada de acordo com a terapia padrão para tal. Em estudos clínicos pivotais, a maioria dos pacientes que desenvolveram insuficiência cardíaca ou disfunção cardíaca assintomática melhorou com a terapia padrão para insuficiência cardíaca, a qual consiste em um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou um bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) e um betabloqueador. A maioria dos pacientes com sintomas cardíacos e com evidências de benefícios clínicos com o tratamento com **Herceptin® SC** ou **Herceptin®** (via intravenosa) continuou o tratamento com **Herceptin® SC** ou **Herceptin®** (via intravenosa) sem apresentar nenhum evento clínico cardíaco adicional.

Câncer de mama metastático

Herceptin® SC e antraciclinas não devem ser administrados concomitantemente para o tratamento do câncer de mama metastático.

Câncer de mama inicial

Para pacientes com câncer de mama inicial, avaliações cardíacas, como as realizadas inicialmente, devem ser repetidas a cada 3 meses durante o tratamento e a cada 6 meses após a descontinuação do tratamento, até 24 meses a partir da última administração de **Herceptin® SC**. Para pacientes que utilizam quimioterapia com antraciclina, recomenda-se um monitoramento adicional que deve ser feito anualmente por até 5 anos a partir da última administração de **Herceptin® SC** ou mais, caso seja observada uma diminuição contínua da FEVE.

Pacientes com histórico de infarto do miocárdio, angina *pectoris* com necessidade de medicação, histórico ou presença de insuficiência cardíaca congestiva (NYHA Classe II-IV), outra cardiomiopatia, arritmia cardíaca com necessidade de medicação, valvulopatia clinicamente significativa, hipertensão mal controlada (hipertensão controlada com medicamentos elegíveis como padrão) e efusão pericárdica hemodinamicamente efetiva foram excluídos dos estudos clínicos para câncer de mama em adjuvância com **Herceptin® SC** e **Herceptin®** (via intravenosa).

Tratamento adjuvante

Herceptin® SC e antraciclinas não devem ser administrados concomitantemente para o tratamento adjuvante.

Foi observado em pacientes com câncer de mama inicial, aumento na incidência de eventos cardíacos sintomáticos e assintomáticos, quando **Herceptin®** (via intravenosa) foi administrado após quimioterapia com antraciclina quando comparados com aqueles que receberam tratamento sem antraciclina à base de docetaxel e carboplatina. A incidência foi mais notável quando **Herceptin®** (via intravenosa) foi administrado concomitantemente com taxanos do que quando administrados sequencialmente a eles. Independentemente do regime de tratamento utilizado, a maioria dos eventos cardíacos sintomáticos ocorreu dentro dos primeiros 18 meses.

Fatores de risco para eventos cardíacos identificados em quatro grandes estudos em adjuvância incluem idade avançada (> 50 anos), baixo nível basal e diminuição da FEVE (< 55%), FEVE baixa antes ou após o início do tratamento com paclitaxel, tratamento com **Herceptin®** (via intravenosa) e uso prévio ou concomitante com medicamentos anti-hipertensivos. O risco de disfunção cardíaca em pacientes que receberam **Herceptin®** (via intravenosa) após a conclusão da quimioterapia adjuvante foi associado com alta dose cumulativa de antraciclina administrada antes de iniciar o tratamento com **Herceptin®** (via intravenosa) e com o alto índice de massa corpórea (IMC > 25 kg/m^2).

Tratamento neoadjuvante-adjuvante

Em pacientes com câncer de mama inicial elegíveis para o tratamento neoadjuvante-adjuvante, a terapia com **Herceptin® SC** concomitantemente com antraciclinas deve ser usada com cautela e somente em pacientes que nunca receberam quimioterapia. As doses máximas cumulativas dos regimes de baixa dose de antraciclina não devem exceder 180 mg/m^2 (doxorrubicina) ou 360 mg/m^2 (epirrubicina).

Se os pacientes forem tratados concomitantemente com baixa dose de antraciclinas e **Herceptin® SC** na neoadjuvância, a função cardíaca deve ser monitorada cuidadosamente e nenhuma quimioterapia citotóxica adicional deve ser administrada após cirurgia.

A experiência clínica na neoadjuvância-adjuvância é limitada em pacientes com mais de 65 anos de idade.

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

Herceptin® SC 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 em mulheres grávidas que receberam **Herceptin®** (via intravenosa), alguns associados à hipoplasia pulmonar fatal do feto. As mulheres em idade fértil devem ser instruídas a usar métodos contraceptivos efetivos durante o tratamento com **Herceptin® SC** e por 7 meses após o término do tratamento (vide item "Farmacocinética"). As mulheres que engravidarem devem ser informadas sobre a possibilidade de dano ao feto. Se uma mulher grávida for tratada com **Herceptin® SC**, ou se a paciente engravidar enquanto estiver sendo tratada com **Herceptin® SC** ou dentro do período de 7 meses após a última dose de **Herceptin® SC**, é aconselhável monitoramento cuidadoso por uma equipe multidisciplinar. Se ocorrer gravidez durante o uso ou nos 7 meses seguintes da última dose de **Herceptin® SC**, por favor, reporte imediatamente para o Serviço Gratuito de Informações Roche 0800 7720 289.

Informações adicionais serão requeridas durante a gravidez exposta a **Herceptin® SC** e no primeiro ano de vida do recém-nascido.

Não se sabe se **Herceptin® SC** e **Herceptin®** (via intravenosa) podem afetar a capacidade de reprodução. Os estudos de reprodução em animais não revelaram evidências de comprometimento na fertilidade ou riscos não aqui relatados para o feto (vide item "Toxicidade reprodutiva").

Lactação
Informe ao seu médico se estiver amamentando.

Não se sabe se o trastuzumabe é excretado no leite humano. Como a imunoglobulina G (IgG) humana é secretada no leite humano e o potencial de danos para os lactentes é desconhecido, a lactação deve ser evitada durante a terapia com **Herceptin® SC** e por 7 meses após a última dose.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

– Uso geriátrico, pediátrico e em outros grupos de risco

Uso geriátrico

Não foram realizados estudos específicos de farmacocinética na população geriátrica. Os dados existentes sugerem que a disponibilidade de **Herceptin® SC** e **Herceptin®** (via intravenosa) não se altera com a idade (vide item "Farmacocinética em populações especiais"). Nos estudos clínicos, pacientes com 65 anos de idade ou mais não receberam doses reduzidas de **Herceptin® SC** e **Herceptin®** (via intravenosa).

Uso pediátrico
A segurança e a eficácia de **Herceptin® SC** e **Herceptin®** (via intravenosa) em pacientes menores de 18 anos não foram estabelecidas.

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

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

– 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 "Reações Adversas"). Pacientes que apresentam sintomas relacionados com a administração, vide item "Advertências e Precauções", devem ser orientados a não dirigir veículos ou operar máquinas até que os sintomas sejam resolvidos por completo.

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

Até o momento, não há informações de que **Herceptin® SC** (trastuzumabe) possa causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos formais sobre interações medicamentosas com **Herceptin® SC** e **Herceptin®** (via intravenosa) em humanos.

Não foram observadas interações clinicamente significativas entre **Herceptin® SC** ou **Herceptin®** (via intravenosa) e a medicação utilizada concomitantemente nos estudos clínicos (vide item "Farmacocinética").

Em estudos nos quais **Herceptin®** (via intravenosa) foi administrado em combinação com docetaxel, carboplatina ou anastrozol, a farmacocinética desses medicamentos não foi alterada, como também a farmacocinética de trastuzumabe não foi alterada.

As concentrações de paclitaxel e doxorrubicina (e os seus principais metabólitos 6-α hidroxipaclitaxel, POH, e doxorrubicinol, DOL) não foram alteradas na presença de trastuzumabe.

No entanto, o trastuzumabe pode aumentar a exposição global de um metabólito da doxorrubicina (7-desoxi-13 di-hidro-doxorrubicinona, D7D). A bioatividade do D7D e o impacto clínico do aumento desse metabólito não são claros. Não foram observadas alterações nas concentrações de trastuzumabe na presença de paclitaxel e doxorrubicina.

Os resultados de um subestudo de interação medicamentosa que avaliou a farmacocinética da capecitabina e da cisplatina quando utilizadas com ou sem trastuzumabe, sugerem que a exposição aos metabólitos bioativos da capecitabina (por exemplo, 5-FU) não foi afetada pela utilização concomitante da cisplatina ou pela utilização concomitante da cisplatina mais trastuzumabe. No entanto, a capecitabina por si mesma demonstrou concentrações mais elevadas e uma meia-vida maior quando associada ao trastuzumabe. Os dados também sugerem que a farmacocinética da cisplatina não foi afetada pela utilização concomitante da capecitabina ou pela utilização concomitante da capecitabina mais trastuzumabe.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Herceptin® SC deve ser mantido sob refrigeração (entre 2 e 8 ºC) e armazenado em sua embalagem original para protegê-lo da luz. O frasco não deve ser mantido por mais de 6 horas em temperatura ambiente (não armazenar em temperatura acima de 30 ºC). Não congelar.
Do ponto de vista microbiológico, uma vez que a solução injetável for transferida do frasco-ampola para a seringa, o medicamento deve ser utilizado imediatamente, considerando que o medicamento não contém conservantes em sua formulação. Do ponto de vista físico-químico, uma vez que a solução injetável for transferida do frasco-ampola para a seringa, o produto é estável por 48 horas a 2 e 8 ºC e por mais 6 horas em temperatura ambiente (não armazenar em temperatura acima de 30 ºC), evitando exposição direta à luz solar. Esse tempo de exposição em temperatura ambiente não deve ser cumulativo a outro tempo de exposição anterior do produto em temperatura ambiente.

Prazo de validade
Este medicamento possui prazo de validade de 21 meses a partir da data de fabricação.

A solução injetável de **Herceptin® SC** a ser administrada via subcutânea é um líquido incolor a amarelado, podendo se apresentar límpido a opalescente.

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.

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 em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.
Os seguintes pontos devem ser atendidos rigorosamente em relação ao uso e descarte de seringas e outros materiais médicos perfurocortantes:

- Agulhas e seringas não devem ser reutilizadas.
- Descartar todas as agulhas e seringas utilizadas em recipiente para descarte de material perfurocortante (recipiente descartável à prova de perfuração).

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

É obrigatório avaliar o *status* HER2 antes de iniciar a terapia com **Herceptin® SC**.

Herceptin® SC deve ser administrado por um profissional de saúde qualificado.

É importante conferir a bula e rotulagem do produto para assegurar que a formulação correta [**Herceptin®** (via intravenosa) ou **Herceptin® SC**] está sendo administrada ao paciente conforme prescrito pelo médico.

A troca do tratamento com **Herceptin®** (via intravenosa) por **Herceptin® SC** e vice-versa, usando um regime de dose a cada três semanas, foi avaliado no estudo MO22982 (vide item "Reações adversas").

Devem ser usadas técnicas assépticas apropriadas.

Para evitar erros na medicação, é importante verificar os rótulos do frasco-ampola para garantir que a droga que está sendo preparada e administrada é **Herceptin® SC** (trastuzumabe) e não outras medicações que contenham trastuzumabe (como trastuzumabe entansina ou trastuzumabe deruxtecana).

Modo de usar

A solução injetável de **Herceptin® SC** é de uso único somente.
Herceptin® SC deve ser administrado somente como uma injeção subcutânea e não deve ser administrado pela via intravenosa. A solução de **Herceptin® SC** é uma solução pronta para o uso injetável, e não necessita de diluição.
Herceptin® SC deve ser inspecionado visualmente para garantir que não há nenhuma partícula estranha ou alteração na coloração da solução antes da administração.

Após a transferência da solução injetável para a seringa, recomenda-se a troca da agulha utilizada na transferência por uma tampa para fechar a seringa, a fim de evitar o ressecamento da solução na agulha e, assim, não comprometer a qualidade do medicamento.

A agulha para injeção hipodérmica deve ser acoplada à seringa imediatamente antes da administração do medicamento, seguida por um ajuste de volume de 5 mL.

Posologia

Nenhuma dose de ataque é necessária.
A dose fixa recomendada de **Herceptin® SC** é de 600 mg a cada três semanas, independente do peso corpóreo do paciente. Essa dose deve ser administrada em aproximadamente 2 – 5 minutos a cada 3 semanas.
O local de injeção deve ser alternado entre a coxa esquerda e direita. Novas injeções devem ser aplicadas em uma pele saudável pelo menos 2,5 cm distantes do local anterior e nunca em áreas onde a pele está vermelha, lesionada, sensível ou rígida. Durante o tratamento com **Herceptin® SC**, outros medicamentos administrados por via subcutânea devem ser, preferencialmente, injetados em locais diferentes.
Os pacientes devem ser observados quanto a sinais e sintomas relacionados à administração por 30 minutos após a primeira injeção e por 15 minutos após injeções subsequentes.

Incompatibilidades

Nenhuma incompatibilidade entre **Herceptin® SC** e e os seguintes materiais foram observadas:

- Seringas de propileno ou policarbonato;
- Transferidor de aço inoxidável;
- Agulhas de injeção;
- Tampas de cones luer de polietileno.

Duração do tratamento

Os pacientes com câncer de mama metastático devem ser tratados com **Herceptin® SC** até à progressão da doença.
Os pacientes com câncer de mama inicial devem ser tratados com **Herceptin® SC** 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.

Doses não recebidas

Se o paciente deixar de receber uma dose de **Herceptin® SC**, recomenda-se administrar a próxima dose de 600 mg o mais breve possível. O intervalo entre as doses subsequentes de **Herceptin® SC** não deve ser menor do que três semanas.

Redução da dose

Não foram realizadas reduções na dose de **Herceptin® SC** e **Herceptin®** (via intravenosa) durante os estudos clínicos. Os pacientes podem continuar a terapia com **Herceptin® SC** durante os períodos de mielossupressão reversível induzida pela quimioterapia, mas devem ser monitorados cuidadosamente, durante esse período, quanto a complicações decorrentes da neutropenia. Devem ser seguidas instruções específicas para reduzir ou manter a dose da quimioterapia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança
Entre as reações adversas mais graves e/ou frequentes relatadas com o uso de **Herceptin® SC** e **Herceptin®** (via intravenosa) até a data encontram-se a disfunção cardíaca, reações relacionadas à administração, hematoxicidade (em particular neutropenia), infeções e reações adversas pulmonares.
O perfil de segurança de **Herceptin® SC** (avaliado em 298 e 297 pacientes tratados com as formulações IV e SC, respectivamente), do estudo pivotal em câncer de mama inicial foi semelhante, no geral, ao perfil de segurança conhecido de **Herceptin®** (via intravenosa).

Eventos adversos graves [definidos de acordo com o *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE grau ≥ 3) versão 3.0] foram igualmente distribuídos entre as formulações de **Herceptin®** (via intravenosa) e **Herceptin® SC** (52,3% *versus* 53,5% na formulação IV *versus* a formulação SC, respectivamente).

Algumas reações adversas foram notificadas com uma frequência superior com **Herceptin® SC**:

- Eventos adversos graves (a maioria dos quais foi identificada devido à hospitalização do paciente ou prolongamento da hospitalização existente): 14,1% com a formulação IV *versus* 21,5% com a formulação SC. A diferença nas taxas de eventos adversos graves entre as formulações foi principalmente devida a infeções, com ou sem neutropenia (4,4% *versus* 8,1%) e acontecimentos cardíacos (0,7% *versus* 1,7%,);
- Infeções de ferida pós-operatória (severas e/ou graves): 1,7% *versus* 3,0% com a formulação IV *versus* a formulação SC, respectivamente.
- Reações relacionadas à administração: 37,2% *versus* 47,8% com a formulação IV *versus* a formulação SC, respectivamente;
- Hipertensão: 4,7% *versus* 9,8% com a formulação IV *versus* a formulação SC, respectivamente.

A Tabela 9 a seguir apresenta as reações adversas que foram relatadas em associação com o uso de **Herceptin® SC** e **Herceptin®** (via intravenosa) isolados ou em combinação com quimioterapia em estudos clínicos pivotais. Todos os termos incluídos são baseados na maior porcentagem observada nos estudos clínicos pivotais.

A categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção: muito comum (≥ 1/10), comum (≥ 1/100 a < 1/10), incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100), rara (≥ 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.

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

Tabela 9 - Resumo das reações adversas ao medicamento que ocorreram em pacientes tratados com Herceptin®

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
Infecções e infestações	Nasofaringite	Muito comum
	Infecção	Muito comum
	Influenza	Comum
	Faringite	Comum
	Sinusite	Comum
	Rinite	Comum
	Infecção do trato respiratório superior	Comum

Classe do sistema orgânico	**Reação adversa***	**Frequência**
	Infecção do trato urinário	Comum
	Sepse neutropênica	Comum
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Anemia	Muito comum
	Trombocitopenia	Muito comum
	Neutropenia febril	Muito comum
	Redução da contagem de células brancas sanguíneas / leucopenia	Muito comum
	Neutropenia	Muito comum ***
Distúrbios do sistema imune	Hipersensibilidade	Comum
	Choque anafilático	Rara
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 nervosa	Tontura	Muito comum
	Cefaleia	Muito comum
	Parestesia	Muito comum
	Hipoestesia	Muito comum
	Disgeusia	Muito comum
	[1] Tremor	Muito comum
	Hipertonia	Comum
	Neuropatia periférica	Comum
	Sonolência	Comum
Distúrbios oculares	Lacrimejamento (aumento)	Muito comum
	Conjuntivite	Muito comum
	Olho seco	Comum
Distúrbios do ouvido e do labirinto	Surdez	Incomum
Distúrbios cardíacos	Diminuição da fração de ejeção	Muito comum
	[1]Palpitação	Comum***
	[1] Batimento cardíaco irregular	Muito comum
	[1] Palpitação cardíaca	Muito comum
	[+]Insuficiência cardíaca (congestiva)	Comum
	Cardiomiopatia	Comum
	[+1] Taquiarritmia supraventricular	Comum

Classe do sistema orgânico	**Reação adversa***	**Frequência**
	Efusão pericárdica	Incomum
Distúrbios vasculares	Linfedema	Muito comum
	Fogachos	Muito comum
	[+1] Hipotensão	Comum***
	[1] Hipertensão	Comum***
	Vasodilatação	Comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	[+]Dispneia	Muito comum
	Epistaxe	Muito comum
	Dor orofaríngea	Muito comum
	Tosse	Muito comum
	Rinorreia	Muito comum
	[+1] Chiado***	Incomum***
	Asma	Comum
	Distúrbio pulmonar	Comum
	[+]Efusão pleural	Comum
	[+] Pneumonia***	Comum
	Pneumonite	Incomum
Distúrbios gastrintestinais	Diarreia	Muito comum
	Vômito	Muito comum
	Náusea	Muito comum
	Dor abdominal	Muito comum
	Dispepsia	Muito comum
	Constipação	Muito comum
	Estomatite	Muito comum
	[1] Inchaço labial	Muito comum
	Hemorroida	Comum
	Boca seca	Comum
Distúrbios hepatobiliares	Dano hepatocelular	Comum
	Hepatite	Comum
	Desconforto hepático	Comum
	Icterícia	Rara
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	Eritema	Muito comum
	Rash	Muito comum
	Alopecia	Muito comum
	Síndrome da eritrodisestesia palmoplantar	Muito comum
	Distúrbio ungueal	Muito comum

Classe do sistema orgânico	**Reação adversa***	**Frequência**
	[1] Inchaço facial	Muito comum
	Acne	Comum
	Dermatite	Comum
	Pele seca	Comum
	Hiperidrose	Comum
	Rash maculopapular	Comum
	Prurido	Comum
	Onicoclasia	Comum
	Equimose	Comum
	Urticária	Incomum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Artralgia	Muito comum
	Mialgia	Muito comum
	[1] Rigidez muscular	Muito comum
	Artrite	Comum
	Dor nas costas	Comum
	Dor óssea	Comum
	Espasmos musculares	Comum
	Dor no pescoço	Comum
	Dor nas extremidades	Comum
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Astenia	Muito comum
	Dor torácica	Muito comum
	Calafrios	Muito comum
	Fadiga	Muito comum
	Mal-estar semelhante à gripe	Muito comum
	Reação relacionada à administração	Muito comum
	Dor	Muito comum
	Pirexia	Muito comum
	Edema periférico	Muito comum
	Inflamação da mucosa	Muito comum
	Edema	Comum
	Dor no local da injeção**	Comum
	Indisposição	Comum
Danos, intoxicação e complicações de procedimentos	Toxicidade ungueal	Muito comum
Condições renal e urinária	Distúrbio renal	Comum
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	Inflamação mamária / mastite	Comum

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
Danos, intoxicação e complicações de procedimentos	Contusão	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. ** Dor no local da injeção foi identificada como uma reação adversa ao medicamento no braço subcutâneo do estudo BO22227. 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. *** Informação baseada em dados de estudos clínicos e do período pós-comercialização.

[+] 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 administração. Porcentagens específicas para esses eventos não estão disponíveis.

Imunogenicidade

No estudo clínico de câncer de mama inicial na neoadjuvância-adjuvância (BO22227), com mediana de acompanhamento excedendo 70 meses, 10,1% (30/296) dos pacientes do braço tratado com **Herceptin®** (via intravenosa) e 15,9% (47/295) dos pacientes do braço tratado com **Herceptin® SC** desenvolveram anticorpos contra trastuzumabe. Os anticorpos neutralizantes anti-trastuzumabe foram detectados em amostras pós nível basal em 2 de 30 pacientes do braço tratado com **Herceptin®** (via intravenosa) e em 3 de 47 pacientes do braço com **Herceptin® SC**.

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 administração, RRAs) de **Herceptin®** (via intravenosa) e **Herceptin® SC**.

Reações relacionadas à administração e hipersensibilidade

As reações relacionadas à administração, 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 e para ambas as formulações IV e SC (vide item "Advertências e Precauções").

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

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

No câncer de mama metastático, o índice das reações relacionadas à administração 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 administração variou de 18% a 54% no braço com trastuzumabe, em comparação com 6% a 50% no braço comparador (o qual deve incluir outra quimioterapia). Reações graves (grau 3 ou maior) variaram 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 administração estiveram de acordo com o descrito acima e foi de 37,2% no braço tratado com **Herceptin®** (via intravenosa) e 47,8% no braço com **Herceptin® SC**. O índice de reações graves de grau 3 relacionadas à administração foi de 2,0% e 1,7% no braço tratado com **Herceptin®** (via intravenosa) e **Herceptin® SC**, respectivamente, durante a fase de tratamento. Não houve reações relacionadas à administração 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® SC** e **Herceptin®** (via intravenosa) associada a resultados fatais. Sinais e sintomas de disfunção cardíaca, tais como dispneia, ortopneia, exacerbação da tosse, edema pulmonar, galope S_3 ou redução na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, foram observados em pacientes tratados com **Herceptin® SC** ou **Herceptin®** (via intravenosa) (vide item "Advertências e Precauções").

Câncer de mama metastático
Dependendo dos critérios utilizados para definir a insuficiência cardíaca, a incidência de sintomas nos estudos clínicos pivotais realizados em pacientes com doença metastática variou entre 9% e 12% no grupo de pacientes tratados com **Herceptin®** (via intravenosa) + paclitaxel, comparado com 1% – 4% no grupo de pacientes tratados com paclitaxel isoladamente. Para a monoterapia com **Herceptin®** (via intravenosa) o índice foi de 6% – 9%. O índice mais elevado de disfunção cardíaca foi observado em pacientes tratados concomitantemente com **Herceptin®** (via intravenosa) + 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®** (via intravenosa) 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 pivotais 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®** (via intravenosa) sequencialmente após um taxano (0,3% a 0,4%). O índice foi maior em pacientes que estavam recebendo **Herceptin®** (via intravenosa) concomitantemente a um taxano (2,0%). Em 3 anos, o índice de eventos cardíacos em pacientes recebendo AC → P (doxorrubicina 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 eventos relacionados a FEVE foram 1,0%, 2,3% e 1,1%, respectivamente, nos braços de tratamento com AC → D (doxorrubicina mais ciclofosfamida seguidos por docetaxel), AC → DH (doxorrubicina 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 eventos relacionados a FEVE de até 2,3% em comparação com aproximadamente 1% nos dois braços comparadores (AC → D e DCarbH).

Quando **Herceptin®** (via intravenosa) 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®** (via intravenosa) por um ano após mediana de acompanhamento de 12 meses. Após uma mediana de 3,6 anos de acompanhamento, a incidência de insuficiência cardíaca congestiva grave e disfunção ventricular esquerda após a terapia com **Herceptin®** (via intravenosa) 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®** (via intravenosa) 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 ≥ 50% após o evento) foi evidente em 71,4% dos pacientes tratados com **Herceptin®** (via intravenosa). 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®** (via intravenosa).

Na análise conjunta dos estudos NSAPB-B31 e NCCTG N9831, com uma mediana de acompanhamento de 8,1 anos para o grupo AC→PH (doxorrubicina 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 ≥ 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% tento uma recuperação completa ou parcial da FEVE.

Câncer de mama inicial (neoadjuvância-adjuvância)

No estudo clínico pivotal MO16432, **Herceptin®** (via intravenosa) foi administrado concomitantemente com quimioterapia neoadjuvante incluindo três ciclos de doxorrubicina (dose cumulativa de 180 mg/m^2). A incidência de disfunção cardíaca sintomática foi de 1,7% no braço com **Herceptin®** (via intravenosa) .
No estudo clínico pivotal BO22227, **Herceptin® SC** ou **Herceptin®** (via intravenosa) foi administrado concomitantemente com quimioterapia neoadjuvante incluindo quatro ciclos de epirrubicina (dose cumulativa de 300 mg/m^2); na mediana de acompanhamento excedendo 70 meses, a incidência de insuficiência cardíaca / insuficiência cardíaca congestiva foi de 0,3% no braço tratado com **Herceptin®** (via intravenosa) e 0,7% no braço com **Herceptin® SC**. Em pacientes com peso corpóreo menor (< 59 kg, o menor quartil de peso corpóreo), a dose fixa usada no braço com **Herceptin® SC** não foi associado com o aumento do risco de eventos cardíacos ou queda significante da FEVE.

Toxicidade hematológica
Câncer de mama
A toxicidade hematológica é infrequente após a administração de **Herceptin®** (via intravenosa) como monoterapia nos pacientes em tratamento da doença metastática, ocorrendo leucopenia grau 3, segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS), trombocitopenia e anemia em < 1% dos pacientes. Não foram observadas toxicidades grau 4, segundo os critérios da OMS.

Houve aumento na toxicidade hematológica graus 3 e 4, segundo os critérios da OMS, em pacientes tratados com a combinação de **Herceptin®** (via intravenosa) com paclitaxel comparados com pacientes que receberam paclitaxel isoladamente (34% *versus* 21%).

A toxicidade hematológica foi também aumentada em pacientes que receberam **Herceptin®** (via intravenosa) e docetaxel, em comparação com docetaxel isoladamente (32% *versus* 22% de neutropenia grau 3 / 4 de acordo com os critérios NCI-CTC). A incidência de neutropenia febril/septicemia neutropênica também foi aumentada em pacientes tratados com **Herceptin®** (via intravenosa) e docetaxel (23% *versus* 17% para pacientes tratados com docetaxel isoladamente).

Usando o critério NCI-CTC, no estudo BO16348, 0,4% dos pacientes tratados com **Herceptin®** (via intravenosa) apresentou mudança de grau 3 ou 4 da linha basal, comparado a 0,6 % no braço de observação.

Toxicidade hepática 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®** (via intravenosa) 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®** (via intravenosa) e paclitaxel que entre os pacientes que receberam paclitaxel isolado (7% comparado com 15%).

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

Diarreia
Câncer de mama
Dos pacientes tratados com **Herceptin®** (via intravenosa) 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 em pacientes que receberam **Herceptin®** (via intravenosa) em combinação com paclitaxel em comparação com pacientes que receberam paclitaxel isoladamente.

No estudo BO16348, 8% dos pacientes tratados com **Herceptin®** (via intravenosa) apresentaram diarreia durante o primeiro ano de tratamento.

Infecção
Aumento na incidência de infecções, principalmente infecções leves do trato respiratório superior de pouca significância clínica, ou infecção de cateter, foi observado em pacientes tratados com **Herceptin®** (via intravenosa).

Troca de tratamento de Herceptin® (via intravenosa) para Herceptin® SC e vice-versa
O estudo MO22982 investigou a troca de **Herceptin®** (via intravenosa) para **Herceptin® SC** e vice-versa, em pacientes HER2-positivo para câncer de mama inicial, com o objetivo primário de avaliar a preferência do paciente entre a infusão de **Herceptin®** (via intravenosa) e a injeção de **Herceptin® SC**. Neste estudo, 2 coortes (uma usando **Herceptin® SC** em frasco-ampola e outra usando **Herceptin® SC** em dispositivo individual) foram avaliadas com base em um desenho de

estudo de 2 braços cruzados (*cross-over*), nos quais os pacientes foram randomizados para uma ou duas sequências de tratamento diferentes a cada três semanas [**Herceptin®** (via intravenosa) (ciclos 1 – 4) → **Herceptin® SC** (ciclos 5 – 8), ou **Herceptin® SC** (ciclos 1 – 4) → **Herceptin®** (via intravenosa) (ciclos 5-8)]. Os pacientes não haviam recebido tratamento com **Herceptin®** (via intravenosa) (20,3%) ou eram pré-expostos ao **Herceptin®** (via intravenosa) (79,7%) como parte do tratamento adjuvante em andamento para câncer de mama inicial HER2-positivo. Em geral, a troca de **Herceptin®** (via intravenosa) para **Herceptin® SC** e vice-versa foi bem tolerada. As frequências das reações adversas graves pré-troca (ciclos 1 – 4), eventos adversos de grau 3 e descontinuações de tratamento devido a eventos adversos, foram menores (< 5%) e similares às pós-trocas (ciclos 5 – 8). Nenhum evento adverso de graus 4 e 5 foi reportado.

Segurança e tolerabilidade de Herceptin® SC nos pacientes com câncer de mama inicial
A investigação da segurança e tolerabilidade de **Herceptin® SC**, realizada por meio do estudo MO28048, como uma terapia adjuvante para pacientes com câncer de mama inicial HER2-positivo, recrutados para a coorte de **Herceptin® SC** em frasco-ampola (N = 1.868 pacientes, incluindo 20 pacientes recebendo terapia neoadjuvante) ou para uma coorte de **Herceptin® SC** em dispositivo individual (N = 710 pacientes, incluindo 21 pacientes recebendo terapia neoadjuvante). A análise primária incluiu pacientes com uma mediana de acompanhamento de até 23,7 meses. Não foram observados novos sinais de segurança e os resultados foram consistentes com o perfil de segurança conhecido para **Herceptin®** (via intravenosa) e **Herceptin® SC**. Adicionalmente, o tratamento de pacientes com peso corpóreo menor com a dose fixa de **Herceptin® SC** no cenário adjuvante para câncer de mama inicial, não foi associado com o aumento do risco de segurança, de eventos adversos e reações adversas graves, quando comparado com pacientes com peso corpóreo maior. Os resultados finais do estudo BO22227 com mediana de acompanhamento excedendo 70 meses (vide Resultados de Eficácia) também foram consistentes com o perfil de segurança conhecido para **Herceptin®** (via intravenosa) e **Herceptin® SC** e não foram observados novos sinais de segurança.

Experiência pós-comercialização

Tabela 10 - Reações adversas relatadas durante a pós-comercialização

Classe do sistema orgânico	**Reação adversa**	**Frequência**
Infecções e infestações	Infecção cutânea	Comum
Neoplasmas benignos, malignos e não especificados (incluindo cistos e pólipos)	Progressão do neoplasma maligno	Desconhecida
	Progressão do neoplasma	Desconhecida
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Hipoprotrombinemia	Desconhecida
	Trombocitopenia imune	Desconhecida
Distúrbios do sistema immune	Reação anafilactoide	Desconhecida
	[+] Reação anafilática	Rara
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Hipercalemia	Desconhecida
	Síndrome de lise tumoral	Desconhecida
Distúrbios oculares	Madarose	Desconhecida
	Hemorragia na retina	Desconhecida
	Papiloedema	Desconhecida
Distúrbios cardíacos	Choque cardiogênico	Desconhecida
	Taquicardia	Desconhecida
	Ritmo cardíaco de galope	Desconhecida
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	[+] Broncoespasmo	Desconhecida
	[+] Redução na saturação de oxigênio	Desconhecida
	[+] Insuficiência respiratória	Desconhecida

Classe do sistema orgânico	Reação adversa	Frequência
	Doença pulmonar intersticial	Desconhecida
	[+] Infiltração pulmonar	Desconhecida
	[+] Síndrome do desconforto respiratório agudo	Desconhecida
	[+] Desconforto respiratório	Desconhecida
	[+] Fibrose pulmonar	Desconhecida
	[+] Hipóxia	Desconhecida
	Edema de laringe	Desconhecida
	[+] Edema pulmonar agudo	Desconhecida
	Ortopneia	Desconhecida
	Edema pulmonar	Desconhecida
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	Angioedema	Desconhecida
Distúrbios renais e urinários	Glomerulonefropatia	Desconhecida
	Insuficiência renal	Desconhecida
	Glomerulonefrite membranosa	Desconhecida
Condições de gravidez, puerpério e perinatal	Hipoplasia pulmonar	Desconhecida
	Hipoplasia renal	Desconhecida
	Oligoâmnio	Desconhecida

[+] 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 administração. Porcentagens específicas para esses eventos não estão disponíveis.

Eventos adversos

A Tabela 11 indica os eventos adversos que historicamente foram relatados em pacientes que receberam **Herceptin®** (via intravenosa). Tendo em vista que não há evidência de relação causal entre **Herceptin® SC** e **Herceptin®** (via intravenosa) e esses eventos, eles são considerados como não esperados para o propósito de relatórios de segurança de Farmacovigilância.

Tabela 11 - Eventos adversos

Classe do sistema orgânico	Evento adverso	Frequência
Infecções e infestações	Meningite	Desconhecida
	Bronquite	Desconhecida
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Leucemia	Desconhecida
Distúrbios do sistema nervoso	Distúrbio cerebrovascular	Desconhecida
	Letargia	Desconhecida
	Coma	Desconhecida
Distúrbios da orelha e labirinto	Vertigem	Desconhecida
	Soluço	Desconhecida

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Dispneia aos esforços	Desconhecida
Distúrbios gastrintestinais	Gastrite	Desconhecida
	Pancreatite	Desconhecida
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor musculoesquelética	Desconhecida
Distúrbios renais e urinários	Disúria	Desconhecida
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	Dor nas mamas	Desconhecida
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Desconforto torácico	Desconhecida

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

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Doses únicas de até 960 mg de **Herceptin® SC** foram administradas e não houve relatos de efeitos indesejáveis.

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

Registro: 1.0100.0552

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

Importado e registrado 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 ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

CDS 22.0A_Prof_SC

Herceptin®

(trastuzumabe)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Pó liofilizado para solução para infusão
440 mg

Herceptin® Roche

trastuzumabe

Agente antineoplásico

APRESENTAÇÃO

Herceptin® 440 mg: pó liofilizado para solução para infusão.

Cada embalagem contém um frasco-ampola multidose com 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para ser reconstituído e, posteriormente, diluído para infusão via intravenosa. O frasco-ampola é acompanhado de um frasco com 20 mL de solução para reconstituição (água bacteriostática para injeção).

INFUSÃO VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

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

*O volume da solução reconstituída (diluente 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®** 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 TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

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

1. INDICAÇÕES

Câncer de mama metastático

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

- em monoterapia 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. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Câncer de mama metastático

Herceptin® como monoterapia foi utilizado em estudos clínicos para pacientes com câncer de mama metastático que apresentavam tumores com superexpressão do HER2 tratados sem sucesso com um ou mais esquemas quimioterápicos prévios para essas doenças metastáticas.[1]

Herceptin® também foi utilizado em estudos clínicos, em combinação com paclitaxel ou com uma antraciclina (doxorrubicina ou epirrubicina) mais ciclofosfamida (AC), como terapia de primeira linha para pacientes com câncer de mama metastático que apresentavam tumores com superexpressão HER2.[2]

Pacientes que tinham recebido previamente quimioterapia adjuvante à base de antraciclina foram tratados com paclitaxel (175 mg/m^2, com infusão durante três horas) com ou sem **Herceptin®**. Os pacientes poderiam ser tratados com **Herceptin®** até a progressão da doença.[2]

A monoterapia com **Herceptin®**, utilizada no tratamento de segunda ou terceira linha de mulheres com câncer de mama metastático com superexpressão do HER2, resultou em taxa de resposta tumoral global de 15% e sobrevida mediana de 13 meses.[1]

A utilização de **Herceptin®** em combinação com paclitaxel, como tratamento de primeira linha de mulheres com câncer de mama metastático com superexpressão do HER2, prolonga significativamente o tempo mediano até a progressão da doença, em comparação com paclitaxel em monoterapia. O aumento no tempo mediano até a progressão da doença para os pacientes tratados com **Herceptin®** e paclitaxel é de 3,9 meses (6,9 meses *versus* 3,0 meses). A resposta tumoral e a taxa de sobrevida em um ano também aumentaram com **Herceptin®** em combinação com paclitaxel *versus* paclitaxel isolado.[2]

Herceptin® também foi avaliado em estudo randomizado, controlado, em combinação com docetaxel, como tratamento de primeira linha de mulheres com câncer de mama metastático. A combinação de **Herceptin®** com docetaxel aumentou significativamente o índice de resposta (61% *versus* 34%) e prolongou a mediana de tempo até a progressão da doença (em 5,6 meses), em comparação com pacientes tratados apenas com docetaxel. A sobrevida mediana também aumentou de forma significativa em pacientes tratados com a combinação, em comparação com aqueles que receberam docetaxel isoladamente (31,2 meses *versus* 22,7 meses).[3]

Câncer de mama inicial

No tratamento adjuvante, **Herceptin®** foi investigado em quatro grandes estudos de Fase III, multicêntricos e randomizados:

- O estudo BO16348 foi desenhado para comparar um e dois anos de tratamento com **Herceptin®** a cada três semanas *versus* observação em pacientes com câncer de mama inicial HER2-positivo após cirurgia, quimioterapia e radioterapia (se aplicável). Adicionalmente, uma comparação de tratamento com **Herceptin®** por dois anos *versus* um ano foi realizado. Pacientes designados para **Herceptin®** receberam uma dose de ataque inicial de 8 mg/kg, seguida por 6 mg/kg, a cada três semanas, durante um[4] ou dois[8] anos.
- Os estudos NCCTG N9831 e NSAPB-B31, que incluem a análise conjunta, foram desenhados para investigar o uso clínico do tratamento combinado de **Herceptin®** IV com paclitaxel após quimioterapia AC (adriamicina e ciclofosfamida). Adicionalmente o estudo NCCTG N9831 investigou a adição de **Herceptin®** após a quimioterapia de AC-paclitaxel em pacientes com câncer de mama inicial HER2-positivo após cirurgia.
- O estudo BCIRG 006 foi desenhado para investigar o tratamento combinado de **Herceptin®** IV com docetaxel após a quimioterapia AC ou em combinação com docetaxel e carboplatina em pacientes com câncer de mama inicial HER2-positivo após cirurgia.

No estudo BO16348, o câncer de mama inicial foi limitado a operável, primário, adenocarcinoma invasivo da mama, com tumores de nódulos axilares positivos ou negativos de, pelo menos, 1 cm de diâmetro.

Os resultados de eficácia do estudo BO16348 estão resumidos na tabela a seguir:

Tabela 1 - Resultados de eficácia (estudo BO16348): Resultados no mês 12*[4] e mediana de acompanhamento de 8 anos[8]**

	Mediana de acompanhamento de 12 meses	**Mediana de acompanhamento de 8 anos**

Parâmetro	Observação N = 1.693	Herceptin® 1 ano N = 1.693	Observação N = 1.697***	Herceptin® 1 ano N = 1.702***
Sobrevida livre de doença				
– nº de pacientes com o evento	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
– nº de pacientes sem o evento	1.474 (87,1%)	1.566 (92,5%)	1.127 (66,4%)	1.231 (72,3%)
Valor de p *versus* observação	< 0,0001		< 0,0001	
Razão de risco *versus* observação	0,54		0,76	
Sobrevida livre de recidiva				
– nº de pacientes com o evento	208 (12,3%)	113 (6,7%)	506 (29,8%)	399 (23,4%)
– nº de pacientes sem o evento	1.485 (87,7%)	1.580 (93,3%)	1.191 (70,2%)	1.303 (76,6%)
Valor de p *versus* observação	< 0,0001		< 0,0001	
Razão de risco *versus* observação	0,51		0,73	
Sobrevida livre de doença a distância				
– nº de pacientes com o evento	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	399 (23,4%)
– nº de pacientes sem o evento	1.508 (89,1%)	1.594 (94,6%)	1.209 (71,2%)	1.303 (76,6%)
Valor de p *versus* observação	< 0,0001		< 0,0001	
Razão de risco *versus* observação	0,50		0,76	
Sobrevida global (óbitos)				
– nº de pacientes com o evento	40 (2,4%)	31 (1,8%)	350 (20,6%)	278 (16,3%)
– nº de pacientes sem o evento	1.653 (97,6%)	1.662 (98,2%)	1.347 (79,4%)	1.424 (83,7%)
Valor de p *versus* observação	0,24		0,0005	
Razão de risco *versus* observação	0,75		0,76	

* O e*ndpoint* coprimário de sobrevida livre de doença de 1 ano *versus* observação atingiu o limite estatístico predefinido.
** Análise final (incluindo o *crossover* de 52% dos pacientes do braço de observação para o braço com **Herceptin®**).
*** Há uma discrepância no tamanho da amostra global devido a um número pequeno de pacientes que foram randomizados após a data de corte para a análise mediana de acompanhamento de 12 meses.

Os resultados de eficácia da análise interina cruzaram o limite estatístico predeterminado no protocolo para a comparação estatística de um ano de **Herceptin®** *versus* observação. Após a mediana de acompanhamento de 12 meses, a razão de risco (HR) para a sobrevida livre de doença (SLD) foi de 0,54 (IC 95% 0,44, 0,67), que se traduz em um benefício absoluto, em termos de taxa de sobrevida livre de doença durante dois anos, de 7,6 pontos percentuais (85,8% *versus* 78,2%) favoráveis ao braço com **Herceptin®**.

A análise final foi realizada após a mediana de acompanhamento de 8 anos, que demonstrou que o tratamento com **Herceptin®** por um ano está associado a uma redução do risco de 24% em relação à observação somente (HR = 0,76, IC 95% 0,67, 0,86). Isso se traduz em um benefício absoluto em termos de taxa de sobrevida livre de doença durante 8 anos, de 6,4 pontos percentuais a favor de um ano de tratamento com **Herceptin®**.[8]

Nessa análise final, a extensão do tratamento com **Herceptin®** por um período de dois anos não mostrou benefício adicional sobre o tratamento por um ano [SLD HR na população com intenção de tratamento (ITT) de dois anos *versus* um ano = 0,99 (IC 95% 0,87, 1,13), valor de p = 0,90 e SG HR = 0,98 (0,83, 1,15), valor de p = 0,78]. A taxa de disfunção cardíaca assintomática foi maior no grupo de tratamento de dois anos (8,1% *versus* 4,6% no grupo de tratamento de um ano). Mais pacientes tiveram pelo menos um evento adverso de grau 3 ou 4 no grupo de tratamento de dois anos (20,4%) em comparação com o grupo de tratamento de 1 ano (16,3%).[8]

Na análise conjunta dos estudos NCCTG N9831 e NSAPB-B31, o câncer de mama inicial foi limitado a mulheres com câncer de mama operável de alto risco, definido como HER2-positivo e linfonodo axilar positivo ou HER2-positivo e linfonodo negativo com características de alto risco (tamanho do tumor > 1 cm e receptor hormonal negativo ou tamanho do tumor > 2 cm, independentemente do *status* hormonal). **Herceptin®** foi administrado em combinação com paclitaxel após quimioterapia AC. O paclitaxel foi administrado conforme segue:

- paclitaxel intravenoso: 80 mg/m^2, na forma de infusão intravenosa contínua, administrada toda semana, por um período de 12 semanas;

ou

- paclitaxel intravenoso: 175 mg/m^2, na forma de infusão intravenosa contínua, administrada a cada três semanas, por um período de quatro ciclos (dia 1 de cada ciclo).

Tabela 2 - Resultados de eficácia (análise conjunta dos estudos NSABPB-31 e NCCTG) no momento da análise definitiva da sobrevida livre de doença*

Parâmetro	AC→P (N = 1.679)	AC→PH (N = 1.672)	Valor de p *versus* AC→P	*Hazard ratio versus* AC→P (IC 95%)
Sobrevida livre de doença – nº de pacientes com o evento (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	< 0,0001	0,48 (0,39; 0,59)
Recidiva distante – nº de pacientes com o evento (%)	193 (11,5)	96 (5,7)	< 0,0001	0,47 (0,37; 0,60)
Óbitos (sobrevida global): – nº de pacientes com o evento (%)	92 (5,5)	62 (3,7)	0,014**	0,67 (0,48; 0,92)

A: doxorrubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; H: trastuzumabe
* Na duração mediana de acompanhamento de 1,8 anos para pacientes no braço com AC→P e 2,0 anos para pacientes no braço AC→PH.
** O valor de p para SG não cruzou o limite estatístico predeterminado para comparação de AC→PH *versus* AC→P.
Fonte: Tabela 15 do relatório do estudo clínico: *Joint Analysis of B-31 and N9831*, 04 de fevereiro de 2006, Genentech, Inc.

Para o *endpoint* primário, sobrevida livre de doença, a adição de **Herceptin®** à quimioterapia com paclitaxel resultou em redução de 52% no risco de recidiva da doença. O *hazard ratio* transforma-se em um benefício absoluto, em termos de taxa de sobrevida livre de doença durante três anos, de 11,8 pontos percentuais (87,2% *versus* 75,4%) favoráveis ao braço de AC→PH (**Herceptin®**).

A análise final pré-planejada da SG a partir da análise conjunta dos estudos NSABPB-31 e NCCTG N9831foi realizada quando 707 mortes ocorreram (acompanhamento mediano de 8,3 anos no grupo AC→PH). O tratamento com AC→PH resultou em uma melhora significativa da SG comparada com AC→P (estratificado HR=0,64%; IC95% [0,55, 0,74]; valor de p log-rank < 0,0001). Em 8 anos, a taxa de sobrevivência foi estimada em 86,9% para o braço AC→PH e 79,4% para o braço AC→P, um benefício absoluto de 7,4% (IC95% 4,9, 10,0%).

A análise final de SG a partir da análise conjunta dos estudos NSABPB-31 e NCCTG N9831 foi resumida na tabela a seguir.

Tabela 3 - Análise final da sobrevida global a partir da análise conjunta dos estudos NSABPB-31 e NCCTG N9831[9]

Parâmetro	AC→P (N = 2.032)	AC→PH (N =2.031)	Valor de p *versus* AC→P	*Hazard ratio versus* AC→P (IC 95%)
Óbitos (sobrevida global): – nº de pacientes com o evento (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

A: doxorrubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; H: trastuzumabe

No estudo BCIRG 006, o câncer de mama inicial HER2-positivo foi limitado a pacientes com linfonodo positivo ou com nódulo negativo de alto risco, definido como envolvimento de linfonodo negativo (pN0) e com, pelo menos, um dos seguintes fatores: tamanho do tumor maior que 2 cm, receptor de estrógeno e progestágeno negativo, grau histológico e/ou nuclear 2 – 3 ou idade < 35 anos. **Herceptin®** foi administrado em combinação com docetaxel, após quimioterapia AC (AC-DH) ou em combinação com docetaxel e carboplatina (DCarbH).

O docetaxel foi administrado conforme segue:

- docetaxel intravenoso: 100 mg/m^2, na forma de infusão intravenosa, durante uma hora, administrada a cada três semanas, por um período de quatro ciclos (dia 2 do primeiro ciclo de docetaxel e dia 1 de cada ciclo subsequente);

ou

- docetaxel intravenoso: 75 mg/m^2, na forma de infusão intravenosa, durante uma hora, administrada a cada três semanas, por um período de seis ciclos (dia 2 do ciclo 1 e dia 1 de cada ciclo subsequente);

que foi seguido por:

- carboplatina: objetivo de AUC = 6 mg/mL/min administrada por infusão intravenosa durante 30 – 60 minutos, repetida a cada três semanas para um total de seis ciclos.

Os resultados de eficácia do estudo BCIRG 006 estão resumidos nas tabelas a seguir:

Tabela 4 - Resumo da análise de eficácia AC→D *versus* AC→DH (estudo BCIRG 006)

Parâmetro	**AC→D (N = 1.073)**	**AC→DH (N = 1.074)**	**Valor de p *versus* AC→D (*log-rank*)**	***Hazard ratio versus* AC→D (IC 95%)**
Sobrevida livre de doença – nº de pacientes com o evento	195	134	< 0,0001	0,61 (0,49; 0,77)
Recidiva distante – nº de pacientes com o evento	144	95	< 0,0001	0,59 (0,46; 0,77)
Sobrevida global (óbitos) – nº de pacientes com o evento	80	49	0,0024	0,58 (0,40; 0,83)

AC→D = doxorrubicina + ciclofosfamida, seguido por docetaxel; AC→DH = doxorrubicina + ciclofosfamida, seguido por docetaxel + trastuzumabe; IC = intervalo de confiança

Tabela 5 - Resumo da análise de eficácia AC→D *versus* DCarbH (estudo BCIRG 006)

Parâmetro	**AC→D (N = 1.073)**	**DCarbH (N = 1.075)**	**Valor de p *versus* AC→D (*log-rank*)**	***Hazard ratio versus* AC→D (IC 95%)**
Sobrevida livre de doença – nº de pacientes com o evento	195	145	0,0003	0,67 (0,54; 0,83)
Recidiva distante – nº de pacientes com o evento	144	103	0,0008	0,65 (0,50; 0,84)
Óbitos (sobrevida global): – nº de pacientes com o evento	80	56	0,0182	0,66 (0,47; 0,93)

AC→D = doxorrubicina + ciclofosfamida, seguido por docetaxel; DCarbH = docetaxel, carboplatina e trastuzumabe; IC = intervalo de confiança

No estudo BCIRG 006, para o *endpoint* primário, sobrevida livre de doença, o *hazard ratio* transforma-se em um benefício absoluto, em termos de taxa de sobrevida livre de doença durante três anos, de 5,8 pontos percentuais (86,7% *versus* 80,9%) favoráveis ao braço de AC→DH (**Herceptin®**) e 4,6 pontos percentuais (85,5% *versus* 80,9%) favoráveis ao braço de DCarbH (**Herceptin®**) comparados a AC→D.
Para o *endpoint* secundário, sobrevida global, o tratamento com AC→DH reduziu o risco de óbito em 42% quando comparado a AC→D [*hazard ratio* 0,58 (IC 95%: 0,40; 0,83); p = 0,0024; teste *log-rank*], e o risco de óbito foi reduzido em 34% em pacientes tratados com DCarbH quando comparado aos pacientes tratados com AC→D [*hazard ratio* 0,66 (IC 95%: 0,47; 0,93); p = 0,0182]. Na segunda análise interina do estudo BCIRG 006, 185 pacientes randomizados foram a óbito: 80 pacientes (7,5%) no braço AC→D, 49 (4,6%) no braço AC→DH e 56 pacientes (5,2%) no braço DCarbH. A duração mediana do acompanhamento foi 2,9 anos para o braço AC→D e 3,0 anos para os braços AC→DH e DCarbH.

No tratamento neoadjuvante-adjuvante, **Herceptin®** foi avaliado em um estudo Fase III:

- O estudo MO16432 investigou um total de 10 ciclos de quimioterapia neoadjuvante [uma antraciclina e um taxano (AP+H) seguido por P+H, seguido por CMF+H] concomitantemente com terapia neoadjuvante-adjuvante com **Herceptin®**, ou quimioterapia neoadjuvante isolada seguida por tratamento adjuvante com **Herceptin®**, até a duração total de um ano de tratamento em pacientes com diagnóstico recente de câncer de mama HER2-positivo localmente avançado (estágio III) ou inflamatório.

O MO16432 é um estudo de Fase III, aberto e randomizado, de comparação de um ano de tratamento neoadjuvante e adjuvante de **Herceptin®** com observação em 231 pacientes com câncer de mama HER2-positivo localmente avançado ou inflamatório, tratados com um regime de quimioterapia neoadjuvante sequencial que incluiu doxorrubicina, paclitaxel, ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracil. A população alvo para o estudo MO16432 consistia em mulheres ≥ 18 anos que foram recentemente diagnosticadas com câncer de mama localmente avançado e que não haviam recebido qualquer tratamento anterior para uma doença invasiva. O tumor primário deveria ser T3N1 ou T4 (invasão do mamilo ou da pele, *peau d'orange*, extensão para a parede torácica ou carcinoma inflamatório); qualquer T mais N2 ou N3; ou qualquer T mais envolvimento dos nódulos supraclaviculares ipsilaterais. As pacientes precisavam ter doença HER2-positivo, definida como doença com superexpressão de HER2 por imunohistoquímica IHC 3+ e/ou amplificação de HER2 de acordo com a hibridização fluorescente *in situ* (FISH), com base na confirmação do laboratório central (entretanto, permitiu-se que as pacientes entrassem no estudo com base em um resultado IHC 3+/FISH central negativo).

Os resultados de eficácia do estudo MO16432 estão resumidos na tabela a seguir. A mediana de duração do acompanhamento no braço de **Herceptin®** foi 3,8 anos.

Tabela 6 - Resumo da análise de eficácia (estudo MO16432)

Parâmetro	**Quimioterapia + Herceptin® (n=115)**	**Quimioterapia apenas (n=116)**	***Hazard ratio* (IC 95%)**
Sobrevida livre de evento - nº de pacientes com o evento	46	59	0,65 (0,44; 0,96) p=0,0275
Resposta patológica completa total * (IC 95%)	40% (31,0; 49,6)	20,7% (13,7; 29,2)	p=0,0014

*Definido como ausência de qualquer câncer invasivo em ambos os linfonodos da mama e da axila.

Para o *endpoint* primário, sobrevida livre de evento, a adição de **Herceptin®** à quimioterapia neoadjuvante, seguida pelo tratamento adjuvante com **Herceptin®** para uma duração total de 52 semanas, resultou em redução de 35% no risco de recidiva/progressão da doença. O *hazard ratio* traduz-se em um benefício absoluto, em termos de taxa de sobrevida livre de evento de três anos, estimada em 13 pontos percentuais (65% *versus* 52%) favoráveis ao braço com **Herceptin®**.[5]

Câncer gástrico avançado

Os resultados de eficácia do estudo BO18255 estão resumidos na tabela 7. Os pacientes com adenocarcinoma localmente avançado inoperável ou metastático e/ou recorrente do estômago ou da junção gastroesofágica, HER2-positivo sem possibilidade de terapia curativa e não tratados previamente foram recrutados para o estudo. O *endpoint* primário foi a sobrevida global, a qual foi definida como o tempo a partir da data de randomização até o dia do óbito por qualquer causa. No momento da análise, um total de 349 pacientes randomizados foi a óbito: 182 pacientes (62,8%) no braço controle e 167 pacientes (56,8%) no braço tratamento. A maioria dos óbitos foi devida a eventos relacionados com o câncer subjacente.[6]

A sobrevida global foi significativamente maior no braço **Herceptin®** + capecitabina/5-FU e cisplatina comparada ao braço capecitabina/5-FU e cisplatina (p = 0,0046, teste *log-rank*). O tempo mediano da sobrevida foi de 11,1 meses com capecitabina/5-FU e cisplatina e 13,8 meses com **Herceptin®** + capecitabina/5-FU e cisplatina. O risco de óbito diminuiu em 26% [*hazard ratio* 0,74 IC 95% (0,60-0,91)] para pacientes no braço com **Herceptin®**, comparado ao braço com capecitabina/5-FU.[6]

Análises de subgrupo *post-hoc* indicam que ter como alvo tumores com níveis mais elevados da proteína HER2 (IHQ 2+/FISH+ e IHQ 3+/independentemente do *status* FISH) resulta em melhor efeito terapêutico. A mediana de sobrevida global para o grupo com alta expressão de HER2 foi de 11,8 meses *versus* 16 meses, HR 0,65 (IC 95% 0,51-0,83), e a mediana de sobrevida livre de progressão foi de 5,5 meses *versus* 7,6 meses, HR 0,64 (IC 95% 0,51-0,79) para capecitabina/5-FU e cisplatina e **Herceptin®** + capecitabina/5-FU e cisplatina, respectivamente.[6]

Em estudo de comparação de método, um alto grau de concordância (> 95%) foi observado para as técnicas SISH e FISH para a detecção da amplificação do gene HER2 em pacientes com câncer gástrico.[7]

Tabela 7 -Resumo de eficácia (estudo BO18255)

Parâmetro	FP N = 290	FP+H N = 294	HR (IC 95%)	Valor-p
Sobrevida global, mediana em meses	11,1	13,8	0,74 (0,60 – 0,91)	0,0046
Sobrevida livre de progressão, mediana em meses	5,5	6,7	0,71 (0,59 – 0,85)	0,0002
Tempo para progressão da doença, mediana em meses	5,6	7,1	0,70 (0,58 – 0,85)	0,0003
Taxa de resposta global, %	34,5%	47,3%	1,70[a] (1,22 – 2,38)	0,0017
Duração da resposta, mediana em meses	4,8	6,9	0,54 (0,40 – 0,73)	< 0,0001

FP: fluoropirimidina/cisplatina

FP+H: fluoropirimidina/cisplatina + **Herceptin®**

[a] Risco relativo

Referências bibliográficas

[1] Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational Study of the Efficacy and Safety of Humanized Anti-HER2 Monoclonal Antibody in Women Who Have HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer That Has Progressed After Chemotherapy for Metastatic Disease. Journal of Clinical Oncology; 17 (9):2639-2648, 1999.

[2] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Hak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresss HER2. The New England Journal of Medicine; 344 (11): 783, 2001.

[3] Marty M, Cognetti F, Maraninchi D,et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer Administered as First-Line Treatment: Results of a Randomized Phase II Trial by the M77001 Study Group. Journal of Clinical Oncology; 23(19): 1, 2005.

[4] Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. The New England Journal of Medicine; 353 (16): 1659, 2005.

[5] Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, Vazquez F, Byakhow M, Lichinitser M, Climent MA, Ciruelos B, Mansutti M, Bozhok A, Baronio R, Feyereislova A, Barton C, Valagussa P, Baselga J: Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet 2010, 375:377-384.

[6] Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al; for the ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2010;376:687-697.

[7] Method Comparison Study of CONFIRM anti-HER2/neu(4B5) Primary Antibody and INFORM HER2 DNA Probe VS Hercep Test and HER2 FISH PharmDx on human gastric cancer. Dated: 27th July 2009.

[8] Update Clinical Study Report BO16348 (HERA): A randomized three-arm, multicenter comparison of 1 year and 2 years of Herceptin versus no Herceptin in women with HER2-positive primary breast cancer who have completed adjuvant chemotherapy. Report No. 1044055. March 2013

9 Joint Analysis (B-31 & N9831) Clinical Study Report 2013.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica
Mecanismo de ação

O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que atinge seletivamente o domínio extracelular da proteína do receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2).

O anticorpo é um isótopo da IgG_1 que contém regiões de estrutura humana e regiões que determinam a complementaridade, provenientes de um anticorpo murino anti-p185 HER2 que se liga ao HER2 humano.

O proto-oncogene HER2 ou c-erbB2 codifica uma proteína transmembrana de 185 kDa, semelhante ao receptor, que está estruturalmente relacionada ao receptor do fator de crescimento epidérmico. A superexpressão do HER2 é observada em 15% a 20% dos cânceres de mama primários. A taxa geral de positividade para HER2 em cânceres gástricos avançados observada durante a triagem do estudo BO18255 é 15% para IHC3+ e IHC2+/FISH+ ou 22,1% quando utilizou-se definição mais abrangente de IHC3+ ou FISH+. Uma consequência da amplificação do gene HER2 é o aumento da

expressão da proteína HER2 na superfície dessas células tumorais, resultando em uma proteína HER2 constitutivamente ativada.

Os estudos indicam que pacientes com câncer de mama com amplificação ou superexpressão do HER2 apresentam menor sobrevida livre de doença, comparados a pacientes que não apresentam amplificação ou superexpressão do HER2.

Foi demonstrado, tanto nos estudos *in vitro* quanto em animais, que o trastuzumabe inibe a proliferação das células tumorais humanas com superexpressão HER2. *In vitro*, demonstrou-se que a citotoxicidade mediada pela célula anticorpo dependente (ADCC), provocada pelo trastuzumabe, é exercida preferencialmente nas células cancerígenas com superexpressão do HER2 em relação às células cancerígenas sem superexpressão do HER2.

Farmacocinética

A farmacocinética de trastuzumabe foi avaliada em uma análise de modelo de farmacocinética populacional que utilizou um *pool* de dados de 1582 pessoas de 18 estudos clínicos de fase I, II e III que estavam recebendo **Herceptin® IV**. Um modelo de dois compartimentos com eliminação paralela linear e não paralela a partir do compartimento central descreveu o perfil da concentração de trastuzumabe ao longo do tempo. Por causa da eliminação não linear, a depuração total aumentou a medida que a concentração diminuiu. A depuração linear foi 0,127 L/dia para o câncer de mama (metastático/inicial) e 0,176 L/dia para câncer gástrico avançado. Os valores do parâmetro de eliminação não linear foram 8,81 mg/dia para a máxima taxa de eliminação ($V_{máx}$) e 8,92 mg/L para a constante de Michaelis-Menten (Km). O volume do compartimento central foi 2,62 L para pacientes com câncer de mama e 3,63 L para pacientes com câncer gástrico avançado.

Os valores das exposições de farmacocinética populacional previstos (com percentis 5º – 95º) e do parâmetro farmacocinético em concentrações clinicamente relevantes ($C_{máx}$ e $C_{mín}$) para câncer de mama e câncer gástrico avançado tratados com os regimes semanal ou a cada três semanas estão descritos nas tabelas a seguir.

Tabela 8 - Valores de exposição farmacocinética populacional prevista no Ciclo 1 (com percentis 5º – 95º) para regimes IV em câncer de mama e câncer gástrico avançado

Regime	Tipo de tumor primário	N	$C_{mín}$ (µg/mL)	$C_{máx}$ (µg/mL)	ASC (µg.dia/mL)
8mg/kg + 6mg/kg a cada três semanas	Câncer de mama inicial / metastático	1.195	29,4 (5,8 – 59,5)	178 (117 – 291)	1.37.3 (736 – 2245)
	Câncer gástrico avançado	274	23,1 (6,1 – 50,3)	132 (84,2 – 225)	1.109 (588 – 1.938)
4mg/kg + 2mg/kg a cada semana	Câncer de mama inicial / metastático	1.195	37,7 (12,3 – 70,9)	88,3 (58 – 144)	1.066 (586 – 1.754)

Tabela 9 - Valores de exposição farmacocinética populacional prevista no estado de equilíbrio (com percentis 5º – 95º) para regimes de dosagem com Herceptin® IV em câncer de mama e câncer gástrico avançado

Regime	Tipo de tumor primário	N	Cmín,ss (µg/mL)	Cmáx,ss (µg/mL)	ASCss (µg.dia/mL)	Tempo para o estado de equilíbrio (semanas)	Taxa de depuração total no estado de equilíbrio (L/dia)
8mg/kg + 6mg/kg a	Câncer de mama inicial / metastático	1.195	47,4 (5 – 115)	179 (107 – 309)	1.794 (673 – 3.618)	12	0,173 – 0,283

cada três semanas	Câncer gástrico avançado	274	32,9 (6,1 – 88,9)	131 (72,5 – 251)	1.338 (557 – 2.875)	9	0,189 – 0,337
4mg/kg + 2mg/kg a cada semana	Câncer de mama inicial / metastático	1.195	66,1 (14,9 – 142)	109 (51,0 – 209)	1.765 (647 – 3.578)	12	0,201 – 0,244

***Washout* de trastuzumabe**
O tempo de *washout* de trastuzumabe foi avaliado após a administração de **Herceptin®** usando modelos farmacocinéticos populacionais. Os resultados dessas simulações indicam que pelo menos 95% dos pacientes alcançarão concentrações séricas de trastuzumabe < 1 µg/mL (aproximadamente 3% de $C_{min,ss}$ da população prevista ou em torno de 97% de *washout*) por 7 meses após a última dose.

Segurança não clínica
Carcinogenicidade
Não foram realizados estudos de carcinogenicidade para estabelecer o potencial carcinogênico de **Herceptin®**.

Diminuição da fertilidade
Os estudos de reprodução foram realizados em macacas *Cynomolgus* com doses de até 25 vezes a dose semanal humana de manutenção de 2 mg/kg de **Herceptin®** IV, e não revelaram evidência de diminuição da fertilidade.

Toxicidade reprodutiva
Os estudos de reprodução foram realizados em macacas *Cynomolgus* com doses de até 25 vezes a dose semanal humana de manutenção de 2 mg/kg de **Herceptin®** IV e não revelaram evidência de danos ao feto. No entanto, em relação à avaliação do risco de toxicidade reprodutiva em humanos, é importante considerar o significado do receptor HER2 dos roedores no desenvolvimento embrionário e na morte de embriões de ratos mutantes que não têm esse receptor. Foi observada transferência placentária de trastuzumabe durante o período de desenvolvimento fetal precoce (dias 20-50 de gestação) e tardio (dias 120-150 de gestação).

Lactação
Um estudo realizado em macacas *Cynomolgus* entre os dias 120 e 150 de gestação, com doses 25 vezes a dose semanal humana de manutenção de **Herceptin®** IV, de 2 mg/kg, demonstrou que trastuzumabe é secretado no leite após o parto. A exposição de trastuzumabe no útero e a presença de trastuzumabe no soro de macacos recém-nascidos não foi associada com qualquer efeito adverso no seu crescimento ou desenvolvimento desde seu nascimento até 1 mês de idade.

Farmacocinética em populações especiais
Não foram realizados estudos farmacocinéticos detalhados na população geriátrica ou em populações de pacientes com insuficiência renal ou hepática.

População geriátrica
Foi demonstrado que a idade não tem efeito sobre a disponibilidade do trastuzumabe (vide item "Advertências e Precauções").

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

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

Reações relacionadas à infusão (RRI)

Sabe-se que reações relacionadas à infusão ocorrem com a administração de **Herceptin®** (vide item "Reações adversas").

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

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

Reações graves relacionadas à infusão de **Herceptin®**, que incluem dispneia, hipotensão, sibilância, broncoespasmo, taquicardia, redução na saturação de oxigênio e dificuldade respiratória, taquiarritmia supraventricular e urticária foram relatadas (vide item "Reações adversas"). O paciente deve ser monitorado em relação às reações relacionadas à infusão. A interrupção da infusão intravenosa pode ajudar no controle desses sintomas e a mesma poderá ser reinstituída assim que os sintomas forem controlados. Esses sintomas podem ser tratados com analgésico/antipirético, tais como a meperidina ou paracetamol, ou ainda com anti-histamínico, como a difenidramina. Reações graves têm sido tratadas, com sucesso, com terapias de suporte, tais como oxigenoterapia, beta-agonista e corticoides. Em casos raros, essas reações podem apresentar evolução fatal. Pacientes que apresentam dispneia de repouso decorrente de complicações de doença maligna avançada ou comorbidade podem ter risco aumentado para reação infusional fatal. Portanto, esses pacientes não devem ser tratados com **Herceptin®**.

Reações pulmonares

Eventos adversos pulmonares graves com o uso de **Herceptin®** foram relatados após sua comercialização. Esses eventos ocasionalmente resultaram em óbito e podem ocorrer como parte da reação relacionada à infusão ou serem de início tardio. Além disso, foram relatados casos de doença pulmonar intersticial, incluindo infiltrado pulmonar, síndrome do desconforto respiratório agudo, pneumonia, pneumonite, derrame pleural, dificuldade respiratória, edema pulmonar agudo e insuficiência respiratória.

Fatores de risco associados com a doença pulmonar intersticial incluem tratamento prévio ou concomitante com outras terapias antineoplásicas conhecidas por serem associadas a essa condição, como taxanos, gencitabina, vinorelbina e radioterapia. Pacientes com dispneia de repouso decorrente de complicações de doença maligna avançada ou comorbidade podem ter risco aumentado para reações pulmonares. Dessa forma, esses pacientes não devem ser tratados com **Herceptin®**.

Disfunção cardíaca

Considerações gerais

Pacientes tratados com **Herceptin®** apresentam maior risco de desenvolver insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (*New York Heart Association* [NYHA] Classe II-IV) ou disfunção cardíaca assintomática. Esses eventos foram observados em pacientes que receberam **Herceptin®** em monoterapia ou em combinação com taxano após regimes quimioterápicos com antraciclina (doxorrubicina ou epirrubicina). A insuficiência cardíaca pode ser de moderada a grave, e já houve casos de óbito (vide item "Reações adversas"). Além disso, deve-se ter cautela com pacientes em tratamento que apresentam risco cardíaco aumentado (por exemplo, hipertensão, doença arterial coronariana documentada, insuficiência cardíaca congestiva, disfunção diastólica e idade mais avançada).

Simulações de modelos farmacocinéticos populacionais indicam que o trastuzumabe pode persistir na circulação por até 7 meses após a interrupção do tratamento com **Herceptin®** (vide item "Farmacocinética"). Pacientes que utilizam antraciclina após a interrupção do tratamento com **Herceptin®** também podem apresentar maior risco de disfunção cardíaca.

Se possível, o médico deve evitar o tratamento com antraciclina por até 7 meses após a interrupção do tratamento com **Herceptin®**. Se as antraciclinas forem utilizadas, a função cardíaca do paciente deve ser monitorada cuidadosamente.

Candidatos para o tratamento com **Herceptin®**, especialmente aqueles com exposição anterior à antraciclina, devem ser submetidos a uma avaliação cardíaca de base, incluindo histórico e exames físicos, a eletrocardiograma e ecocardiograma ou cintilografia ventricular (MUGA). O monitoramento pode ajudar a identificar os pacientes que podem desenvolver disfunção cardíaca, incluindo sinais e sintomas de ICC. Avaliações cardíacas, como as realizadas inicialmente, devem ser repetidas a cada 3 meses durante o tratamento e a cada 6 meses após a descontinuação do tratamento até 24 meses a partir da última administração de **Herceptin®**.

Se a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) percentual cair dez pontos em relação ao exame basal e abaixo de 50%, **Herceptin®** deve ser suspenso, e uma nova avaliação de FEVE deve ser realizada dentro de, aproximadamente, três semanas. Se a FEVE não melhorar, ou diminuir ainda mais, ou se desenvolver uma ICC clinicamente significativa, a descontinuação de **Herceptin®** deve ser fortemente considerada, a não ser que os benefícios para o paciente sejam considerados superiores aos riscos.

Os pacientes que desenvolvem disfunção cardíaca assintomática devem ser submetidos a monitoramento mais frequentemente (por exemplo, a cada seis a oito semanas). Se os pacientes continuarem com diminuição da função ventricular esquerda, mas permanecerem assintomáticos, o médico deve considerar a interrupção da terapia, a menos que julgue que os benefícios ao paciente superam os riscos.

A segurança da manutenção ou reintrodução de **Herceptin®** em pacientes que apresentam disfunção cardíaca não foram estudadas prospectivamente. Se insuficiência cardíaca sintomática for desenvolvida durante o tratamento com **Herceptin®**, deve ser tratada de acordo com a terapia padrão para tal. Em estudos clínicos pivotais, a maioria dos pacientes que desenvolveram insuficiência cardíaca ou disfunção cardíaca assintomática melhorou com a terapia padrão para insuficiência cardíaca, a qual consiste em um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou um bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) e um betabloqueador. A maioria dos pacientes com sintomas cardíacos e com evidências de benefícios clínicos com o tratamento com **Herceptin®** continuou o tratamento com **Herceptin®** sem apresentar nenhum evento clínico cardíaco adicional.

Câncer de mama metastático

Herceptin® e antraciclinas não devem ser administrados concomitantemente para o tratamento do câncer de mama metastático.

Câncer de mama inicial

Para pacientes com câncer de mama inicial, avaliações cardíacas, como as realizadas inicialmente, devem ser repetidas a cada 3 meses durante o tratamento e a cada 6 meses após a descontinuação do tratamento, até 24 meses a partir da última administração de **Herceptin®**. Para pacientes que utilizam quimioterapia com antraciclina, recomenda-se um monitoramento adicional que deve ser feito anualmente por até 5 anos a partir da última administração de **Herceptin®** ou mais, caso seja observada uma diminuição contínua da FEVE.

Pacientes com histórico de infarto do miocárdio, angina *pectoris* com necessidade de medicação, histórico ou presença de insuficiência cardíaca congestiva (NYHA Classe II-IV), outra cardiomiopatia, arritmia cardíaca com necessidade de medicação, valvulopatia clinicamente significativa, hipertensão mal controlada (hipertensão controlada com medicamentos elegíveis como padrão) e efusão pericárdica hemodinamicamente efetiva foram excluídos dos estudos clínicos para câncer de mama em adjuvância com **Herceptin®**.

Tratamento adjuvante

Herceptin® e antraciclinas não devem ser administrados concomitantemente para o tratamento adjuvante.

Foi observado em pacientes com câncer de mama inicial, aumento na incidência de eventos cardíacos sintomáticos e assintomáticos, quando **Herceptin®** foi administrado após quimioterapia com antraciclina quando comparados com aqueles que receberam tratamento sem antraciclina à base de docetaxel e carboplatina. A incidência foi mais notável quando **Herceptin®** foi administrado concomitantemente com taxanos do que quando administrados sequencialmente a eles. Independentemente do regime de tratamento utilizado, a maioria dos eventos cardíacos sintomáticos ocorreu dentro dos primeiros 18 meses.

Fatores de risco para eventos cardíacos identificados em quatro grandes estudos em adjuvância incluem idade avançada (> 50 anos), baixo nível basal e diminuição da FEVE (< 55%), FEVE baixa antes ou após o início do tratamento com paclitaxel, tratamento com **Herceptin®** e uso prévio ou concomitante com medicamentos anti-hipertensivos. O risco de disfunção cardíaca em pacientes que receberam **Herceptin®** após a conclusão da quimioterapia adjuvante foi associado com alta dose cumulativa de antraciclina administrada antes de iniciar o tratamento com **Herceptin®** e com o alto índice de massa corpórea (IMC > 25 kg/m^2).

Tratamento neoadjuvante-adjuvante

Em pacientes com câncer de mama inicial elegíveis para o tratamento neoadjuvante-adjuvante, a terapia com **Herceptin®** concomitantemente com antraciclinas deve ser usada com cautela e somente em pacientes que nunca receberam quimioterapia. As doses máximas cumulativas dos regimes de baixa dose de antraciclina não devem exceder 180 mg/m^2 (doxorrubicina) ou 360 mg/m^2 (epirrubicina).

Se os pacientes forem tratados concomitantemente com baixa dose de antraciclinas e **Herceptin®** na neoadjuvância, a função cardíaca deve ser monitorada cuidadosamente e nenhuma quimioterapia citotóxica adicional deve ser administrada após cirurgia.

A experiência clínica na neoadjuvância-adjuvância é limitada em pacientes com mais de 65 anos de idade.

Álcool benzílico

O álcool benzílico, usado como conservante na água bacteriostática para injeção dos frascos-ampola multidoses de **Herceptin®** 440 mg, foi associado com toxicidade em neonatos e crianças com idade inferior a 3 anos. Ao administrar **Herceptin®** a um paciente com hipersensibilidade conhecida ao álcool benzílico, **Herceptin®** deve ser reconstituído com água para injeção, e somente uma dose por frasco-ampola de **Herceptin®** deve ser usada. Eventuais sobras devem ser desprezadas.

Este medicamento contém álcool benzílico, que pode ser tóxico, principalmente para recém-nascidos e crianças de até 3 anos.

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

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 em mulheres grávidas que receberam **Herceptin®**, alguns associados à hipoplasia pulmonar fatal do 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 (vide item "Farmacocinética"). 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. Os estudos de reprodução em animais não revelaram evidências de comprometimento na fertilidade ou riscos não aqui relatados para o feto (vide item "Toxicidade reprodutiva").

Lactação
Informe ao seu médico se estiver amamentando.

Não se sabe se o trastuzumabe é excretado no leite humano. Como a imunoglobulina G (IgG) humana é secretada no leite humano e o potencial de danos para os lactentes é desconhecido, a lactação deve ser evitada durante a terapia com **Herceptin®**.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

– Uso geriátrico, pediátrico e em outros grupos de risco

Uso geriátrico

Não foram realizados estudos específicos de farmacocinética na população geriátrica. Os dados existentes sugerem que a disponibilidade de **Herceptin®** não se altera com a idade (vide item "Farmacocinética em populações especiais"). Nos estudos clínicos, pacientes com 65 anos de idade ou mais não receberam doses reduzidas de **Herceptin®**.

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

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

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

– 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 "Reações Adversas").
Pacientes que apresentam sintomas relacionados com a infusão, vide item "Advertências e Precauções", devem ser orientados a não dirigir veículos ou operar máquinas até que os sintomas sejam resolvidos por completo.

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

Até o momento, não há informações de que **Herceptin®** (trastuzumabe) possa causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Não foram realizados estudos formais sobre interações medicamentosas com **Herceptin®** em humanos.

Não foram observadas interações clinicamente significativas entre **Herceptin®** e a medicação utilizada concomitantemente nos estudos clínicos (vide item "Farmacocinética").

Em estudos os quais **Herceptin®** foi administrado em combinação com docetaxel, carboplatina ou anastrozol, a farmacocinética desses medicamentos não foi alterada, como também a farmacocinética de trastuzumabe não foi alterada.

As concentrações de paclitaxel e doxorrubicina (e os seus principais metabólitos 6-α hidroxipaclitaxel, POH, e doxorrubicinol, DOL) não foram alteradas na presença de trastuzumabe.

No entanto, o trastuzumabe pode aumentar a exposição global de um metabólito da doxorrubicina (7-desoxi-13 di-hidro-doxorrubicinona, D7D). A bioatividade do D7D e o impacto clínico do aumento desse metabólito não são claros. Não foram observadas alterações nas concentrações de trastuzumabe na presença de paclitaxel e doxorrubicina.

Os resultados de um sub-estudo de interação medicamentosa que avaliou a farmacocinética da capecitabina e da cisplatina quando utilizadas com ou sem trastuzumabe sugerem que a exposição aos metabólitos bioativos da capecitabina (por exemplo, 5-FU) não foi afetada pela utilização concomitante da cisplatina ou pela utilização concomitante da cisplatina mais trastuzumabe. No entanto, a capecitabina por si mesma demonstrou concentrações mais elevadas e uma meia-vida maior quando associada ao trastuzumabe. Os dados também sugerem que a farmacocinética da cisplatina não foi afetada pela utilização concomitante da capecitabina ou pela utilização concomitante da capecitabina mais trastuzumabe.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Antes de aberto, **Herceptin®** deve ser conservado sob refrigeração (entre 2 e 8 ºC).

Cuidados de conservação da solução reconstituída
A solução reconstituída com a água bacteriostática para injeção fornecida para **Herceptin®** 440 mg é estável durante 28 dias, quando conservada sob refrigeração entre 2 e 8 ºC. A solução reconstituída contém conservante, por isso, ela pode ser destinada para uso múltiplo. Qualquer quantidade de solução reconstituída remanescente deve ser descartada após 28 dias.

Se for utilizada água estéril para injeção para reconstituir o conteúdo do frasco-ampola de 440 mg, a solução é estável por apenas 24 horas e, depois disso, deve ser descartada.

A solução reconstituída não deve ser congelada.

Cuidados de conservação da solução para infusão com o produto reconstituído
A solução para infusão (solução para infusão de cloreto de sódio a 0,9%) com o produto reconstituído é física e quimicamente estável durante **24 horas (não conservar em temperaturas acima de 30 °C)**.

Do ponto de vista microbiológico, a solução para infusão de **Herceptin®** deve ser aplicada imediatamente. Se isso não ocorrer, o tempo e as condições de armazenamento em uso são de responsabilidade do usuário e, normalmente, não devem ultrapassar 24 horas em temperatura entre 2 e 8 ºC.

Prazo de validade
Este medicamento possui prazo de validade de 48 meses a partir da data de fabricação.

Após preparo, este medicamento deve ser utilizado conforme as instruções dos cuidados de conservação da solução reconstituída e da solução para infusão com o produto reconstituído.

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 opalescente.

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.

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 em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

Os seguintes pontos devem ser atendidos rigorosamente em relação ao uso e descarte de seringas e outros materiais médicos perfurocortantes:
- Agulhas e seringas não devem ser reutilizadas.
- Descartar todas as agulhas e seringas utilizadas em recipiente para descarte de material perfurocortante (recipiente descartável à prova de perfuração).

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

É obrigatório avaliar o *status* HER2 antes de iniciar a terapia com **Herceptin®**.

Herceptin® deve ser administrado por um profissional de saúde qualificado.
É importante conferir a bula e rotulagem do produto para assegurar que o medicamento a ser administrado está consistente com o que foi prescrito para o paciente.
Devem ser usadas técnicas assépticas apropriadas.

Para evitar erros na medicação, é importante verificar os rótulos do frasco-ampola para garantir que a droga que está sendo preparada e administrada é **Herceptin®** (trastuzumabe) e não outras medicações que contenham trastuzumabe (como trastuzumabe entansina ou trastuzumabe deruxtecana).

Modo de usar
Herceptin® não deve ser administrado pela via subcutânea.
Este medicamento é de uso hospitalar e, depois de reconstituído, deve ser diluído com soro fisiológico para infusão intravenosa antes de ser administrado. Não administrar rapidamente como injeção intravenosa ou em *bolus.*

Reconstituição

Herceptin® deve ser cuidadosamente manuseado durante a reconstituição. A formação de espuma excessiva durante a reconstituição ou a agitação da solução de **Herceptin®** reconstituído pode resultar em problemas com a quantidade da solução de **Herceptin®** que pode ser retirada do frasco-ampola.

– Instruções de reconstituição
A reconstituição de **Herceptin®** é realizada com água bacteriostática para injeção fornecida, que contém álcool benzílico 1,1%. Isso resulta em uma solução de, aproximadamente, 20,6 mL (volume do diluente adicionado ao pó liofilizado) para uso múltiplo, que contém, aproximadamente, 21 mg/mL de trastuzumabe (440 mg / 20,6 mL), com pH de aproximadamente 6,0. O uso de outros solventes para a reconstituição deve ser evitado.

1) Usando seringa estéril, injete lentamente 20 mL da água bacteriostática para injeção no frasco-ampola que contém o pó liofilizado de **Herceptin®**, direcionando a corrente para a parte liofilizada.

2) Faça movimentos circulares suaves com o frasco-ampola para auxiliar a reconstituição. NÃO AGITE!

A leve formação de espuma do produto durante a reconstituição não é rara. Deixe o frasco-ampola ficar repousando por aproximadamente cinco minutos. **Herceptin®** reconstituído resulta em uma solução incolor a amarela pálida, podendo se apresentar clara a levemente opalescente, e deve ser essencialmente livre de partículas visíveis.

Diluição da solução reconstituída
Determine o volume necessário da solução

- Baseado em uma dose de ataque de 4 mg de trastuzumabe/kg de peso corpóreo ou em uma dose semanal subsequente de 2 mg de trastuzumabe/kg de peso corpóreo:

Volume (mL) = **Peso corpóreo** (kg) x **dose** (**4** mg/kg de ataque ou **2** mg/kg de manutenção)

21 (mg/mL, concentração da solução reconstituída)

- Baseado em uma dose de ataque de 8 mg de trastuzumabe/kg de peso corpóreo ou uma dose subsequente, a cada três semanas, de 6 mg de trastuzumabe/kg de peso corpóreo.

Volume (mL) = **Peso corpóreo** (kg) x **dose** (**8** mg/kg de ataque ou **6** mg/kg de manutenção)

21 (mg/mL, concentração da solução reconstituída)

A quantidade apropriada da solução deve ser retirada do frasco-ampola utilizando seringa e agulha estéreis, e adicionada a uma bolsa de infusão com 250 mL de cloreto de sódio 0,9%. Dispositivos de transferência de sistema fechado (*closed system transfer devices* - CSTD) não são recomendados para a preparação de **Herceptin®**, uma vez que existem evidências insuficientes sobre a compatibilidade desses dispositivos com o produto. Não deve ser usada solução de dextrose (5%) (vide item "Incompatibilidades"). A bolsa deve ser invertida suavemente para misturar a solução e evitar a formação de espuma. Deve-se ter cuidado para garantir a esterilidade das soluções preparadas. Uma vez que o medicamento não contém nenhum conservante antimicrobiano ou agentes bacteriostáticos, devem ser observadas técnicas assépticas.Os medicamentos de infusão parenteral devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas e alterações da cor antes da administração. Uma vez preparada, a solução para infusão deve ser administrada imediatamente (vide item "Cuidados de armazenamento do medicamento").

Posologia

Câncer de mama
Uso semanal
As seguintes doses iniciais (de ataque) e de manutenção são recomendadas em monoterapia e em combinação com paclitaxel ou docetaxel.

Dose de ataque: a dose de ataque inicial recomendada é de 4 mg/kg de peso corpóreo. **Herceptin®** deve ser administrado como infusão intravenosa durante 90 minutos.

Doses subsequentes: a dose semanal recomendada de **Herceptin®** é de 2 mg/kg de peso corpóreo. Caso a dose anterior tenha sido bem tolerada, a dose pode ser administrada em uma infusão de 30 minutos.

Uso a cada três semanas
A dose inicial de ataque 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. Caso a dose anterior tenha sido bem tolerada, a duração da infusão pode ser reduzida para 30 minutos.

Administração em associação com paclitaxel ou docetaxel

Nos estudos clínicos pivotais (H0648g, M77001), o paclitaxel ou o docetaxel foi administrado no dia seguinte à primeira administração de **Herceptin®** e imediatamente após as doses subsequentes de **Herceptin®** se a dose anterior de **Herceptin®** foi bem tolerada.

Câncer gástrico
Uso a cada três semanas
A dose inicial de ataque 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. Caso a dose anterior tenha sido bem tolerada, a duração da infusão pode ser reduzida para 30 minutos.

Incompatibilidades
Não foram constatadas incompatibilidades entre **Herceptin®** e a bolsa de cloreto de polivinila, polietileno ou polipropileno.

Não deve ser usada solução de dextrose (5%), visto que ela causa agregação da proteína.

Herceptin® não deve ser misturado ou diluído com outros fármacos.

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.

Doses não recebidas
Se o paciente deixar de receber uma dose de **Herceptin® IV** no prazo de uma semana ou menos, a dose de manutenção habitual de **Herceptin®** (regime semanal: 2 mg/kg; regime a cada três semanas: 6 mg/kg) deve ser administrada o mais rápido possível. Não esperar até o próximo ciclo programado. Doses de manutenção subsequentes de **Herceptin® IV** devem ser administradas 7 dias ou 21 dias mais tarde, conforme regime semanal ou regime a cada três semanas, respectivamente.
Se o paciente deixar de receber uma dose de **Herceptin® IV** durante um prazo superior a uma semana, uma nova dose de ataque (reataque) de **Herceptin® IV** deve ser administrada o mais brevemente possível durante, aproximadamente, 90 minutos (regime semanal: 4 mg/kg; regime a cada três semanas: 8 mg/kg). Doses de manutenção subsequentes de **Herceptin® IV** (regime semanal: 2 mg/kg; regime a cada três semanas: 6 mg/kg, respectivamente) devem ser 7 dias ou 21 dias mais tarde, conforme regime semanal ou regime a cada três semanas, respectivamente.

Modificação da dose
Se os pacientes desenvolverem reações relacionadas à infusão (RRI), a taxa de infusão de **Herceptin®** pode ser reduzida ou interrompida (vide item "Advertências e Precauções).
Não foram realizadas reduções na dose de **Herceptin®** durante os estudos clínicos. Os pacientes podem continuar a terapia com **Herceptin®** durante os períodos de mielossupressão reversível induzida pela quimioterapia, mas devem ser monitorados cuidadosamente, durante esse período, quanto a complicações decorrentes da neutropenia. Devem ser seguidas instruções específicas para reduzir ou manter a dose da quimioterapia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A Tabela 10 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 pivotais. Todos os termos incluídos são baseados na maior porcentagem observada nos estudos clínicos pivotais.

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 (≥ 1/10), comum (≥ 1/100 a < 1/10), incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100), rara (≥ 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 10 - 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
	Influenza	Comum
	Faringite	Comum
	Sinusite	Comum
	Rinite	Comum
	Infecção do trato respiratório superior	Comum
	Infecção do trato urinário	Comum
	Sepse neutropênica	Comum
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Anemia	Muito comum
	Trombocitopenia	Muito comum
	Neutropenia febril	Muito comum
	Redução da contagem de células brancas sanguíneas / leucopenia	Muito comum
	Neutropenia	Muito comum
Distúrbios do sistema imune	Hipersensibilidade	Comum
	Choque anafilático	Rara
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
	Cefaleia	Muito comum
	Parestesia	Muito comum
	Hipoestesia	Muito comum
	Disgeusia	Muito comum
	Hipertonia	Comum
	Neuropatia periférica	Comum
	Sonolência	Comum
Distúrbios oculares	Lacrimejamento (aumento)	Muito comum
	Conjuntivite	Muito comum
Distúrbios do ouvido e do labirinto	Surdez	Incomum

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
Distúrbios cardíacos	Diminuição da fração de ejeção	Muito comum
	[+]Insuficiência cardíaca (congestiva)	Comum
	Cardiomiopatia	Comum
	[+1] Taquiarritmia supraventricular	Comum
	[1]Palpitação	Comum
	Efusão pericárdica	Incomum
Distúrbios vasculares	Linfedema	Muito comum
	Fogachos	Muito comum
	[+1] Hipotensão	Comum
	Hipertensão	Comum
	Vasodilatação	Comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	[+]Dispneia	Muito comum
	Epistaxe	Muito comum
	Dor orofaríngea	Muito comum
	Tosse	Muito comum
	Rinorreia	Muito comum
	Asma	Comum
	Distúrbio pulmonar	Comum
	[+]Efusão pleural	Comum
	Pneumonia	Comum
	Pneumonite	Incomum
	Chiado	Incomum
Distúrbios gastrintestinais	Diarreia	Muito comum
	Vômito	Muito comum
	Náusea	Muito comum
	Dor abdominal	Muito comum
	Dispepsia	Muito comum
	Constipação	Muito comum
	Estomatite	Muito comum
Distúrbios hepatobiliares	Dano hepatocelular	Comum
	Icterícia	Rara
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	Eritema	Muito comum
	Rash	Muito comum
	Alopecia	Muito comum
	Síndrome da eritrodisestesia palmoplantar	Muito comum
	Distúrbio ungueal	Muito comum

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
	Acne	Comum
	Dermatite	Comum
	Pele seca	Comum
	Hiperidrose	Comum
	Rash maculopapular	Comum
	Prurido	Comum
	Onicoclasia	Comum
	Urticária	Incomum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Artralgia	Muito comum
	Mialgia	Muito comum
	Artrite	Comum
	Dor nas costas	Comum
	Dor óssea	Comum
	Espasmos musculares	Comum
	Dor no pescoço	Comum
	Dor nas extremidades	Comum
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Astenia	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
	Pirexia	Muito comum
	Edema periférico	Muito comum
	Inflamação da mucosa	Muito comum
	Edema	Comum
	Indisposição	Comum
Danos, intoxicação e complicações de procedimentos	Toxicidade ungueal	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 (BO22227), 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 concomitante à 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 outra quimioterapia). Reações graves (grau 3 ou maior) variaram 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 **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 dispneia, ortopneia, exacerbação da tosse, edema pulmonar, galope S_3 ou redução na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, foram observados em pacientes tratados com **Herceptin®** (vide item "Advertências e Precauções").

Câncer de mama metastático
Dependendo dos critérios utilizados para definir a insuficiência cardíaca, a incidência de sintomas nos estudos clínicos pivotais 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 pivotais 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 (doxorrubicina 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 eventos relacionados a FEVE foram 1,0%, 2,3% e 1,1%, respectivamente, nos braços de tratamento com AC → D (doxorrubicina mais ciclofosfamida seguidos por docetaxel), AC → DH (doxorrubicina 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 eventos relacionados a 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 uma 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 ≥ 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 (doxorrubicina 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 ≥ 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% tento 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 doxorrubicina (dose cumulativa de 180 mg/m^2). 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 epirrubicina (dose cumulativa de 300 mg/m^2); 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
No estudo BO18255, no recrutamento, a mediana da FEVE foi de 64% (entre 48% - 90%) no braço fluoropirimidina/cisplatina (FP) e 65% (entre 50% - 86%) no braço **Herceptin®** + fluoropirimidina/cisplatina (H+FP). A maioria das reduções na FEVE observadas no estudo BO18255 foi assintomática, com exceção de um paciente no braço contendo **Herceptin®**, cuja queda da FEVE coincidiu com insuficiência cardíaca.

Tabela 11 - Resumo de alteração da FEVE na condição basal (estudo BO18255)

Redução na FEVE: menor valor pós-recrutamento	**fluoropirimidina / cisplatina (N = 290) (% de pacientes em cada braço de tratamento)**	**trastuzumabe / fluoropirimidina / cisplatina (N = 294) (% de pacientes em cada braço de tratamento)**
* Redução ≥ 10% da FEVE para um valor < 50%	1,1%	4,6%

Valor absoluto < 50%	1,1%	5,9%
* Redução ≥ 10% da FEVE para um valor ≥ 50%	11,8%	16,5%

* Só estão incluídos pacientes cujo método de avaliação na visita é o mesmo das avaliações iniciais (FP, n = 187 e H+FP, n = 237).

Tabela 12 - Eventos cardíacos (estudo BO18255)

	fluoropirimidina / cisplatina (N = 290) (% de pacientes em cada braço de tratamento)	**trastuzumabe / fluoropirimidina / cisplatina (N = 294) (% de pacientes em cada braço de tratamento)**
Total de eventos cardíacos	6%	6%
≥ Grau 3 NCI-CTCAE V3.0	3%*	1%**

*9 pacientes sofreram 9 eventos
**4 pacientes sofreram 5 eventos

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

Toxicidade hematológica
Câncer de mama
A toxicidade hematológica é infrequente após a administração de **Herceptin®** IV como monoterapia nos pacientes em tratamento da doença metastática, ocorrendo leucopenia grau 3, segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS), trombocitopenia e anemia em < 1% dos pacientes. Não foram observadas toxicidades grau 4, segundo os critérios da OMS.

Houve aumento na toxicidade hematológica graus 3 e 4, segundo os critérios da OMS, em pacientes tratados com a combinação de **Herceptin®** com paclitaxel comparados com pacientes que receberam paclitaxel isoladamente (34% *versus* 21%).

A toxicidade hematológica foi também aumentada em pacientes que receberam **Herceptin®** e docetaxel, em comparação com docetaxel isoladamente (32% *versus* 22% de neutropenia grau 3 / 4 de acordo com os critérios NCI-CTC). A incidência de neutropenia febril/septicemia neutropênica também foi aumentada em pacientes tratados com **Herceptin®** e docetaxel (23% *versus* 17% para pacientes tratados com docetaxel isoladamente).

Usando o critério NCI-CTC, no estudo BO16348, 0,4% dos pacientes tratados com **Herceptin®** apresentou mudança de grau 3 ou 4 da linha basal, comparado a 0,6 % no braço de observação.

Câncer gástrico avançado
Os eventos adversos de grau ≥ 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 13 - Eventos adversos de grau ≥ 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	30%	27%
Anemia	10%	12%
Neutropenia febril	3%	5%
Trombocitopenia	3%	5%

A porcentagem total de pacientes que tiveram uma reação adversa (de grau ≥ 3 NCI CTCAE v3.0) que tenha sido classificada sob essa classe do sistema orgânico foi 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 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 isolado (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 observadas entre dois braços de tratamento.

Toxicidade renal NCI-CTCAE (versão 3.0) grau ≥ 3 não foi significativamente maior nos pacientes que receberam **Herceptin®** IV que aqueles no braço F+P (3% e 2%, respectivamente).

Eventos adversos relacionados aos distúrbios hepatobiliares SOC NCI-CTCAE (versão 3.0) grau ≥ 3: hiperbilirrubinemia foi a única reação adversa relatada e não foi significativamente maior em pacientes que receberam **Herceptin®** IV que naqueles no braço F+P (1% e <1%, respectivamente).

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 em 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 significância 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 14 - Reações adversas relatadas durante a pós-comercialização

Classe do sistema orgânico	**Reação adversa**
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Hipoprotrombinemia
	Trombocitopenia imune
Distúrbios do sistema imune	Reação anafilactoide
	Reação anafilática
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Síndrome de lise tumoral
Distúrbios oculares	Madarose

Classe do sistema orgânico	Reação adversa
Distúrbios cardíacos	Choque cardiogênico
	Taquicardia
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Broncoespasmo
	Redução na saturação de oxigênio
	Insuficiência respiratória
	Doença pulmonar intersticial
	Infiltração pulmonar
	Síndrome do desconforto respiratório agudo
	Desconforto respiratório
	Fibrose pulmonar
	Hipóxia
	Edema de laringe
Distúrbios renais e urinários	Glomerulonefropatia
	Insuficiência renal
Condições de gravidez, puerpério e perinatal	Hipoplasia pulmonar
	Hipoplasia renal
	Oligoâmnio

Eventos adversos

A Tabela 15 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 15 - Eventos adversos

Classe do sistema orgânico	Evento adverso
Infecções e infestações	Meningite
	Bronquite
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Leucemia
Distúrbios do sistema nervoso	Distúrbio cerebrovascular
	Letargia
	Coma
Distúrbios da orelha e labirinto	Vertigem
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Soluço
	Dispneia aos esforços
Distúrbios gastrintestinais	Gastrite
	Pancreatite
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor musculoesquelética

Distúrbios renais e urinários	Disúria
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	Dor nas mamas
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Desconforto torácico

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Não existe experiência com superdose nos estudos clínicos em humanos. Não foram testadas doses únicas maiores que 10 mg/kg.

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

Registro: 1.0100.0552

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

ou Genentech Inc., Hillsboro, EUA

ou Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha

Importado e registrado 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 ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

CDS 22.0A_Prof_IV

Herceptin®

(trastuzumabe)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Pó liofilizado para solução para infusão
150 mg

Herceptin® **Roche**
trastuzumabe

Agente antineoplásico

APRESENTAÇÃO
Herceptin® 150 mg: pó liofilizado para solução para infusão.
Cada embalagem contém um frasco-ampola de dose única com 150 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para ser reconstituído e, posteriormente, diluído para infusão via intravenosa.

INFUSÃO VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Princípio ativo: cada frasco-ampola de dose única contém 150 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução para infusão via intravenosa. O concentrado de **Herceptin®** reconstituído contém 21 mg/mL de trastuzumabe.
Excipientes: cloridrato de histidina monoidratado, histidina, trealose di-hidratada e polissorbato 20.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

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

1. INDICAÇÕES

Câncer de mama metastático
Herceptin® é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático que apresentam tumores com superexpressão do HER2:
- em monoterapia 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. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Câncer de mama metastático
Herceptin® como monoterapia foi utilizado em estudos clínicos para pacientes com câncer de mama metastático que apresentavam tumores com superexpressão do HER2 tratados sem sucesso com um ou mais esquemas quimioterápicos prévios para essas doenças metastáticas.[1]

Herceptin® também foi utilizado em estudos clínicos, em combinação com paclitaxel ou com uma antraciclina (doxorrubicina ou epirrubicina) mais ciclofosfamida (AC), como terapia de primeira linha para pacientes com câncer de mama metastático que apresentavam tumores com superexpressão HER2.[2]

Pacientes que tinham recebido previamente quimioterapia adjuvante à base de antraciclina foram tratados com paclitaxel (175 mg/m^2, com infusão durante três horas) com ou sem **Herceptin®**. Os pacientes poderiam ser tratados com **Herceptin®** até a progressão da doença.[2]

A monoterapia com **Herceptin®**, utilizada no tratamento de segunda ou terceira linha de mulheres com câncer de mama metastático com superexpressão do HER2, resultou em taxa de resposta tumoral global de 15% e sobrevida mediana de 13 meses.[1]

A utilização de **Herceptin®** em combinação com paclitaxel, como tratamento de primeira linha de mulheres com câncer de mama metastático com superexpressão do HER2, prolonga significativamente o tempo mediano até a progressão da doença, em comparação com paclitaxel em monoterapia. O aumento no tempo mediano até a progressão da doença para os pacientes tratados com **Herceptin®** e paclitaxel é de 3,9 meses (6,9 meses *versus* 3,0 meses). A resposta tumoral e a taxa de sobrevida em um ano também aumentaram com **Herceptin®** em combinação com paclitaxel *versus* paclitaxel isolado.[2]

Herceptin® também foi avaliado em estudo randomizado, controlado, em combinação com docetaxel, como tratamento de primeira linha de mulheres com câncer de mama metastático. A combinação de **Herceptin®** com docetaxel aumentou significativamente o índice de resposta (61% *versus* 34%) e prolongou a mediana de tempo até a progressão da doença (em 5,6 meses), em comparação com pacientes tratados apenas com docetaxel. A sobrevida mediana também aumentou de forma significativa em pacientes tratados com a combinação, em comparação com aqueles que receberam docetaxel isoladamente (31,2 meses *versus* 22,7 meses).[3]

Câncer de mama inicial

No tratamento adjuvante. **Herceptin®** foi investigado em quatro grandes estudos de Fase III, multicêntricos e randomizados:

- O estudo BO16348 foi desenhado para comparar um e dois anos de tratamento com **Herceptin®** a cada três semanas *versus* observação em pacientes com câncer de mama inicial HER2-positivo após cirurgia, quimioterapia e radioterapia (se aplicável). Adicionalmente, uma comparação de tratamento com **Herceptin®** por dois anos *versus* um ano foi realizado. Pacientes designados para **Herceptin®** receberam uma dose de ataque inicial de 8 mg/kg, seguida por 6 mg/kg, a cada três semanas, durante um[4] ou dois[8] anos.
- Os estudos NCCTG N9831 e NSAPB-B31, que incluem a análise conjunta, foram desenhados para investigar o uso clínico do tratamento combinado de **Herceptin®** IV com paclitaxel após quimioterapia AC (adriamicina e ciclofosfamida). Adicionalmente o estudo NCCTG N9831 investigou a adição de **Herceptin®** após a quimioterapia de AC-paclitaxel em pacientes com câncer de mama inicial HER2-positivo após cirurgia.
- O estudo BCIRG 006 foi desenhado para investigar o tratamento combinado de **Herceptin®** IV com docetaxel após a quimioterapia AC ou em combinação com docetaxel e carboplatina em pacientes com câncer de mama inicial HER2-positivo após cirurgia.

No estudo BO16348, o câncer de mama inicial foi limitado a operável, primário, adenocarcinoma invasivo da mama, com tumores de nódulos axilares positivos ou negativos de, pelo menos, 1 cm de diâmetro.

Os resultados de eficácia do estudo BO16348 estão resumidos na tabela a seguir:

Tabela 1 - Resultados de eficácia (estudo BO16348): Resultados no mês 12*[4] e mediana de acompanhamento de 8 anos[8]**

Parâmetro	**Observação N = 1.693**	**Herceptin® 1 ano N = 1.693**	**Observação N = 1.697*** **	**Herceptin® 1 ano N = 1.702*** **
Sobrevida livre de doença				
– nº de pacientes com o evento	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
– nº de pacientes sem o evento	1.474 (87,1%)	1.566 (92,5%)	1.127 (66,4%)	1.231 (72,3%)

Valor de p *versus* observação	< 0,0001		< 0,0001	
Razão de risco *versus* observação	0,54		0,76	
Sobrevida livre de recidiva				
– nº de pacientes com o evento	208 (12,3%)	113 (6,7%)	506 (29,8%)	399 (23,4%)
– nº de pacientes sem o evento	1.485 (87,7%)	1.580 (93,3%)	1.191 (70,2%)	1.303 (76,6%)
	< 0,0001		< 0,0001	
	0,51		0,73	
Sobrevida livre de doença a distância				
– nº de pacientes com o evento	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	399 (23,4%)
– nº de pacientes sem o evento	1.508 (89,1%)	1.594 (94,6%)	1.209 (71,2%)	1.303 (76,6%)
Valor de p *versus* observação	< 0,0001		< 0,0001	
Razão de risco *versus* observação	0,50		0,76	
Sobrevida global (óbitos)				
– nº de pacientes com o evento	40 (2,4%)	31 (1,8%)	50 (20,6%)	278 (16,3%)
– nº de pacientes sem o evento	1.653 (97,6%)	1.662 (98,2%)	1.347 (79,4%)	1.424 (83,7%)
Valor de p *versus* observação	0,24		0,0005	
Razão de risco *versus* observação	0,75		0,76	

* O e*ndpoint* coprimário de sobrevida livre de doença de 1 ano *versus* observação atingiu o limite estatístico predefinido.
** Análise final (incluindo o *crossover* de 52% dos pacientes do braço de observação para o braço com **Herceptin®**).
*** Há uma discrepância no tamanho da amostra global devido a um número pequeno de pacientes que foram randomizados após a data de corte para a análise mediana de acompanhamento de 12 meses.

Os resultados de eficácia da análise interina cruzaram o limite estatístico predeterminado no protocolo para a comparação estatística de um ano de **Herceptin®** *versus* observação. Após a mediana de acompanhamento de 12 meses, a razão de risco (HR) para a sobrevida livre de doença (SLD) foi de 0,54 (IC 95% 0,44, 0,67), que se traduz em um benefício absoluto, em termos de taxa de sobrevida livre de doença durante dois anos, de 7,6 pontos percentuais (85,8% *versus* 78,2%) favoráveis ao braço com **Herceptin®**.

A análise final foi realizada após a mediana de acompanhamento de 8 anos e demonstrou que o tratamento com **Herceptin®** por um ano está associado a uma redução do risco de 24% em relação à observação somente (HR = 0,76, IC 95% 0,67, 0,86). Isso se traduz em um benefício absoluto em termos de taxa de sobrevida livre de doença durante 8 anos, de 6,4 pontos percentuais a favor de um ano de tratamento com **Herceptin®**.[8]

Nessa análise final, a extensão do tratamento com **Herceptin®** por um período de dois anos não mostrou benefício adicional sobre o tratamento por um ano [SLD HR na população com intenção de tratamento (ITT) de dois anos *versus* um ano = 0,99 (IC 95% 0,87, 1,13), valor de p = 0,90 e SG HR = 0,98 (0,83, 1,15), valor de p = 0,78]. A taxa de disfunção cardíaca assintomática foi maior no grupo de tratamento de dois anos (8,1% *versus* 4,6% no grupo de tratamento de um ano). Mais pacientes tiveram pelo menos um evento adverso de grau 3 ou 4 no grupo de tratamento de dois anos (20,4%), em comparação com o grupo de tratamento de 1 ano (16,3%).[8]

Na análise conjunta dos estudos NCCTG N9831 e NSAPB-B31, o câncer de mama inicial foi limitado a mulheres com câncer de mama operável de alto risco, definido como HER2-positivo e linfonodo axilar positivo ou HER2-positivo e linfonodo negativo com características de alto risco (tamanho do tumor > 1 cm e receptor hormonal negativo ou tamanho do tumor > 2 cm, independentemente do *status* hormonal). **Herceptin®** foi administrado em combinação com paclitaxel após quimioterapia AC. O paclitaxel foi administrado conforme segue:

- paclitaxel intravenoso: 80 mg/m^2, na forma de infusão intravenosa contínua, administrada toda semana, por um período de 12 semanas;

ou

- paclitaxel intravenoso: 175 mg/m^2, na forma de infusão intravenosa contínua, administrada a cada três semanas, por um período de quatro ciclos (dia 1 de cada ciclo).

Tabela 2 - Resultados de eficácia (análise conjunta dos estudos NSABPB-31 e NCCTG N9831) no momento da análise definitiva da sobrevida livre de doença*

Parâmetro	AC→P (N = 1.679)	AC→PH (N = 1.672)	Valor de p *versus* AC→P	*Hazard ratio versus* AC→P (IC 95%)
Sobrevida livre de doença – nº de pacientes com o evento (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	< 0,0001	0,48 (0,39; 0,59)
Recidiva distante – nº de pacientes com o evento (%)	193 (11,5)	96 (5,7)	< 0,0001	0,47 (0,37; 0,60)
Óbitos (sobrevida global): – nº de pacientes com o evento (%)	92 (5,5)	62 (3,7)	0,014**	0,67 (0,48; 0,92)

A: doxorrubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; H: trastuzumabe
* Na duração mediana de acompanhamento de 1,8 anos para pacientes no braço com AC→P e 2,0 anos para pacientes no braço AC→PH.
** O valor de p para SG não cruzou o limite estatístico predeterminado para comparação de AC→PH *versus* AC→P.
Fonte: Tabela 15 do relatório do estudo clínico: *Joint Analysis of B-31 and N9831*, 04 de fevereiro de 2006, Genentech, Inc.

Para o *endpoint* primário, sobrevida livre de doença, a adição de **Herceptin®** à quimioterapia com paclitaxel resultou em redução de 52% no risco de recidiva da doença. O *hazard ratio* transforma-se em um benefício absoluto, em termos de taxa de sobrevida livre de doença durante três anos, de 11,8 pontos percentuais (87,2% *versus* 75,4%) favoráveis ao braço de AC→PH (**Herceptin®**).

A análise final pré-planejada da SG a partir da análise conjunta dos estudos NSABPB-31 e NCCTG N9831foi realizada quando 707 mortes ocorreram (acompanhamento mediano de 8,3 anos no grupo AC→PH). O tratamento com AC→PH resultou em uma melhora significativa da SG comparada com AC→P (estratificado HR=0,64%; IC95% [0,55, 0,74]; valor de p log-rank < 0,0001). Em 8 anos, a taxa de sobrevivência foi estimada em 86,9% para o braço AC→PH e 79,4% para o braço AC→P, um benefício absoluto de 7,4% (IC95% 4,9, 10,0%).

A análise final de SG a partir da análise conjunta dos estudos NSABPB-31 e NCCTG N9831 foi resumida na Tabela 3 a seguir.

Tabela 3 - Análise final da sobrevida global a partir da análise conjunta dos estudos NSABPB-31 e NCCTG N9831[9]

Parâmetro	AC→P (N = 2.032)	AC→PH (N =2.031)	Valor de p *versus* AC→P	*Hazard ratio versus* AC→P (IC 95%)
Óbitos (sobrevida global): – nº de pacientes com o evento (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

A: doxorrubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; H: trastuzumabe

No estudo BCIRG 006, o câncer de mama inicial HER2-positivo foi limitado a pacientes com linfonodo positivo ou com nódulo negativo de alto risco, definido como envolvimento de linfonodo negativo (pN0) e com, pelo menos, um dos seguintes fatores: tamanho do tumor maior que 2 cm, receptor de estrógeno e progestágeno negativo, grau histológico e/ou nuclear 2 – 3 ou idade < 35 anos. **Herceptin®** foi administrado em combinação com docetaxel, após quimioterapia AC (AC-DH) ou em combinação com docetaxel e carboplatina (DCarbH).

O docetaxel foi administrado conforme segue:

- docetaxel intravenoso: 100 mg/m^2, na forma de infusão intravenosa, durante uma hora, administrada a cada três semanas, por um período de quatro ciclos (dia 2 do primeiro ciclo de docetaxel e dia 1 de cada ciclo subsequente);

ou

- docetaxel intravenoso: 75 mg/m^2, na forma de infusão intravenosa, durante uma hora, administrada a cada três semanas, por um período de seis ciclos (dia 2 do ciclo 1 e dia 1 de cada ciclo subsequente);

que foi seguido por:

- carboplatina: objetivo de AUC = 6 mg/mL/min administrada por infusão intravenosa durante 30 – 60 minutos, repetida a cada três semanas para um total de seis ciclos.

Os resultados de eficácia do estudo BCIRG 006 estão resumidos nas tabelas a seguir:

Tabela 4 - Resumo da análise de eficácia AC→D *versus* AC→DH (estudo BCIRG 006)

Parâmetro	AC→D (N = 1.073)	AC→DH (N = 1.074)	Valor de p *versus* AC→D (*log-rank*)	*Hazard ratio versus* AC→D (IC 95%)
Sobrevida livre de doença – nº de pacientes com o evento	195	134	< 0,0001	0,61 (0,49; 0,77)
Recidiva distante – nº de pacientes com o evento	144	95	< 0,0001	0,59 (0,46; 0,77)
Sobrevida global (óbitos) – nº de pacientes com o evento	80	49	0,0024	0,58 (0,40; 0,83)

AC→D = doxorrubicina + ciclofosfamida, seguido por docetaxel; AC→DH = doxorrubicina + ciclofosfamida, seguido por docetaxel + trastuzumabe; IC = intervalo de confiança

Tabela 5 - Resumo da análise de eficácia AC→D *versus* DCarbH (estudo BCIRG 006)

Parâmetro	AC→D (N = 1.073)	DCarbH (N = 1.075)	Valor de p *versus* AC→D (*log-rank*)	*Hazard ratio versus* AC→D (IC 95%)
Sobrevida livre de doença – nº de pacientes com o evento	195	145	0,0003	0,67 (0,54; 0,83)
Recidiva distante – nº de pacientes com o evento	144	103	0,0008	0,65 (0,50; 0,84)
Óbitos (sobrevida global): – nº de pacientes com o evento	80	56	0,0182	0,66 (0,47; 0,93)

AC→D = doxorrubicina + ciclofosfamida, seguido por docetaxel; DCarbH = docetaxel, carboplatina e trastuzumabe; IC = intervalo de confiança

No estudo BCIRG 006, para o *endpoint* primário, sobrevida livre de doença, o *hazard ratio* transforma-se em um benefício absoluto, em termos de taxa de sobrevida livre de doença durante três anos, de 5,8 pontos percentuais (86,7% *versus* 80,9%) favoráveis ao braço de AC→DH (**Herceptin®**) e 4,6 pontos percentuais (85,5% *versus* 80,9%) favoráveis ao braço de DCarbH (**Herceptin®**) comparados a AC→D.
Para o *endpoint* secundário, sobrevida global, o tratamento com AC→DH reduziu o risco de óbito em 42% quando comparado a AC→D [*hazard ratio* 0,58 (IC 95%: 0,40; 0,83); p = 0,0024; teste *log-rank*], e o risco de óbito foi reduzido em 34% em pacientes tratados com DCarbH quando comparado aos pacientes tratados com AC→D [*hazard ratio* 0,66 (IC 95%: 0,47; 0,93); p = 0,0182]. Na segunda análise interina do estudo BCIRG 006, 185 pacientes randomizados foram a óbito: 80 pacientes (7,5%) no braço AC→D, 49 (4,6%) no braço AC→DH e 56 pacientes (5,2%) no braço DCarbH. A duração mediana do acompanhamento foi 2,9 anos para o braço AC→D e 3,0 anos para os braços AC→DH e DCarbH.

No tratamento neoadjuvante-adjuvante, **Herceptin®** foi avaliado em um estudo Fase III:

- O estudo MO16432 investigou um total de 10 ciclos de quimioterapia neoadjuvante [uma antraciclina e um taxano (AP+H) seguido por P+H, seguido por CMF+H] concomitantemente com terapia neoadjuvante-adjuvante com **Herceptin®**, ou quimioterapia neoadjuvante isolada seguida por tratamento adjuvante com **Herceptin®**, até a duração total de um ano de tratamento em pacientes com diagnóstico recente de câncer de mama HER2-positivo localmente avançado (estágio III) ou inflamatório.

  O MO16432 é um estudo de Fase III, aberto e randomizado, de comparação de um ano de tratamento neoadjuvante e adjuvante de **Herceptin®** com observação em 231 pacientes com câncer de mama HER2-positivo localmente avançado ou inflamatório, tratados com um regime de quimioterapia neoadjuvante sequencial que incluiu doxorrubicina, paclitaxel, ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracil. A população alvo para o estudo MO16432 consistia em mulheres ≥ 18 anos que foram recentemente diagnosticadas com câncer de mama localmente avançado e que não haviam recebido qualquer tratamento anterior para uma doença invasiva. O tumor primário deveria ser T3N1 ou T4 (invasão do mamilo ou da pele, *peau d'orange*, extensão para a parede torácica ou carcinoma inflamatório); qualquer T mais N2 ou N3; ou qualquer T mais envolvimento dos nódulos supraclaviculares ipsilaterais. As pacientes precisavam ter doença HER2-positivo, definida como doença com superexpressão de HER2 por imunohistoquímica IHC 3+ e/ou amplificação de HER2 de acordo com a

hibridização fluorescente *in situ* (FISH), com base na confirmação do laboratório central (entretanto, permitiu-se que as pacientes entrassem no estudo com base em um resultado IHC 3+/FISH central negativo).

Os resultados de eficácia do estudo MO16432 estão resumidos na tabela a seguir. A mediana de duração do acompanhamento no braço de **Herceptin®** foi 3,8 anos.

Tabela 6 - Resumo da análise de eficácia (estudo MO16432)

Parâmetro	**Quimioterapia + Herceptin® (n=115)**	**Quimioterapia apenas (n=116)**	***Hazard ratio* (IC 95%)**
Sobrevida livre de evento - nº de pacientes com o evento	46	59	0,65 (0,44; 0,96) p=0,0275
Resposta patológica completa total * (IC 95%)	40% (31,0; 49,6)	20,7% (13,7; 29,2)	p=0,0014

*Definido como ausência de qualquer câncer invasivo em ambos os linfonodos da mama e da axila.

Para o *endpoint* primário, sobrevida livre de evento, a adição de **Herceptin®** à quimioterapia neoadjuvante, seguida pelo tratamento adjuvante com **Herceptin®** para uma duração total de 52 semanas, resultou em redução de 35% no risco de recidiva/progressão da doença. O *hazard ratio* traduz-se em um benefício absoluto, em termos de taxa de sobrevida livre de evento de três anos, estimada em 13 pontos percentuais (65% *versus* 52%) favoráveis ao braço com **Herceptin®**.[5]

Câncer gástrico avançado

Os resultados de eficácia do estudo BO18255 estão resumidos na tabela 7. Os pacientes com adenocarcinoma localmente avançado inoperável ou metastático e/ou recorrente do estômago ou da junção gastroesofágica, HER2-positivo sem possibilidade de terapia curativa e não tratados previamente foram recrutados para o estudo. O *endpoint* primário foi a sobrevida global, a qual foi definida como o tempo a partir da data de randomização até o dia do óbito por qualquer causa. No momento da análise, um total de 349 pacientes randomizados foi a óbito: 182 pacientes (62,8%) no braço controle e 167 pacientes (56,8%) no braço tratamento. A maioria dos óbitos foi devida a eventos relacionados com o câncer subjacente.[6]

A sobrevida global foi significativamente maior no braço **Herceptin®** + capecitabina/5-FU e cisplatina comparada ao braço capecitabina/5-FU e cisplatina (p = 0,0046, teste *log-rank*). O tempo mediano da sobrevida foi de 11,1 meses com capecitabina/5-FU e cisplatina e 13,8 meses com **Herceptin®** + capecitabina/5-FU e cisplatina. O risco de óbito diminuiu em 26% [*hazard ratio* 0,74 IC 95% (0,60-0,91)] para pacientes no braço com **Herceptin®**, comparado ao braço com capecitabina/5-FU.[6]

Análises de subgrupo *post-hoc* indicam que ter como alvo tumores com níveis mais elevados da proteína HER2 (IHQ 2+/FISH+ e IHQ 3+/independentemente do *status* FISH) resulta em melhor efeito terapêutico. A mediana de sobrevida global para o grupo com alta expressão de HER2 foi de 11,8 meses *versus* 16 meses, HR 0,65 (IC 95% 0,51-0,83), e a mediana de sobrevida livre de progressão foi de 5,5 meses *versus* 7,6 meses, HR 0,64 (IC 95% 0,51-0,79) para capecitabina/5-FU e cisplatina e **Herceptin®** + capecitabina/5-FU e cisplatina, respectivamente.[6]

Em estudo de comparação de método, um alto grau de concordância (> 95%) foi observado para as técnicas SISH e FISH para a detecção da amplificação do gene HER2 em pacientes com câncer gástrico.[7]

Tabela 7 - Resumo de eficácia (estudo BO18255)

Parâmetro	FP N = 290	FP+H N = 294	HR (IC 95%)	Valor-p
Sobrevida global, mediana em meses	11,1	13,8	0,74 (0,60 – 0,91)	0,0046
Sobrevida livre de progressão, mediana em meses	5,5	6,7	0,71 (0,59 – 0,85)	0,0002
Tempo para progressão da doença, mediana em meses	5,6	7,1	0,70 (0,58 – 0,85)	0,0003
Taxa de resposta global, %	34,5%	47,3%	1,70[a] (1,22 – 2,38)	0,0017
Duração da resposta, mediana em meses	4,8	6,9	0,54 (0,40 – 0,73)	< 0,0001

FP: fluoropirimidina/cisplatina

FP+H: fluoropirimidina/cisplatina + **Herceptin®**

[a] Risco relativo

Referências bibliográficas

[1] Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational Study of the Efficacy and Safety of Humanized Anti-HER2 Monoclonal Antibody in Women Who Have HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer That Has Progressed After Chemotherapy for Metastatic Disease. Journal of Clinical Oncology; 17 (9):2639-2648, 1999.

[2] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Hak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresss HER2. The New England Journal of Medicine; 344 (11): 783, 2001.

[3] Marty M, Cognetti F, Maraninchi D,et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer Administered as First-Line Treatment: Results of a Randomized Phase II Trial by the M77001 Study Group. Journal of Clinical Oncology; 23(19): 1, 2005.

[4] Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. The New England Journal of Medicine; 353 (16): 1659, 2005.

[5] Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, Vazquez F, Byakhow M, Lichinitser M, Climent MA, Ciruelos B, Mansutti M, Bozhok A, Baronio R, Feyereislova A, Barton C, Valagussa P, Baselga J: Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet 2010, 375:377-384.

[6] Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al; for the ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2010;376:687-697.

[7] Method Comparison Study of CONFIRM anti-HER2/neu(4B5) Primary Antibody and INFORM HER2 DNA Probe VS Hercep Test and HER2 FISH PharmDx on human gastric cancer. Dated: 27th July 2009.

[8] Update Clinical Study Report BO16348 (HERA): A randomized three-arm, multicenter comparison of 1 year and 2 years of Herceptin versus no Herceptin in women with HER2-positive primary breast cancer who have completed adjuvant chemotherapy. Report No. 1044055. March 2013

[9] Joint Analysis (B-31 & N9831) Clinical Study Report 2013.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica
Mecanismo de ação

O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que atinge seletivamente o domínio extracelular da proteína do receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2).

O anticorpo é um isótopo da IgG_1 que contém regiões de estrutura humana e regiões que determinam a complementaridade, provenientes de um anticorpo murino anti-p185 HER2 que se liga ao HER2 humano.

O proto-oncogene HER2 ou c-erbB2 codifica uma proteína transmembrana de 185 kDa, semelhante ao receptor, que está estruturalmente relacionada ao receptor do fator de crescimento epidérmico. A superexpressão do HER2 é observada em 15% a 20% dos cânceres de mama primários. A taxa geral de positividade para HER2 em cânceres gástricos avançados observada durante a triagem do estudo BO18255 é 15% para IHC3+ e IHC2+/FISH+ ou 22,1% quando utilizou-se definição mais abrangente de IHC3+ ou FISH+. Uma consequência da amplificação do gene HER2 é o aumento da expressão da proteína HER2 na superfície dessas células tumorais, resultando em uma proteína HER2 constitutivamente ativada.

Os estudos indicam que pacientes com câncer de mama com amplificação ou superexpressão do HER2 apresentam menor sobrevida livre de doença, comparados a pacientes que não apresentam amplificação ou superexpressão do HER2.

Foi demonstrado, tanto nos estudos *in vitro* quanto em animais, que o trastuzumabe inibe a proliferação das células tumorais humanas com superexpressão HER2. *In vitro*, demonstrou-se que a citotoxicidade mediada pela célula anticorpo dependente (ADCC), provocada pelo trastuzumabe, é exercida preferencialmente nas células cancerígenas com superexpressão do HER2 em relação às células cancerígenas sem superexpressão do HER2.

Farmacocinética

A farmacocinética de trastuzumabe foi avaliada em uma análise de modelo de farmacocinética populacional que utilizou um *pool* de dados de 1582 pessoas de 18 estudos clínicos de fase I, II e III que estavam recebendo **Herceptin® IV**. Um modelo de dois compartimentos com eliminação paralela linear e não paralela a partir do compartimento central descreveu o perfil da concentração de trastuzumabe ao longo do tempo. Por causa da eliminação não linear, a depuração total aumentou a medida que a concentração diminuiu. A depuração linear foi 0,127 L/dia para o câncer de mama (metastático/inicial) e 0,176 L/dia para câncer gástrico avançado. Os valores do parâmetro de eliminação não linear foram 8,81 mg/dia para a máxima taxa de eliminação ($V_{máx}$) e 8,92 mg/L para a constante de Michaelis-Menten (Km). O volume do compartimento central foi 2,62 L para pacientes com câncer de mama e 3,63 L para pacientes com câncer gástrico avançado.

Os valores das exposições de farmacocinética populacional previstos (com percentis 5º – 95º) e do parâmetro farmacocinético em concentrações clinicamente relevantes ($C_{máx}$ e $C_{mín}$) para câncer de mama e câncer gástrico avançado tratados com os regimes semanal ou a cada três semanas estão descritos nas tabelas a seguir.

Tabela 8 - Valores de exposição farmacocinética populacional prevista no Ciclo 1 (com percentis 5º – 95º) para regimes IV em câncer de mama e câncer gástrico avançado

Regime	Tipo de tumor primário	N	$C_{mín}$ (µg/mL)	$C_{máx}$ (µg/mL)	ASC (µg.dia/mL)
8mg/kg + 6mg/kg a cada três semanas	Câncer de mama inicial / metastático	1.195	29,4 (5,8 – 59,5)	178 (117 – 291)	1.373 (736 – 2.245)
	Câncer gástrico avançado	274	23,1 (6,1 – 50,3)	132 (84,2 – 225)	1.109 (588 – 1.938)
4mg/kg + 2mg/kg a cada semana	Câncer de mama inicial / metastático	1.195	37,7 (12,3 – 70,9)	88,3 (58 – 144)	1.066 (586 – 1.754)

Tabela 9 - Valores de exposição farmacocinética populacional prevista no estado de equilíbrio (com percentis 5º – 95º) para regimes de dosagem com Herceptin® IV em câncer de mama e câncer gástrico avançado

Regime	Tipo de tumor primário	N	Cmín,ss (µg/mL)	Cmáx,ss (µg/mL)	ASCss (µg.dia/mL)	Tempo para o estado de equilíbrio (semanas)	Taxa de depuração total no estado de equilíbrio (L/dia)

8mg/kg + 6mg/kg a cada três semanas	Câncer de mama inicial / metastático	1.195	47,4 (5 – 115)	179 (107 – 309)	1.794 (673 – 3.618)	12	0,173 – 0,283
	Câncer gástrico avançado	274	32,9 (6,1 – 88,9)	131 (72,5 – 251)	1.338 (557 – 2.875)	9	0,189 – 0,337
4mg/kg + 2mg/kg a cada semana	Câncer de mama inicial / metastático	1.195	66,1 (14,9 – 142)	109 (51,0 – 209)	1.765 (647 – 3.578)	12	0,201 – 0,244

***Washout* de trastuzumabe**
O tempo de *washout* de trastuzumabe foi avaliado após a administração de **Herceptin®** usando modelos farmacocinéticos populacionais. Os resultados dessas simulações indicam que pelo menos 95% dos pacientes alcançarão concentrações séricas de trastuzumabe < 1 µg/mL (aproximadamente 3% de $C_{min,ss}$ da população prevista ou em torno de 97% de *washout*) por 7 meses após a última dose.

Segurança não clínica

Carcinogenicidade
Não foram realizados estudos de carcinogenicidade para estabelecer o potencial carcinogênico de **Herceptin®**.

Diminuição da fertilidade
Os estudos de reprodução foram realizados em macacas *Cynomolgus* com doses de até 25 vezes a dose semanal humana de manutenção de 2 mg/kg de **Herceptin®** IV, e não revelaram evidência de diminuição da fertilidade.

Toxicidade reprodutiva
Os estudos de reprodução foram realizados em macacas *Cynomolgus* com doses de até 25 vezes a dose semanal humana de manutenção de 2 mg/kg de **Herceptin®** IV e não revelaram evidência de danos ao feto. No entanto, em relação à avaliação do risco de toxicidade reprodutiva em humanos, é importante considerar o significado do receptor HER2 dos roedores no desenvolvimento embrionário e na morte de embriões de ratos mutantes que não têm esse receptor. Foi observada transferência placentária de trastuzumabe durante o período de desenvolvimento fetal precoce (dias 20-50 de gestação) e tardio (dias 120-150 de gestação).

Lactação
Um estudo realizado em macacas *Cynomolgus* entre os dias 120 e 150 de gestação, com doses 25 vezes a dose semanal humana de manutenção de **Herceptin®** IV, de 2 mg/kg, demonstrou que trastuzumabe é secretado no leite após o parto. A exposição de trastuzumabe no útero e a presença de trastuzumabe no soro de macacos recém-nascidos não foi associada com qualquer efeito adverso no seu crescimento ou desenvolvimento desde seu nascimento até 1 mês de idade.

Farmacocinética em populações especiais
Não foram realizados estudos farmacocinéticos detalhados na população geriátrica ou em populações de pacientes com insuficiência renal ou hepática.

População geriátrica
Foi demonstrado que a idade não tem efeito sobre a disponibilidade do trastuzumabe (vide item "Advertências e Precauções").

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Reações relacionadas à infusão (RRI)

Sabe-se que reações relacionadas à infusão ocorrem com a administração de **Herceptin®** (vide item "Reações adversas").

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

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

Reações graves relacionadas à infusão de **Herceptin®**, que incluem dispneia, hipotensão, sibilância, broncoespasmo, taquicardia, redução na saturação de oxigênio e dificuldade respiratória, taquiarritmia supraventricular e urticária foram relatadas (vide item "Reações adversas"). O paciente deve ser monitorado em relação às reações relacionadas à infusão. A interrupção da infusão intravenosa pode ajudar no controle desses sintomas e a mesma poderá ser reinstituída assim que os sintomas forem controlados. Esses sintomas podem ser tratados com analgésico/antipirético, tais como a meperidina ou paracetamol, ou ainda com anti-histamínico, como a difenidramina. Reações graves têm sido tratadas, com sucesso, com terapias de suporte, tais como oxigenoterapia, beta-agonista e corticoides. Em casos raros, essas reações podem apresentar evolução fatal. Pacientes que apresentam dispneia de repouso decorrente de complicações de doença maligna avançada ou comorbidade podem ter risco aumentado para reação infusional fatal. Portanto, esses pacientes não devem ser tratados com **Herceptin®**.

Reações pulmonares

Eventos adversos pulmonares graves com o uso de **Herceptin®** foram relatados após sua comercialização. Esses eventos ocasionalmente resultaram em óbito e podem ocorrer como parte da reação relacionada à infusão ou serem de início tardio. Além disso, foram relatados casos de doença pulmonar intersticial, incluindo infiltrado pulmonar, síndrome do desconforto respiratório agudo, pneumonia, pneumonite, derrame pleural, dificuldade respiratória, edema pulmonar agudo e insuficiência respiratória.

Fatores de risco associados com a doença pulmonar intersticial incluem tratamento prévio ou concomitante com outras terapias antineoplásicas conhecidas por serem associadas a essa condição, como taxanos, gencitabina, vinorelbina e radioterapia. Pacientes com dispneia de repouso decorrente de complicações de doença maligna avançada ou comorbidade podem ter risco aumentado para reações pulmonares. Dessa forma, esses pacientes não devem ser tratados com **Herceptin®**.

Disfunção cardíaca

Considerações gerais

Pacientes tratados com **Herceptin®** apresentam maior risco de desenvolver insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (*New York Heart Association* [NYHA] Classe II-IV) ou disfunção cardíaca assintomática. Esses eventos foram observados em pacientes que receberam **Herceptin®** em monoterapia ou em combinação com taxano após regimes quimioterápicos com antraciclina (doxorrubicina ou epirrubicina). A insuficiência cardíaca pode ser de moderada a grave, e já houve casos de óbito (vide item "Reações adversas"). Além disso, deve-se ter cautela com pacientes em tratamento que apresentam risco cardíaco aumentado (por exemplo, hipertensão, doença arterial coronariana documentada, insuficiência cardíaca congestiva, disfunção diastólica e idade mais avançada).

Simulações de modelos farmacocinéticos populacionais indicam que o trastuzumabe pode persistir na circulação por até 7 meses após a interrupção do tratamento com **Herceptin®** (vide item "Farmacocinética"). Pacientes que utilizam antraciclina após a interrupção do tratamento com **Herceptin®** também podem apresentar maior risco de disfunção cardíaca.

Se possível, o médico deve evitar o tratamento com antraciclina por até 7 meses após a interrupção do tratamento com **Herceptin®**. Se as antraciclinas forem utilizadas, a função cardíaca do paciente deve ser monitorada cuidadosamente.

Candidatos para o tratamento com **Herceptin®**, especialmente aqueles com exposição anterior à antraciclina, devem ser submetidos a uma avaliação cardíaca de base, incluindo histórico e exames físicos, a eletrocardiograma e ecocardiograma ou cintilografia ventricular (MUGA). O monitoramento pode ajudar a identificar os pacientes que podem desenvolver disfunção cardíaca, incluindo sinais e sintomas de ICC. Avaliações cardíacas, como as realizadas inicialmente, devem ser repetidas a cada 3 meses durante o tratamento e a cada 6 meses após a descontinuação do tratamento até 24 meses a partir da última administração de **Herceptin®**.

Se a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) percentual cair dez pontos em relação ao exame basal e abaixo de 50%, **Herceptin®** deve ser suspenso, e uma nova avaliação de FEVE deve ser realizada dentro de, aproximadamente, três semanas. Se a FEVE não melhorar, ou diminuir ainda mais, ou se desenvolver uma ICC clinicamente significativa, a descontinuação de **Herceptin®** deve ser fortemente considerada, a não ser que os benefícios para o paciente sejam considerados superiores aos riscos.

Os pacientes que desenvolvem disfunção cardíaca assintomática devem ser submetidos a monitoramento mais frequentemente (por exemplo, a cada seis a oito semanas). Se os pacientes continuarem com diminuição da função ventricular esquerda, mas permanecerem assintomáticos, o médico deve considerar a interrupção da terapia, a menos que julgue que os benefícios ao paciente superam os riscos.

A segurança da manutenção ou reintrodução de **Herceptin®** em pacientes que apresentam disfunção cardíaca não foram estudadas prospectivamente. Se insuficiência cardíaca sintomática for desenvolvida durante o tratamento com **Herceptin®**, deve ser tratada de acordo com a terapia padrão para tal. Em estudos clínicos pivotais, a maioria dos pacientes que desenvolveram insuficiência cardíaca ou disfunção cardíaca assintomática melhorou com a terapia padrão para insuficiência cardíaca, a qual consiste em um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou um bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) e um betabloqueador. A maioria dos pacientes com sintomas cardíacos e com evidências de benefícios clínicos com o tratamento com **Herceptin®** continuou o tratamento com **Herceptin®** sem apresentar nenhum evento clínico cardíaco adicional.

Câncer de mama metastático

Herceptin® e antraciclinas não devem ser administrados concomitantemente para o tratamento do câncer de mama metastático.

Câncer de mama inicial

Para pacientes com câncer de mama inicial, avaliações cardíacas, como as realizadas inicialmente, devem ser repetidas a cada 3 meses durante o tratamento e a cada 6 meses após a descontinuação do tratamento, até 24 meses a partir da última administração de **Herceptin®**. Para pacientes que utilizam quimioterapia com antraciclina, recomenda-se um monitoramento adicional que deve ser feito anualmente por até 5 anos a partir da última administração de **Herceptin®** ou mais, caso seja observada uma diminuição contínua da FEVE.

Pacientes com histórico de infarto do miocárdio, angina *pectoris* com necessidade de medicação, histórico ou presença de insuficiência cardíaca congestiva (NYHA Classe II-IV), outra cardiomiopatia, arritmia cardíaca com necessidade de medicação, valvulopatia clinicamente significativa, hipertensão mal controlada (hipertensão controlada com medicamentos elegíveis como padrão) e efusão pericárdica hemodinamicamente efetiva foram excluídos dos estudos clínicos para câncer de mama em adjuvância com **Herceptin®**.

Tratamento adjuvante

Herceptin® e antraciclinas não devem ser administrados concomitantemente para o tratamento adjuvante.

Foi observado em pacientes com câncer de mama inicial, aumento na incidência de eventos cardíacos sintomáticos e assintomáticos, quando **Herceptin®** foi administrado após quimioterapia com antraciclina quando comparados com aqueles que receberam tratamento sem antraciclina à base de docetaxel e carboplatina. A incidência foi mais notável quando **Herceptin®** foi administrado concomitantemente com taxanos do que quando administrados sequencialmente a eles. Independentemente do regime de tratamento utilizado, a maioria dos eventos cardíacos sintomáticos ocorreu dentro dos primeiros 18 meses.

Fatores de risco para eventos cardíacos identificados em quatro grandes estudos em adjuvância incluem idade avançada (> 50 anos), baixo nível basal e diminuição da FEVE (< 55%), FEVE baixa antes ou após o início do tratamento com paclitaxel, tratamento com **Herceptin®** e uso prévio ou concomitante com medicamentos anti-hipertensivos. O risco de disfunção cardíaca em pacientes que receberam **Herceptin®** após a conclusão da quimioterapia adjuvante foi associado com alta dose cumulativa de antraciclina administrada antes de iniciar o tratamento com **Herceptin®** e com o alto índice de massa corpórea (IMC > 25 kg/m^2).

Tratamento neoadjuvante-adjuvante

Em pacientes com câncer de mama inicial elegíveis para o tratamento neoadjuvante-adjuvante, a terapia com **Herceptin®** concomitantemente com antraciclinas deve ser usada com cautela e somente em pacientes que nunca receberam quimioterapia. As doses máximas cumulativas dos regimes de baixa dose de antraciclina não devem exceder 180 mg/m^2 (doxorrubicina) ou 360 mg/m^2 (epirrubicina).

Se os pacientes forem tratados concomitantemente com baixa dose de antraciclinas e **Herceptin®** na neoadjuvância, a função cardíaca deve ser monitorada cuidadosamente e nenhuma quimioterapia citotóxica adicional deve ser administrada após cirurgia.

A experiência clínica na neoadjuvância-adjuvância é limitada em pacientes com mais de 65 anos de idade.

Álcool benzílico

A água para injetáveis utilizada para reconstituir os frascos-ampola de dose única de **Herceptin®** 150 mg não contém álcool benzílico.

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

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 em mulheres grávidas que receberam **Herceptin®**, alguns associados à hipoplasia pulmonar fatal do 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 (vide item "Farmacocinética"). 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. Os estudos de reprodução em animais não revelaram evidências de comprometimento na fertilidade ou riscos não aqui relatados para o feto (vide item "Toxicidade reprodutiva").

Lactação
Informe ao seu médico se estiver amamentando.

Não se sabe se o trastuzumabe é excretado no leite humano. Como a imunoglobulina G (IgG) humana é secretada no leite humano e o potencial de danos para os lactentes é desconhecido, a lactação deve ser evitada durante a terapia com **Herceptin®**.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

– Uso geriátrico, pediátrico e em outros grupos de risco

Uso geriátrico

Não foram realizados estudos específicos de farmacocinética na população geriátrica. Os dados existentes sugerem que a disponibilidade de **Herceptin®** não se altera com a idade (vide item "Farmacocinética em populações especiais"). Nos estudos clínicos, pacientes com 65 anos de idade ou mais não receberam doses reduzidas de **Herceptin®**.

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

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

Pacientes com insuficiência hepática

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

– 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 "Reações Adversas").
Pacientes que apresentam sintomas relacionados com a infusão, vide item "Advertências e Precauções", devem ser orientados a não dirigir veículos ou operar máquinas até que os sintomas sejam resolvidos por completo.

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

Até o momento, não há informações de que **Herceptin®** (trastuzumabe) possa causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos formais sobre interações medicamentosas com **Herceptin®** em humanos.

Não foram observadas interações clinicamente significativas entre **Herceptin®** e a medicação utilizada concomitantemente nos estudos clínicos (vide item "Farmacocinética").

Em estudos os quais **Herceptin®** foi administrado em combinação com docetaxel, carboplatina ou anastrozol, a farmacocinética desses medicamentos não foi alterada, como também a farmacocinética de trastuzumabe não foi alterada. As concentrações de paclitaxel e doxorrubicina (e os seus principais metabólitos 6-α hidroxipaclitaxel, POH, e doxorrubicinol, DOL) não foram alteradas na presença de trastuzumabe.

No entanto, o trastuzumabe pode aumentar a exposição global de um metabólito da doxorrubicina (7-desoxi-13 di-hidro-doxorrubicinona, D7D). A bioatividade do D7D e o impacto clínico do aumento desse metabólito não são claros. Não foram observadas alterações nas concentrações de trastuzumabe na presença de paclitaxel e doxorrubicina.

Os resultados de um subestudo de interação medicamentosa que avaliou a farmacocinética da capecitabina e da cisplatina quando utilizadas com ou sem trastuzumabe sugerem que a exposição aos metabólitos bioativos da capecitabina (por exemplo, 5-FU) não foi afetada pela utilização concomitante da cisplatina ou pela utilização concomitante da cisplatina mais trastuzumabe. No entanto, a capecitabina por si mesma demonstrou concentrações mais elevadas e uma meia-vida maior quando associada ao trastuzumabe. Os dados também sugerem que a farmacocinética da cisplatina não foi afetada pela utilização concomitante da capecitabina ou pela utilização concomitante da capecitabina mais trastuzumabe.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Antes de aberto, **Herceptin®** deve ser conservado sob refrigeração (entre 2 e 8 ºC).

Cuidados de conservação da solução reconstituída

O produto reconstituído é física e quimicamente estável durante **48 horas sob temperatura entre 2 e 8 ºC** após a reconstituição com água para injetáveis.

Do ponto de vista microbiológico, a solução reconstituída deve ser adicionalmente diluída em uma solução para infusão imediatamente. Se isso não ocorrer, o tempo e as condições de armazenamento em uso são de responsabilidade do usuário e, normalmente, não devem ultrapassar 24 horas em temperatura entre 2 e 8 ºC.

A solução reconstituída não deve ser congelada.

Cuidados de conservação da solução para infusão com o produto reconstituído
A solução para infusão (solução para infusão de cloreto de sódio a 0,9%) com o produto reconstituído é física e quimicamente estável durante **24 horas (não conservar em temperaturas acima de 30 °C)**.

Do ponto de vista microbiológico, a solução para infusão de **Herceptin®** deve ser aplicada imediatamente. Se isso não ocorrer, o tempo e as condições de armazenamento em uso são de responsabilidade do usuário e, normalmente, não devem ultrapassar 24 horas em temperatura entre 2 e 8 ºC.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 48 meses a partir da data de fabricação.

Após preparo, este medicamento deve ser utilizado conforme as instruções dos cuidados de conservação da solução reconstituída e da solução para infusão com o produto reconstituído.

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 opalescente.

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.

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 em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.
Os seguintes pontos devem ser atendidos rigorosamente em relação ao uso e descarte de seringas e outros materiais médicos perfurocortantes:
- Agulhas e seringas não devem ser reutilizadas.
- Descartar todas as agulhas e seringas utilizadas em recipiente para descarte de material perfurocortante (recipiente descartável à prova de perfuração).

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

É obrigatório avaliar o *status* HER2 antes de iniciar a terapia com **Herceptin®**.

Herceptin® deve ser administrado por um profissional de saúde qualificado.
É importante conferir a bula e rotulagem do produto para assegurar que o medicamento a ser administrado está consistente com o que foi prescrito para o paciente.
Devem ser usadas técnicas assépticas apropriadas.

Para evitar erros na medicação, é importante verificar os rótulos do frasco-ampola para garantir que a droga que está sendo preparada e administrada é **Herceptin®** (trastuzumabe) e não outras medicações que contenham trastuzumabe (como trastuzumabe entansina ou trastuzumabe deruxtecana).

Modo de usar
Herceptin® não deve ser administrado pela via subcutânea.
Este medicamento é de uso hospitalar e, depois de reconstituído, deve ser diluído com soro fisiológico para infusão intravenosa antes de ser administrado. Não administrar rapidamente como injeção intravenosa ou em *bolus.*

Reconstituição

Herceptin® deve ser cuidadosamente manuseado durante a reconstituição. A formação de espuma excessiva durante a reconstituição ou a agitação da solução de **Herceptin®** reconstituído pode resultar em problemas com a quantidade da solução de **Herceptin®** que pode ser retirada do frasco-ampola.

– Instruções de reconstituição
1) Usando seringa estéril, injete lentamente 7,2 mL da água para injetáveis **estéril** no frasco-ampola que contém o pó liofilizado de **Herceptin®**, direcionando a corrente para a parte liofilizada.

2) Faça movimentos circulares suaves com o frasco-ampola para auxiliar a reconstituição. NÃO AGITE!

A leve formação de espuma do produto durante a reconstituição não é rara. Deixe o frasco-ampola ficar repousando por aproximadamente cinco minutos. **Herceptin®** reconstituído resulta em uma solução incolor a amarela pálida, podendo se apresentar clara a levemente opalescente, e deve ser essencialmente livre de partículas visíveis.

Diluição da solução reconstituída

Determine o volume necessário da solução

- Baseado em uma dose de ataque de 4 mg de trastuzumabe/kg de peso corpóreo ou em uma dose semanal subsequente de 2 mg de trastuzumabe/kg de peso corpóreo:

Volume (mL) = **Peso corpóreo** (kg) x **dose** (**4** mg/kg de ataque ou **2** mg/kg de manutenção)

21 (mg/mL, concentração da solução reconstituída)

- Baseado em uma dose de ataque de 8 mg de trastuzumabe/kg de peso corpóreo ou uma dose subsequente, a cada três semanas, de 6 mg de trastuzumabe/kg de peso corpóreo.

Volume (mL) = **Peso corpóreo** (kg) x **dose** (**8** mg/kg de ataque ou **6** mg/kg de manutenção)

21 (mg/mL, concentração da solução reconstituída)

A quantidade apropriada da solução deve ser retirada do frasco-ampola utilizando seringa e agulha estéreis, e adicionada a uma bolsa de infusão com 250 mL de cloreto de sódio 0,9%. Dispositivos de transferência de sistema fechado (*closed system transfer devices* - CSTD) não são recomendados para a preparação de **Herceptin®**, uma vez que existem evidências insuficientes sobre a compatibilidade desses dispositivos com o produto. Não deve ser usada solução de dextrose (5%) (vide item "Incompatibilidades"). A bolsa deve ser invertida suavemente para misturar a solução e evitar a formação de espuma. Deve-se ter cuidado para garantir a esterilidade das soluções preparadas. Uma vez que o medicamento não contém nenhum conservante antimicrobiano ou agentes bacteriostáticos, devem ser observadas técnicas assépticas. Os medicamentos de infusão parenteral devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas e alterações da cor antes da administração. Uma vez preparada, a solução para infusão deve ser administrada imediatamente (vide item "Cuidados de armazenamento do medicamento").

Posologia

Câncer de mama
Uso semanal
As seguintes doses iniciais (de ataque) e de manutenção são recomendadas em monoterapia e em combinação com paclitaxel ou docetaxel.

Dose de ataque: a dose de ataque inicial recomendada é de 4 mg/kg de peso corpóreo. **Herceptin®** deve ser administrado como infusão intravenosa durante 90 minutos.

Doses subsequentes: a dose semanal recomendada de **Herceptin®** é de 2 mg/kg de peso corpóreo. Caso a dose anterior tenha sido bem tolerada, a dose pode ser administrada em uma infusão de 30 minutos.

Uso a cada três semanas
A dose inicial de ataque 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. Caso a dose anterior tenha sido bem tolerada, a duração da infusão pode ser reduzida para 30 minutos.

Administração em associação com paclitaxel ou docetaxel
Nos estudos clínicos pivotais (H0648g, M77001), o paclitaxel ou o docetaxel foi administrado no dia seguinte à primeira administração de **Herceptin®** e imediatamente após as doses subsequentes de **Herceptin®** se a dose anterior de **Herceptin®** foi bem tolerada.

Câncer gástrico
Uso a cada três semanas
A dose inicial de ataque 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. Caso a dose anterior tenha sido bem tolerada, a duração da infusão pode ser reduzida para 30 minutos.

Incompatibilidades
Não foram constatadas incompatibilidades entre **Herceptin®** e a bolsa de cloreto de polivinila, polietileno ou polipropileno.

Não deve ser usada solução de dextrose (5%), visto que ela causa agregação da proteína.

Herceptin® não deve ser misturado ou diluído com outros fármacos.

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.
Doses não recebidas
Se o paciente deixar de receber uma dose de **Herceptin® IV** no prazo de uma semana ou menos, a dose de manutenção habitual de **Herceptin®** (regime semanal: 2 mg/kg; regime a cada três semanas: 6 mg/kg) deve ser administrada o mais rápido possível. Não esperar até o próximo ciclo programado. Doses de manutenção subsequentes de **Herceptin® IV** devem ser administradas 7 dias ou 21 dias mais tarde, conforme regime semanal ou regime a cada três semanas, respectivamente. Se o paciente deixar de receber uma dose de **Herceptin® IV** durante um prazo superior a uma semana, uma nova dose de ataque (reataque) de **Herceptin®** deve ser administrada o mais brevemente possível durante, aproximadamente, 90 minutos (regime semanal: 4 mg/kg; regime a cada três semanas: 8 mg/kg). Doses de manutenção subsequentes de **Herceptin® IV** (regime semanal: 2 mg/kg; regime a cada três semanas: 6 mg/kg, respectivamente) devem ser administradas 7 dias ou 21 dias mais tarde, conforme regime semanal ou regime a cada três semanas, respectivamente.

Modificação da dose
Se os pacientes desenvolverem reações relacionadas à infusão (RRI), a taxa de infusão de **Herceptin®** pode ser reduzida ou interrompida (vide item "Advertências e Precauções").
Não foram realizadas reduções na dose de **Herceptin®** durante os estudos clínicos. Os pacientes podem continuar a terapia com **Herceptin®** durante os períodos de mielossupressão reversível induzida pela quimioterapia, mas devem ser monitorados cuidadosamente, durante esse período, quanto a complicações decorrentes da neutropenia. Devem ser seguidas instruções específicas para reduzir ou manter a dose da quimioterapia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A Tabela 10 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 pivotais. Todos os termos incluídos são baseados na maior porcentagem observada nos estudos clínicos pivotais.

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 (≥ 1/10), comum (≥ 1/100 a < 1/10), incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100), rara (≥ 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 10 - 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
	Influenza	Comum
	Faringite	Comum
	Sinusite	Comum

Classe do sistema orgânico	**Reação adversa***	**Frequência**
	Rinite	Comum
	Infecção do trato respiratório superior	Comum
	Infecção do trato urinário	Comum
	Sepse neutropênica	Comum
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Anemia	Muito comum
	Trombocitopenia	Muito comum
	Neutropenia febril	Muito comum
	Redução da contagem de células brancas sanguíneas / leucopenia	Muito comum
	Neutropenia	Muito comum
Distúrbios do sistema imune	Hipersensibilidade	Comum
	Choque anafilático	Rara
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
	Cefaleia	Muito comum
	Parestesia	Muito comum
	Hipoestesia	Muito comum
	Disgeusia	Muito comum
	Hipertonia	Comum
	Neuropatia periférica	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	Muito comum
	[+]Insuficiência cardíaca (congestiva)	Comum
	Cardiomiopatia	Comum
	[+1] Taquiarritmia supraventricular	Comum
	[1]Palpitação	Comum
	Efusão pericárdica	Incomum
Distúrbios vasculares	Linfedema	Muito comum

Classe do sistema orgânico	**Reação adversa***	**Frequência**
	Fogachos	Muito comum
	[+1] Hipotensão	Comum
	Hipertensão	Comum
	Vasodilatação	Comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	[+]Dispneia	Muito comum
	Epistaxe	Muito comum
	Dor orofaríngea	Muito comum
	Tosse	Muito comum
	Rinorreia	Muito comum
	Asma	Comum
	Distúrbio pulmonar	Comum
	[+]Efusão pleural	Comum
	Pneumonia	Comum
	Pneumonite	Incomum
	Chiado	Incomum
Distúrbios gastrintestinais	Diarreia	Muito comum
	Vômito	Muito comum
	Náusea	Muito comum
	Dor abdominal	Muito comum
	Dispepsia	Muito comum
	Constipação	Muito comum
	Estomatite	Muito comum
Distúrbios hepatobiliares	Dano hepatocelular	Comum
	Icterícia	Rara
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	Eritema	Muito comum
	Rash	Muito comum
	Alopecia	Muito comum
	Síndrome da eritrodisestesia palmoplantar	Muito comum
	Distúrbio ungueal	Muito comum
	Acne	Comum
	Dermatite	Comum
	Pele seca	Comum
	Hiperidrose	Comum
	Rash maculopapular	Comum
	Prurido	Comum
	Onicoclasia	Comum

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
	Urticária	Incomum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Artralgia	Muito comum
	Mialgia	Muito comum
	Artrite	Comum
	Dor nas costas	Comum
	Dor óssea	Comum
	Espasmos musculares	Comum
	Dor no pescoço	Comum
	Dor nas extremidades	Comum
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Astenia	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
	Pirexia	Muito comum
	Edema periférico	Muito comum
	Inflamação da mucosa	Muito comum
	Edema	Comum
	Indisposição	Comum
Danos, intoxicação e complicações de procedimentos	Toxicidade ungueal	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 (BO22227), 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 concomitante à 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 outra quimioterapia). Reações graves (grau 3 ou maior) variaram 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 dispneia, ortopneia, exacerbação da tosse, edema pulmonar, galope S_3 ou redução na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, foram observados em pacientes tratados com **Herceptin®** (vide item "Advertências e Precauções").

Câncer de mama metastático
Dependendo dos critérios utilizados para definir a insuficiência cardíaca, a incidência de sintomas nos estudos clínicos pivotais 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 pivotais 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 (doxorrubicina 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 eventos relacionados a FEVE foram 1,0%, 2,3% e 1,1%, respectivamente, nos braços de tratamento com AC → D (doxorrubicina mais ciclofosfamida seguidos por docetaxel), AC → DH (doxorrubicina 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 eventos relacionados a 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 uma 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 ≥ 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 (doxorrubicina 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 ≥ 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% tento 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 doxorrubicina (dose cumulativa de 180 mg/m^2). 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 epirrubicina (dose cumulativa de 300 mg/m^2); 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
No estudo BO18255, no recrutamento, a mediana da FEVE foi de 64% (entre 48% - 90%) no braço fluoropirimidina/cisplatina (FP) e 65% (entre 50% - 86%) no braço **Herceptin®** + fluoropirimidina/cisplatina (H+FP). A maioria das reduções na FEVE observadas no estudo BO18255 foi assintomática, com exceção de um paciente no braço contendo **Herceptin®**, cuja queda da FEVE coincidiu com insuficiência cardíaca.

Tabela 11 - Resumo de alteração da FEVE na condição basal (estudo BO18255)

Redução na FEVE: menor valor pós-recrutamento	**fluoropirimidina / cisplatina (N = 290) (% de pacientes em cada braço de tratamento)**	**trastuzumabe / fluoropirimidina / cisplatina (N = 294) (% de pacientes em cada braço de tratamento)**
* Redução ≥ 10% da FEVE para um valor < 50%	1,1%	4,6%
Valor absoluto < 50%	1,1%	5,9%
* Redução ≥ 10% da FEVE para um valor ≥ 50%	11,8%	16,5%

***** Só estão incluídos pacientes cujo método de avaliação na visita é o mesmo das avaliações iniciais (FP, n = 187 e H+FP, n = 237).

Tabela 12 - Eventos cardíacos (estudo BO18255)

	fluoropirimidina / cisplatina (N = 290) (% de pacientes em cada braço de tratamento)	trastuzumabe / fluoropirimidina / cisplatina (N = 294) (% de pacientes em cada braço de tratamento)
Total de eventos cardíacos	6%	6%
≥ Grau 3 NCI-CTCAE V3.0	3%*	1%**

*Nove pacientes sofreram 9 eventos
**Quatro pacientes sofreram 5 eventos

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

Toxicidade hematológica
Câncer de mama
A toxicidade hematológica é infrequente após a administração de **Herceptin®** IV como monoterapia nos pacientes em tratamento da doença metastática, ocorrendo leucopenia grau 3, segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS), trombocitopenia e anemia em < 1% dos pacientes. Não foram observadas toxicidades grau 4, segundo os critérios da OMS.

Houve aumento na toxicidade hematológica graus 3 e 4, segundo os critérios da OMS, em pacientes tratados com a combinação de **Herceptin®** com paclitaxel comparados com pacientes que receberam paclitaxel isoladamente (34% *versus* 21%).

A toxicidade hematológica foi também aumentada em pacientes que receberam **Herceptin®** e docetaxel, em comparação com docetaxel isoladamente (32% *versus* 22% de neutropenia grau 3 / 4 de acordo com os critérios NCI-CTC). A incidência de neutropenia febril/septicemia neutropênica também foi aumentada em pacientes tratados com **Herceptin®** e docetaxel (23% *versus* 17% para pacientes tratados com docetaxel isoladamente).

Usando o critério NCI-CTC, no estudo BO16348, 0,4% dos pacientes tratados com **Herceptin®** apresentou mudança de grau 3 ou 4 da linha basal, comparado a 0,6 % no braço de observação.

Câncer gástrico avançado
Os eventos adversos de grau ≥ 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 13 - Eventos adversos de grau ≥ 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	30%	27%
Anemia	10%	12%
Neutropenia febril	3%	5%
Trombocitopenia	3%	5%

A porcentagem total de pacientes que tiveram uma reação adversa (de grau ≥ 3 NCI CTCAE v3.0) que tenha sido classificada sob essa classe do sistema orgânico foi 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 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 isolado (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 observadas entre dois braços de tratamento.

Toxicidade renal NCI-CTCAE (versão 3.0) grau ≥ 3 não foi significativamente maior nos pacientes que receberam **Herceptin®** IV que aqueles no braço F+P (3% e 2%, respectivamente).

Eventos adversos relacionados aos distúrbios hepatobiliares SOC NCI-CTCAE (versão 3.0) grau ≥ 3: hiperbilirrubinemia foi a única reação adversa relatada e não foi significativamente maior em pacientes que receberam **Herceptin®** IV que naqueles no braço F+P (1% e < 1%, respectivamente).

Diarreia
Câncer de mama
Dos pacientes tratados com **Herceptin®** IV 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 em 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 significância 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 14 - Reações adversas relatadas durante a pós-comercialização

Classe do sistema orgânico	**Reação adversa**
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Hipoprotrombinemia
	Trombocitopenia imune
Distúrbios do sistema imune	Reação anafilactoide
	Reação anafilática
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Síndrome de lise tumoral
Distúrbios oculares	Madarose
Distúrbios cardíacos	Choque cardiogênico
	Taquicardia
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Broncoespasmo
	Redução na saturação de oxigênio
	Insuficiência respiratória
	Doença pulmonar intersticial
	Infiltração pulmonar
	Síndrome do desconforto respiratório agudo

Classe do sistema orgânico	Reação adversa
	Desconforto respiratório
	Fibrose pulmonar
	Hipóxia
	Edema de laringe
Distúrbios renais e urinários	Glomerulonefropatia
	Insuficiência renal
Condições de gravidez, puerpério e perinatal	Hipoplasia pulmonar
	Hipoplasia renal
	Oligoâmnio

Eventos adversos

A Tabela 15 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 15 - Eventos adversos

Classe do sistema orgânico	Evento adverso
Infecções e infestações	Meningite
	Bronquite
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Leucemia
Distúrbios do sistema nervoso	Distúrbio cerebrovascular
	Letargia
	Coma
Distúrbios da orelha e labirinto	Vertigem
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Soluço
	Dispneia aos esforços
Distúrbios gastrintestinais	Gastrite
	Pancreatite
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor musculoesquelética
Distúrbios renais e urinários	Disúria
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	Dor nas mamas
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Desconforto torácico

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não existe experiência com superdose nos estudos clínicos em humanos. Não foram testadas doses únicas maiores que 10 mg/kg.

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

Registro: 1.0100.0552

Produzido por: Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha

ou Genentech Inc., Hillsboro, EUA

Importado e registrado 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 ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

CDS 22.0A_Prof_IV

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**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
23/04/2013	0313857/13-7	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/04/2013	0313857/13-7	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/04/2013	- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	440 mg 150 mg
09/05/2013	0369294/13-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/05/2013	0369294/13-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/05/2013	- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	440 mg 150 mg
27/05/2013	0460128/13-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/05/2013	0460128/13-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/05/2013	- QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	440 mg 150 mg
14/08/2013	0673760/13-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/05/2011	446508/11-3	1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	13/08/2013	- QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	440 mg 150 mg
14/03/2014	0187670/14-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/03/2014	0187670/14-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/03/2014	- QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	440 mg 150 mg
27/10/2014	0966050/14-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/03/2014	0181230/14-1	1921 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do Local de Fabricação do Produto a Granel	29/09/2014	- DIZERES LEGAIS	VP/VPS	440 mg

27/10/2014	0966050/14-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/03/2014	0196543/14-3	1923 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária	29/09/2014	- DIZERES LEGAIS	VP/VPS	440 mg
27/10/2014	0966050/14-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/10/2014	0966050/14-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/10/2014	- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	440 mg 150 mg
01/04/2015	0285776/15-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/04/2015	0285776/15-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/04/2015	- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	440 mg 150 mg
27/07/2016	2122662/16-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/08/2015	0744933/15-0	10279-PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	27/06/2016	Bula do profissional da saúde: - RESULTADOS DE EFICÁCIA - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - POSOLOGIA E MODO DE USAR Bula do paciente: - COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	440 mg 150 mg
15/02/2017	0257065/17-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/02/2017	Não disponível	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/02/2017	Bula do profissional da saúde: - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES Bula do paciente: O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	440 mg 150 mg
Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	31/08/2012	0708770/12-5	PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Forma Farmacêutica	18/04/2016	Não aplicável. Nova bula.	VP/VPS	600 mg / 5 mL

07/06/2017	1127454/17-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/04/2017	0764843/17-0	1913 - PRODUTO BIOLÓGICO - Aditamento	27/04/2017	Bula do profissional de saúde: - Resultados de eficácia, - Características farmacológicas, - Advertências e precauções, - Posologia e modo de usar. Bula do paciente: - O que devo saber antes de usar este medicamento?, - Como devo usar este medicamento?	VP/VPS	600 mg / 5 mL
22/11/2017	2224631/17-2	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/9/2017	2025191/17-2	1513 PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO DOS CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO	13/11/2017	**Bula do profissional de saúde:** - Cuidados de armazenamento do medicamento **Bula do paciente:** - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP/VPS	600 mg / 5 mL
05/01/2018	0009756/18-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/01/2018	0009756/18-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/01/2018	Bula do profissional da saúde: 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS Bula do paciente: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	440 mg 150 mg 600 mg / 5 mL

20/09/2018	0916824/18-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/09/2018	0916824/18-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/09/2018	Bula do profissional da saúde: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES Bula do paciente: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	440 mg 150 mg 600 mg / 5 mL
21/12/2018	1204114/18-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/12/2018	1204114/18-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/12/2018	Bula do profissional da saúde: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS Bula do paciente: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	440 mg 150 mg 600 mg / 5 mL
15/03/19	0231871/19-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/03/19	1) 0256351/18-7 2) 0256348/18-7 3) 0231871/19-7	1) 1921 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do local de fabricação do produto a granel 2) 1923 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária 3) 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC	1 e 2) 06/03/19 3) 08/03/19	Bula do profissional da saúde: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS - Dizeres legais Bula do paciente: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - Dizeres legais	VP/VPS	440 mg 150 mg 600 mg / 5 mL

					60/12 (deferimento parcial)				
04/07/2019	0590327/19-1	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	Bula do profissional da saúde: - Composição 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR Bula do paciente: - Composição	VP/VPS	440 mg
21/10/2019	2544914/19-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/01/2018	0009909/18-1	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	24/09/2019	Bula do profissional da saúde: 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR Bula do paciente: 6. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	440 mg 150 mg 600 mg / 5 mL
29/11/2019	3299130/19-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/11/2019	3299130/19-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/11/2019	Bula do profissional da saúde: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS Bula do paciente: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	440 mg 150 mg 600 mg/ 5 mL
02/06/2020	1744905/20-7	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/11/2019	3301028/19-5	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	05/05/2020	Bula do profissional da saúde: 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS	VPS	440 mg 150 mg 600 mg/ 5 ml
18/09/2020	3182920/20-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/09/2020	3182920201	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/09/2020	Bula do profissional da saúde: 9. REAÇÕES ADVERSAS Bula do paciente: 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	600 mg / 5 mL
27/11/2020	4190718/20-3	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2020	4190718/20-3	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2020	Bula do profissional da saúde: 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS Bula do paciente: 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	440 mg 150 mg 600 mg/ 5 mL

04/01/2021	0038757216	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/01/2021	0038757216	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/01/2021	Bula do profissional da saúde: 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR Bula do paciente: - Dizeres legais (versão e data de aprovação)	VP/VPS	440 mg 150 mg 600 mg/ 5 mL
25/02/2022	0712336222	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/02/2022	Não disponível	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/02/2022	Bula do profissional da saúde: - Dizeres Legais Bula do paciente: - Dizeres legais	VP/VPS	440 mg 150 mg 600 mg/ 5 mL
03/06/2022	4254371225	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/10/2020	3379542208	11343 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de texto de bula relacionada a dados clínicos.	10/05/2022	Bula do profissional da saúde: - Reações adversas Bula do paciente: - Quais os males que este medicamento pode me causar	VP/VPS	440 mg 150 mg 600 mg/ 5 mL
07/03/2023	0229296/23-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/02/2022	0453140220	11966 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 76. Alteração de posologia	06/02/2023	Bula do profissional da saúde: 8. Posologia e modo de usar Bula do paciente: 6. Como devo usar este medicamento?	VP/VPS	600 mg/ 5 mL
28/11/2025	1544976/25-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/11/2025	1544976/25-	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/11/2025	Bula do profissional da saúde: 5. Advertências e Precauções - Dizeres Legais Bula do paciente: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? - Dizeres Legais	VP/VPS	440 mg 150 mg 600 mg/ 5 mL
15/04/2026	0366902/26-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2026	0366902/26-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2026	Bula do profissional da saúde: 8. Posologia e modo de usar	VPS	440 mg 150 mg 600 mg/ 5 mL
Não disponível	Não disponível	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/10/2025	1367307/25-6	11931 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Moderada	15/06/2026	Bula do profissional da saúde: - Dizeres Legais Bula do paciente: - Dizeres legais	VP/VPS	440 mg 150 mg 600 mg/ 5 mL

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