

HERZUMA[®]
(trastuzumabe)

**Celltrion Healthcare Distribuição de Produtos
Farmacêuticos do Brasil Ltda.**

**Pó liofilizado para solução injetável para
infusão
150 mg**

trastuzumabe

HERZUMA® é um medicamento biossimilar desenvolvido para ser altamente semelhante ao Herceptin®. O desenvolvimento do **HERZUMA®** demonstrou que ele é comparável ao Herceptin® em termos de qualidade, segurança e eficácia.

Agente antineoplásico**APRESENTAÇÃO**

HERZUMA® 150 mg: pó liofilizado para solução injetável para infusão intravenosa.

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 intravenosa.

VIA INTRAVENOSA**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

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

Excipientes: cloridrato de histidina, histidina, trealose di-hidratada e polissorbato 20.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES****Câncer de mama metastático**

HERZUMA® 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

HERZUMA® 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 doxorubicina 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 **HERZUMA®** para câncer de mama localmente avançado (inclusive inflamatório) ou tumores > 2 cm de diâmetro.

Câncer gástrico avançado

HERZUMA® 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

HERZUMA® é um medicamento biológico desenvolvido pela via da comparabilidade (biossimilar). O programa de desenvolvimento do produto foi projetado para demonstrar a comparabilidade entre **HERZUMA®** e o medicamento comparador (Herceptin®).

A) 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 (doxorubicina ou epirubicina) mais ciclofosfamida (AC), como terapia de primeira linha para pacientes com câncer de mama metastático que apresentavam tumor com superexpressão HER2.²

Pacientes que tinham recebido previamente quimioterapia adjuvante à base de antraciclina foram tratados com paclitaxel (175 mg/m², 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 global (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

B) 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 um⁴ ou dois⁸ anos.
- Os estudos NCCTG N9831 e NSABP-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 1 a seguir.

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

acompanhamento de 5 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 <i>versus</i> observação	< 0,0001		< 0,0001	
Razão de risco <i>versus</i> 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 <i>versus</i> observação	< 0,0001		< 0,0001	
Razão de risco <i>versus</i> 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%)

Parâmetro	Observação N = 1.693	Herceptin® 1 ano N = 1.693	Observação N = 1.697***	Herceptin® 1 ano N = 1.702***
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 <i>versus</i> observação	< 0,0001		< 0,0001	
Razão de risco <i>versus</i> 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 <i>versus</i> observação	0,24		0,0005	
Razão de risco <i>versus</i> observação	0,75		0,76	

*O *endpoint* coprimário de sobrevida livre de doença de 1 ano *versus* observação atingiu o limite estatístico pré-definido.

**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 SLD 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 (IC 95% 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 NSABP-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/m², na forma de infusão intravenosa contínua, administrada toda semana, por um período de 12 semanas;

ou

- paclitaxel intravenoso: 175 mg/m², 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 NSABP-B31 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 <i>versus</i> AC→P	HR <i>versus</i> 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: doxorubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; H: trastuzumabe; HR: razão de risco

* 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 sobrevida global (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. A razão de risco 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 NSABP-B31 e NCCTG N9831 foi 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, IC 95% [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% (IC 95% 4,9%, 10,0%).

A análise final de SG a partir da análise conjunta dos estudos NSABP-B31 e NCCTG N9831 foi resumida na Tabela 3 a seguir.

Tabela 3 - Análise final da sobrevida global a partir da análise conjunta dos estudos NSABP-B31 e NCCTG N9831⁹

Parâmetro	AC→P (N = 2.032)	AC→PH (N = 2.031)	Valor de p versus AC→P	HR versus AC→P (I C 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; HR: razão de risco

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 estrogênio e progesterona 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/m², 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/m², 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 Tabela 4 e Tabela 5.

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)	HR 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; HR = razão de risco

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	HR versus AC→D
-----------	---------------------	-----------------------	----------------------	-------------------

			AC→D (log-rank)	(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; HR = razão de risco

No estudo BCIRG 006, para o *endpoint* primário, sobrevida livre de doença, a razão de risco 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 [HR 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 [HR 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-positiva, 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 6 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)	Razão de risco (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. A razão de risco 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

C) 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 (valor de $p = 0,0046$, 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% [HR 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 (IHK 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

D) Estudos de comparabilidade entre HERZUMA® e o medicamento comparador (Herceptin®)

Todos os estudos foram conduzidos de acordo com as *Boas Práticas Clínicas da International Council for Harmonization*, com os princípios da Declaração de Helsinque, com as regras americanas e europeias e com os regulamentos e diretrizes sobre a realização de estudos clínicos.

Estudo CT-P6 1.5: Foi feito um estudo randomizado, duplo-cego, de dois grupos, de grupos paralelos e dose única para comparar a farmacocinética, segurança e imunogenicidade das duas formulações de trastuzumabe (HERZUMA® e Herceptin® licenciado nos EUA) em sujeitos saudáveis. Esse estudo foi um estudo duplo-cego, de dois grupos, de grupos paralelos e dose única. No total, 70 sujeitos saudáveis do sexo masculino, com idades entre 18 e 55 anos, inclusive, foram incluídos. Dentre eles, havia 12 sujeitos japoneses em cada grupo. Trinta e cinco sujeitos foram incluídos em cada um dos dois grupos do estudo clínico. Em cada grupo, todos os sujeitos receberam uma dose única de HERZUMA® ou Herceptin® por infusão intravenosa (IV) por 90 minutos (± 5 minutos) no dia 1, seguida de 10 semanas durante as quais a PK (farmacocinética), segurança e imunogenicidade foram medidas. As amostras de sangue para análise PK foram coletadas até o dia 71. As avaliações de segurança incluíram a coleta de eventos adversos (EAs), IRRs, resultados dos testes laboratoriais clínicos, medições dos sinais vitais, eletrocardiogramas (ECGs), exames físicos e alteração na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). A possível imunogenicidade do HERZUMA® e do Herceptin® foi avaliada medindo os anticorpos antimedamentos (*Antidrug Antibody*, ADA) e anticorpos neutralizantes (Neutralizing Antibody, Nab). Um exame do término do estudo (*End of Study*, EOS) foi realizado no dia 71. Os ICs de 90% das razões da média geométrica dos LS da AUC_{inf}, AUC_{last} e C_{máx} estavam totalmente contidos na margem de bioequivalência predefinida de

80% a 125%, indicando a bioequivalência entre o **HERZUMA®** e o Herceptin®.

Estudo CT-P6 3.2: Estudo de fase 3, duplo-cego, randomizado, de grupos paralelos, com controle ativo para comparar a eficácia e segurança do **HERZUMA®** e do Herceptin® como tratamento neoadjuvante e adjuvante em pacientes com câncer de mama em estágio inicial HER2-positivo. Este foi um estudo de fase 3, duplo-cego, randomizado, de grupos paralelos, com controle ativo, multicêntrico, internacional e prospectivo.

O objetivo principal desse estudo foi demonstrar a equivalência do **HERZUMA®** e Herceptin®, ambos administrados em combinação com docetaxel (ciclos 1 a 4) após 5-fluorouracila, epirrubicina e ciclofosfamida (FEC) (ciclos 5 a 8), em termos de eficácia, conforme determinado pela resposta patológica completa (RpC) em pacientes com câncer de mama em estágio inicial operável positivo para o receptor do fator de crescimento epidérmico humano (*Human Epidermal Growth Factor Receptor, HER2*).

Os objetivos secundários desse estudo foram avaliar os parâmetros de eficácia adicionais (taxa de resposta global [TRG], sobrevida livre de doença [SLD], sobrevida livre de progressão (da doença) [SLP], sobrevida global [SG], taxa de conservação da mama e outras RCps) e obter dados farmacocinéticos (*Pharmacokinetic, PK*), farmacodinâmicos, de segurança e biomarcadores adicionais.

Tabela 8 – As análises estatísticas dos endpoints da eficácia do Estudo CT-P6 3.2 durante o período Neoadjuvante e cirurgia para CPP e conjunto ITT

	CPP		Conjunto ITT	
	HERZUMA® (n=248)	Herceptin® (n=256)	HERZUMA® (n=271)	Herceptin® (n=278)
Endpoint primário: RpC (ypT0/is, ypN0)				
Taxa de resposta (%) (IC exato de 95%) ¹	46,77 (40,43 – 53,19)	50,39 (44,10 – 56,68)	43,54 (37,55 – 49,67)	47,12 (41,13 – 53,17)
Estimativa de diferença (IC 95%) ² da taxa de resposta	-0,0362 (-0,1238 – 0,0516)		-0,0358 (-0,1198 – 0,0480)	
RpC de mama e nódulos axilares com ausência de CDIS (ypT0, ypN0)				
Taxa de resposta (%) (IC exato de 95%) ^a	39,92 (33,78 – 46,31)	41,41 (35,31 – 47,71)	37,27 (31,50 – 43,32)	38,85 (33,09 – 44,85)
Estimativa de diferença (IC 95%) ^b da taxa de resposta	-0,0149 (-0,1022 – 0,0731)		-0,0158 (-0,0996 – 0,0685)	
RpC de mama (ypT0/is)				
Taxa de resposta (%) (IC exato de 95%) ^a	51,61 (45,20 – 57,98)	55,08 (48,76 – 61,28)	49,08 (42,98 – 55,20)	52,16 (46,11 – 58,16)
Estimativa de diferença (IC 95%) ^b da taxa de resposta	-0,0347 (-0,1218 – 0,0534)		-0,0308 (-0,1148 – 0,0536)	
Taxa de resposta global (Central)				
TRG (%) (IC exato de 95%) ^a	88,31 (83,64 – 92,03)	89,45 (85,03 – 92,93)	86,35 (81,68 – 90,20)	87,05 (82,53 – 90,76)

Abreviações: IC, Intervalo de confiança; CDIS, Carcinoma ductal *in situ*; ITT, Intenção de tratamento; TRG, Taxa de resposta global; RpC, Resposta patológica completa; CPP, Conjunto por protocolo.

^a IC 95% foi baseado em abordagem binominal exata.

^b IC exato de 95% para diferença foi baseado em abordagem incondicional.

Nota: A resposta completa patológica é baseada na contagem de RpC de mama e nódulos axilares, independentemente do CDIS. A taxa de resposta global foi calculada como o número de pacientes com resposta de resposta completa ou resposta parcial dividida pelo número de pacientes no CPP e conjunto ITT.

O endpoint primário (RpC) do grupo de tratamento do **HERZUMA®** foi similar ao grupo de tratamento do Herceptin®. Para o CPP, a proporção de pacientes que atingiram o RpC no grupo de tratamento com o **HERZUMA®** foi semelhante à do grupo de tratamento com Herceptin®. (46,77% [40,43 – 53,19, IC exato de

95%] e 50,39% [44,10 – 56,68, IC exato de 95%], respectivamente) no momento da cirurgia. O IC de 95% para a estimativa da diferença de tratamento (-0,1238 - 0,0516) foi inteiramente dentro da margem de equivalência de $\pm 0,15$ que indicou equivalência terapêutica entre os 2 grupos de tratamento. Os *endpoints* secundários de eficácia, as taxa de resposta global (TRG) durante o período neoadjuvante, a proporção de pacientes que atingiram outros RpC e taxa de conservação da mama foram semelhantes entre os grupos de tratamento **HERZUMA**[®] e Herceptin[®] no conjunto CPP e ITT.

Os resultados secundários de eficácia em termos de análise tempo-a-evento, que incluem SLP, SG e duração do acompanhamento, foram semelhantes entre os grupos de tratamento **HERZUMA**[®] e Herceptin[®]. No CPP, a duração mediana de acompanhamento foi semelhante entre os grupos de tratamento **HERZUMA**[®] e Herceptin[®] (38,9 meses [38,3-39,8, IC de 95%] e 39,7 meses [38,9-40,2, IC de 95%], respectivamente). Não houve diferença estatisticamente significativa nos riscos entre os grupos de tratamento (**HERZUMA**[®] *versus* Herceptin[®]) em termos de SLP e SG. Os resultados para os pacientes no ITT foram semelhantes aos do CPP.

A equivalência terapêutica baseada na margem de equivalência predefinida foi confirmada no conjunto CPP e ITT. O *endpoint* primário (RpC) do grupo de tratamento com o **HERZUMA**[®] foi semelhante ao do grupo de tratamento com Herceptin[®]. A eficácia secundária resulta em termos de outros RpCs, taxa de conservação da mama, TRG e análises de tempo para evento, sustentando que a eficácia do **HERZUMA**[®] foi semelhante à do Herceptin[®].

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 overexpresses 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, Byakhov 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.
- ¹⁰ Clinical Study Report CT-P6 1.5: A Randomized, Double-blind, Two-arm, Parallel-group, Single-dose Study to Compare the Pharmacokinetics, Safety, and Immunogenicity of Two Formulations of Trastuzumab (CT-P6 and US-licensed Herceptin) in Healthy Subjects. September 2016
- ¹¹ Clinical Study Report CT-P6 3.2: A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group, Active-Controlled Study to Compare the Efficacy and Safety of CT-P6 and Herceptin as Neoadjuvant and Adjuvant Treatment in Patients with HER2-Positive Early Breast Cancer. April 2019

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

HERZUMA[®] foi desenvolvido como um medicamento biológico semelhante a Herceptin[®] através da

tecnologia de ácido desoxirribonucleico recombinante para codificar um anticorpo monoclonal que é 100% idêntico na sequência de aminoácidos à cadeia pesada e cadeia leve da sequência de trastuzumabe. A molécula é uma imunoglobulina G1 monoclonal humanizada produzida em linhagem celular recombinante de ovário de Hamster chinês para obter o anticorpo monoclonal glicosilado. As propriedades físico-químicas e biológicas do **HERZUMA®** foram avaliadas em detalhe com método analítico ortogonal de última geração.

Os resultados das extensas caracterizações físico-químicas, estruturais e biológicas e dos estudos pré-clínicos comparativos indicam um alto grau de similaridade entre **HERZUMA®** e Herceptin®. Além disso, a similaridade também foi demonstrada através de testes funcionais *in vitro* e estudos em animais *in vivo*.

Os resultados do estudo CT-P6 1.5 indicaram equivalência farmacocinética entre os produtos (**HERZUMA®** e Herceptin® licenciado nos EUA).

Dados de Herceptin®

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 IgG1 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 Herceptin® foi avaliada em uma análise de modelo de farmacocinética populacional que utilizou um *pool* de dados de 1.582 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 Herceptin® ao longo do tempo. Por causa da eliminação não linear, a depuração total aumentou à 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 ($V_{\max}$) e 8,92 mg/L para a constante de Michaelis-Menten (K_m). 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 5° – 95°) e do parâmetro farmacocinético em concentrações clinicamente relevantes ($C_{\max}$ e $C_{\min}$) para câncer de mama e câncer gástrico avançado tratados com os regimes semanal ou a cada três semanas estão descritos nas Tabela 9 e Tabela 10 a seguir.

Tabela 9 – Valores de exposição farmacocinética populacional prevista no Ciclo 1 (com percentis 5° – 95°) para regimes IV em câncer de mama e câncer gástrico avançado

Regime	Tipo de tumor primário	N	$C_{\min}$ (mcg/mL)	$C_{\max}$ (mcg/mL)	AUC (mcg.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	Câncer de mama inicial/metastático	1.195	37,7 (12,3 – 70,9)	88,3 (58 – 144)	1.066 (586 – 1.754)

Regime	Tipo de tumor primário	N	C _{min} (mcg/mL)	C _{máx} (mcg/mL)	AUC (mcg.dia/mL)
semana					

Tabela 10 - Valores de exposição farmacocinética populacional prevista no estado de equilíbrio (com percentis 5° – 95°) para regimes de dosagem com Herceptin® IV em câncer de mama e câncer gástrico avançado

Regime	Tipo de tumor primário	N	C _{min,ss} (mcg/mL)	C _{máx,ss} (mcg/mL)	AUC _{ss} (mcg.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 trastuzumabe (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.

Bioequivalência foi considerada que o IC 90% das razões geométricas médias dos parâmetros primários de PK para HERZUMA® e Herceptin® ficasse entre 80-125%. O estudo CT-P6 1.5 (Tabela 11 e Figura 1) demonstrou a bioequivalência entre HERZUMA® e Herceptin®.

Tabela 11 - Análise estatística dos parâmetros farmacocinéticos do soro para o trastuzumabe (ANCOVA) (População farmacocinética)

Comparação	Parâmetro Farmacocinético (Unidade)	Médias Geométricas dos LS ^a		% Razão ^a (Teste/Referência)	IC 90% ^a
		Teste (n=35)	Referência (n=35)		
HERZUMA® (Teste) versus Herceptin® (Referência)	ASC _{0-inf} (h·mcg/mL)	19523,05	19709,36	99,05	93,00 – 105,51
	AUC _{0-último} (h·mcg/mL)	18183,73	18312,53	99,30	92,85 – 106,20
	C _{máx} (mcg/mL)	127,95	132,48	96,58	90,93 – 102,59

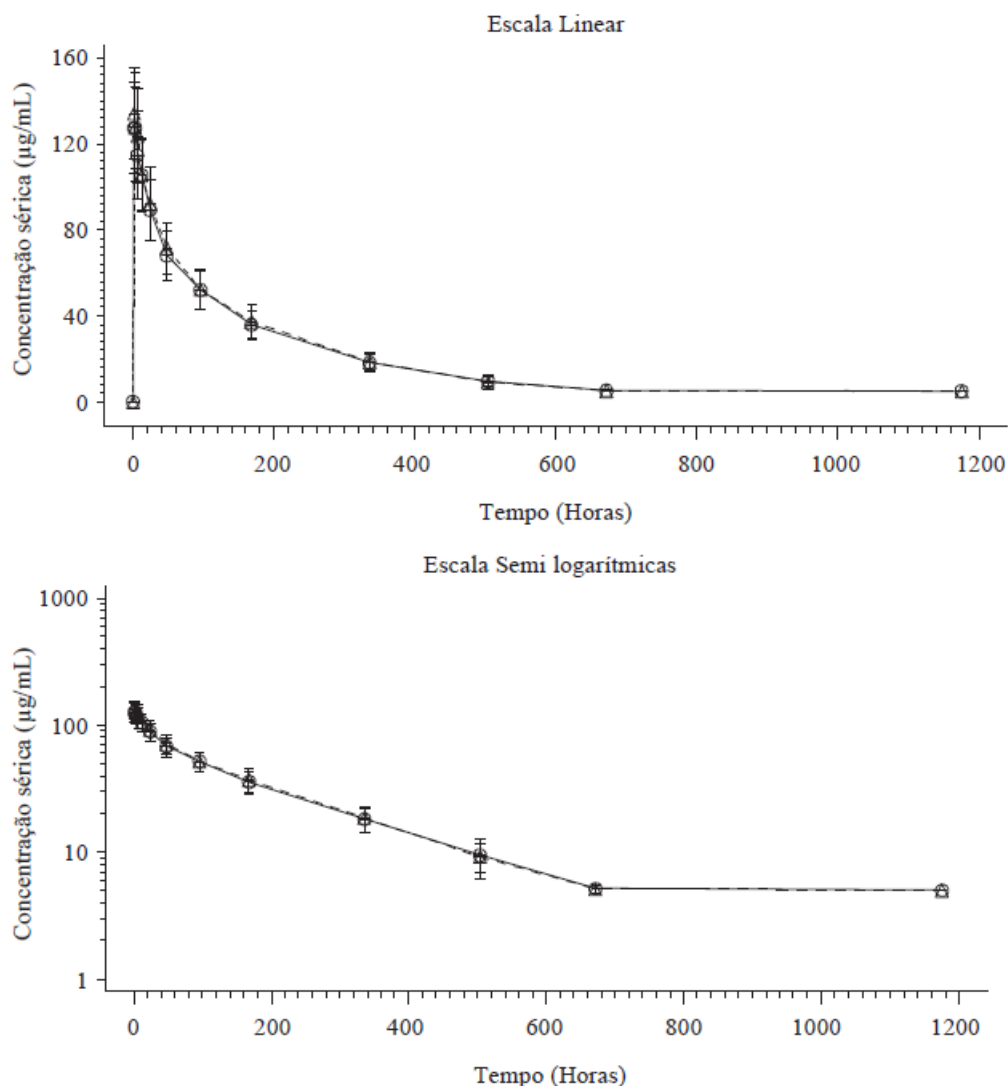
Abreviações: ANCOVA, Análise de covariância; AUC_{inf}, Área sob a curva de concentração sérica *versus* tempo do tempo 0 ao extrapolado para o infinito; AUC_{última}, Área sob a curva de concentração sérica *versus* tempo do tempo 0 à última concentração quantificável; IC, Intervalo de confiança; C_{máx}, Concentração sérica máxima observada; LS, Quadrados mínimos; n, o número de sujeitos incluídos na população farmacocinética.

Nota: Um ANCOVA foi realizado com os parâmetros farmacocinéticos log-transformados naturais como variável dependente, tratamento como efeito fixo e raça como covariável.

^a As diferenças entre as médias ajustadas e 90% ICs para as diferenças foram exponenciadas para fornecer estimativas da razão das médias geométricas ajustadas e 90% ICs para as razões.

Figura 1 – Apresentação gráfica da concentrações séricas médias (±SD) de trastuzumabe por Tratamento (Escala Linear e Escala Semi logarítmicas)

(População PK)



SD: desvio padrão; PK: farmacocinética.

Fonte: Estudo CT-P6 1.5

Segurança não clínica

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade para estabelecer o potencial carcinogênico de trastuzumabe.

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 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 “5. Advertências e Precauções”).

4. CONTRAINDICAÇÕES

O trastuzumabe é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao trastuzumabe ou a qualquer outro excipiente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A terapia com trastuzumabe 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 trastuzumabe (vide item “9. Reações Adversas”).

Pode ser difícil diferenciar, clinicamente, as reações relacionadas à infusão das 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 trastuzumabe, que incluem dispneia, hipotensão, sibilância, broncoespasmo, taquicardia, redução na saturação de oxigênio e dificuldade respiratória, taquiarritmia supraventricular e urticária foram relatadas (vide item “9. 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 trastuzumabe.

Reações pulmonares

Eventos adversos pulmonares graves com o uso de trastuzumabe, 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 trastuzumabe.

Disfunção cardíaca

Considerações gerais

Pacientes tratados com trastuzumabe 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 trastuzumabe em monoterapia ou em combinação com taxano após regimes quimioterápicos com antraciclina (doxorubicina ou epirrubina). A insuficiência cardíaca pode ser de moderada a grave, e já houve casos de óbito (vide item “9. 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 trastuzumabe (vide item “3. Características Farmacológicas” “Farmacocinética”). Pacientes que utilizam antraciclina após a interrupção do tratamento com trastuzumabe 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 trastuzumabe. Se as antraciclinas forem utilizadas, a função cardíaca do paciente deve ser monitorada cuidadosamente.

Candidatos para o tratamento com trastuzumabe, especialmente aqueles com exposição anterior à antraciclina, devem ser submetidos a uma avaliação cardíaca de base, incluindo histórico e exame físico, 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 trastuzumabe.

Se a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) percentual cair dez pontos em relação ao exame basal e abaixo de 50%, trastuzumabe 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 trastuzumabe 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 trastuzumabe em pacientes que apresentam disfunção cardíaca não foram estudadas prospectivamente. Se insuficiência cardíaca sintomática for desenvolvida durante o tratamento com trastuzumabe, 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 trastuzumabe continuou o tratamento com trastuzumabe sem apresentar nenhum evento clínico cardíaco adicional.

Câncer de mama metastático

Trastuzumabe 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 trastuzumabe. 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 trastuzumabe 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 trastuzumabe.

Tratamento adjuvante

O trastuzumabe 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 trastuzumabe 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 trastuzumabe 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 trastuzumabe e uso prévio ou concomitante com medicamentos anti-

hipertensivos. O risco de disfunção cardíaca em pacientes que receberam trastuzumabe após a conclusão da quimioterapia adjuvante foi associado com alta dose cumulativa de antraciclina administrada antes de iniciar o tratamento com trastuzumabe e com o alto índice de massa corpórea ($IMC > 25 \text{ kg/m}^2$).

Tratamento neoadjuvante-adjuvante

Em pacientes com câncer de mama inicial elegíveis para o tratamento neoadjuvante-adjuvante, a terapia com trastuzumabe concomitantemente com antraciclina 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 (doxorubicina) ou 360 mg/m^2 (epirubicina).

Se os pacientes forem tratados concomitantemente com baixa dose de antraciclina e trastuzumabe 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 **HERZUMA®** 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.

O trastuzumabe 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 trastuzumabe, 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 trastuzumabe e por 7 meses após o término do tratamento (vide item “3. Características Farmacológicas” “Farmacocinética”). As mulheres que engravidarem devem ser informadas sobre a possibilidade de dano ao feto. Se uma mulher grávida for tratada com trastuzumabe, ou se a paciente engravidar enquanto estiver sendo tratada com trastuzumabe ou dentro do período de 7 meses após a última dose de trastuzumabe, é aconselhável monitoramento cuidadoso por uma equipe multidisciplinar. Se ocorrer gravidez durante o uso ou nos 7 meses seguintes da última dose do trastuzumabe, por favor, reporte imediatamente para o Serviço de Atendimento ao Consumidor Celltrion 0800 7714205. Informações adicionais serão requeridas durante a gravidez exposta ao trastuzumabe e no primeiro ano de vida do recém-nascido.

Não se sabe se trastuzumabe 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 “3. Características Farmacológicas” “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 trastuzumabe.

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 trastuzumabe não se altera com a idade (vide item “3. Características Farmacológicas” “Farmacocinética em Populações Especiais”). Nos estudos clínicos, pacientes com 65 anos de idade ou mais não receberam doses reduzidas de trastuzumabe.

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia de trastuzumabe 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

O trastuzumabe possui uma pequena influência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Tontura e sonolência podem ocorrer durante o tratamento com trastuzumabe (vide item “9. Reações Adversas”).

Pacientes que apresentam sintomas relacionados com a infusão, vide item “5. 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 o trastuzumabe possa causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos formais sobre interações medicamentosas com trastuzumabe em humanos.

Não foram observadas interações clinicamente significativas entre trastuzumabe e a medicação utilizada concomitantemente nos estudos clínicos (vide item “3. Características Farmacológicas” “Farmacocinética”).

Em estudos nos quais trastuzumabe 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-hidrodoxorrubicinona, 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, **HERZUMA®** deve ser conservado sob refrigeração (entre 2 e 8°C).

Cuidados de conservação da solução reconstituída

O produto reconstituído é física e quimicamente estável durante **48 horas sob temperatura entre 2 e 8°C** 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°C.

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 **HERZUMA®** 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 °C.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 60 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.

HERZUMA® 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 **HERZUMA®**.

HERZUMA® 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 **HERZUMA®** (trastuzumabe) e não Kadcyla® (trastuzumabe entansina).

Modo de usar

HERZUMA® 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

HERZUMA® deve ser cuidadosamente manuseado durante a reconstituição. A formação de espuma excessiva durante a reconstituição ou a agitação da solução de **HERZUMA®** reconstituído pode resultar em problemas com a quantidade da solução de **HERZUMA®** 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 **HERZUMA®**, 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. **HERZUMA®** 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:

$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{Peso corpóreo (kg)} \times \text{dose (4 mg/kg de ataque ou 2 mg/kg de manutenção)}}{21 \text{ (mg/mL, concentração da solução reconstituída)}}$$

- 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) = $\frac{\text{Peso corpóreo (kg)} \times \text{dose (8 mg/kg de ataque ou 6 mg/kg de manutenção)}}{21 \text{ (mg/mL, concentração da solução reconstituída)}}$

A quantidade apropriada da solução deve ser retirada do frasco-ampola e adicionada a uma bolsa de infusão com 250 mL de cloreto de sódio 0,9%. Não deve ser usada solução de dextrose (5%) (vide item “8. Posologia e Modo de Usar” “Incompatibilidades”). A bolsa deve ser invertida suavemente para misturar a solução e evitar a formação de espuma. 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 “7. 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. **HERZUMA®** deve ser administrado como infusão intravenosa durante 90 minutos.

Doses subsequentes: a dose semanal recomendada de **HERZUMA®** 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 trastuzumabe e imediatamente após as doses subsequentes de trastuzumabe se a dose anterior de trastuzumabe 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 trastuzumabe 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.

Trastuzumabe não deve ser misturado ou diluído com outros fármacos.

Duração do tratamento

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

Os pacientes com câncer de mama inicial devem ser tratados com **HERZUMA®** durante 1 ano ou até a 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 **HERZUMA®** no prazo de uma semana ou menos, a dose de manutenção habitual de **HERZUMA®** (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 **HERZUMA®** 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 **HERZUMA®** durante um prazo superior a uma semana, uma nova

dose de ataque (reataque) de **HERZUMA®** 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 **HERZUMA®** (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 **HERZUMA®** pode ser reduzida ou interrompida (vide item “5. Advertências e Precauções”).

Não foram realizadas reduções na dose de **HERZUMA®** durante os estudos clínicos. Os pacientes podem continuar a terapia com **HERZUMA®** 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 12 a seguir apresenta as reações adversas que foram relatadas em associação com o uso de trastuzumabe isolado ou em combinação com quimioterapia em estudos clínicos pivotais. Todos os termos incluídos são baseados na maior porcentagem observada nestes estudos clínicos pivotais.

Tendo em vista que trastuzumabe é comumente utilizado com outros agentes quimioterápicos e radioterapia, geralmente é difícil confirmar a relação causal dos eventos adversos para um fármaco/radioterapia em particular. A categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$), não conhecida (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 12 - Resumo das reações adversas ao medicamento que ocorreram em pacientes tratados com trastuzumabe em estudos clínicos

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
Infecções e infestações	Nasofaringite	Muito comum
	Infecção	Muito comum
	<i>Influenza</i>	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	Raro
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Redução de peso	Muito comum
	Aumento de peso	Muito comum
	Redução do apetite	Muito comum
Distúrbios psiquiátricos	Insônia	Muito comum
	Depressão	Comum
	Ansiedade	Comum
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura	Muito comum
	Cefaleia	Muito comum
	Parestesia	Muito comum
	Hipoestesia	Muito comum
	Disgeusia	Muito comum
	Hipertonia	Comum

Classe do sistema orgânico	Reação adversa *	Frequência
	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
	Fogachos	Muito comum
	⁺ ¹ Hipotensão	Comum
	Hipertensão	Comum
	Vasodilatação	Comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	⁺ Dispénia	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
	<i>Rash</i>	Muito comum
	Alopecia	Muito comum
	Síndrome da eritrodisestesia palmo-plantar	Muito comum
	Distúrbio ungueal	Muito comum
	Acne	Comum
	Dermatite	Comum
	Pele seca	Comum
	Hiperidrose	Comum
	<i>Rash</i> 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

Classe do sistema orgânico	Reação adversa *	Frequência
	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 semelhantes 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, RRI) 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 “5. 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 dispnéia, ortopneia, exacerbação da tosse, edema pulmonar, galope S3 ou redução na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, foram observados em pacientes tratados com Herceptin® (vide item “5. 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 desenvolveu 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 (doxorubicina mais ciclofosfamida seguidos por paclitaxel) + H (trastuzumabe) foi estimado em 3,2%, comparado com 0,8% em pacientes tratados com AC → P. Nenhum aumento na incidência cumulativa de eventos cardíacos foi observado em 5 anos de acompanhamento adicionais.

Em 5,5 anos, os índices de eventos cardíacos sintomáticos ou eventos relacionados a FEVE foram 1,0%, 2,3% e 1,1%, respectivamente, nos braços de tratamento com AC → D (doxorubicina mais ciclofosfamida seguidos por docetaxel), AC → DH (doxorubicina mais ciclofosfamida seguidos por docetaxel mais trastuzumabe), e DCarbH (docetaxel, carboplatina e trastuzumabe). Para insuficiência cardíaca congestiva sintomática (NCI-CTC Grau 3-4), os índices de 5 anos foram 0,6%, 1,9% e 0,4%, respectivamente, nos braços de tratamento AC → D, AC → DH e DCarbH. O risco global de desenvolvimento de eventos cardíacos sintomáticos foi baixo e similar para pacientes nos braços de tratamento com AC → D e DCarbH. Com relação aos braços de tratamento AC → D e DCarbH, houve aumento do risco de desenvolvimento de eventos cardíacos sintomáticos para pacientes do braço de tratamento AC → DH, sendo discernível por aumento contínuo no índice cumulativo de eventos cardíacos sintomáticos ou 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 $\geq$ 50% após o evento) foi evidente em 71,4% dos pacientes tratados com Herceptin®. A reversibilidade da disfunção ventricular esquerda assintomática e sintomática leve foi demonstrada em 79,5% dos pacientes. Aproximadamente 17% dos eventos relacionados à disfunção cardíaca ocorreram após a conclusão do tratamento com Herceptin®.

Na análise conjunta dos estudos NSAPB-B31 e NCCTG N9831, com uma mediana de acompanhamento de 8,1 anos para o grupo AC→PH (doxorubicina mais ciclofosfamida, seguido de paclitaxel mais trastuzumabe), a

incidência por paciente de um novo início de disfunção cardíaca, determinada pela FEVE, permaneceu inalterada em comparação com a análise feita no grupo AC→PH sob mediana de acompanhamento de 2,0 anos: 18,5% dos pacientes no grupo AC→PH com uma redução de FEVE de $\geq 10\%$ a até menos que 50%. A reversibilidade da disfunção ventricular esquerda foi reportada em 64,5% dos pacientes que apresentaram ICC sintomática no grupo AC→PH, sendo assintomática no último acompanhamento, e 90,3% tendo uma recuperação completa ou parcial da FEVE.

Câncer de mama inicial (neoadjuvância-adjuvância)

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

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

Câncer gástrico avançado

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 13 - Resumo das reações adversas ao medicamento que ocorreram em pacientes tratados com HERZUMA® em estudos clínicos (Estudo CT-P6 1.5)

Classe do sistema orgânico	Reação adversa	Frequência
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Mal-estar semelhante à gripe	Comum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Rigidez articular	Comum
	Mialgia	Comum
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Comum
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	Suor noturno	Comum
	Rash papular	Comum

Tabela 14 - Resumo das reações adversas ao medicamento que ocorreram em pacientes tratados com HERZUMA® em estudos clínicos (Estudo CT-P6 3.2)

Classe do sistema orgânico	Reação adversa	Frequência
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Anemia	Comum
	Neutropenia febril	Comum
	Leucopenia	Comum
	Neutropenia	Comum
Distúrbios cardíacos	Palpitação	Comum
	Taquicardia	Comum
	Síndrome de Stokes-Adams	Incomum
	Angina pectoris	Incomum
	Cardiotoxicidade	Incomum
	Doença arterial coronariana	Incomum
	Extrassístoles	Incomum
	Incompetência da valva mitral	Incomum
	Efusão pericárdica	Incomum
	Pericardite	Incomum
	Extrassístoles Supraventriculares	Incomum
	Taquicardia Supraventricular	Incomum
	Incompetência da válvula tricúspide	Incomum
	Hipocinesia ventricular	Incomum
Distúrbios oculares	Lacrimejamento (aumento)	Comum
	Blefarite	Incomum

Classe do sistema orgânico	Reação adversa	Frequência
	Blefaroespasmos	Incomum
	Olho seco	Incomum
	Corrimento ocular	Incomum
	Fotopsia	Incomum
Distúrbios gastrintestinais	Constipação	Comum
	Diarreia	Comum
	Náusea	Comum
	Estomatite	Comum
	Vômito	Comum
	Distensão abdominal	Incomum
	Dor abdominal	Incomum
	Dor abdominal superior	Incomum
	Cárie dentária	Incomum
	Dispepsia	Incomum
	Toxicidade gastrintestinal	Incomum
	Hemorragia hemorroidal	Incomum
	Pancreatite aguda	Incomum
	Dor de dente	Incomum
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Astenia	Comum
	Fadiga	Comum
	Mal-estar	Comum
	Edema periférico	Comum
	Pirexia	Comum
	Dor torácica	Incomum
	Calafrios	Incomum
	Edema facial	Incomum
	Pirexia	Incomum
	Extravasamento no local de infusão	Incomum
	Dor no local da infusão	Incomum
	Inflamação da mucosa	Incomum
	Edema periférico	Incomum
	Xerose	Incomum
Infecções e infestações	<i>Influenza</i>	Comum
	Rinite	Comum
	Conjuntivite	Incomum
	Infecção fúngica no ouvido	Incomum
	Nasofaringite	Incomum
	Herpes oral	Incomum
	Otite média	Incomum
	Paroníquia	Incomum
	Faringite	Incomum
	Infecção do trato respiratório superior	Incomum
Danos, intoxicação e complicações de procedimentos	Reação relacionada à infusão	Comum
Investigações	Aumento da alanina aminotransferase	Comum
	Fosfatase alcalina no sangue aumentada	Comum
	Lactato Desidrogenase aumentada	Comum
	Fração de ejeção diminuída	Comum
	Contagem de neutrófilos diminuída	Comum
	Aspartato aminotransferase aumentada	Incomum
	Bilirrubina sanguínea aumentada	Incomum
	Creatinina no sangue aumentada	Incomum
	Pressão sanguínea aumentada	Incomum
	Ureia no sangue aumentada	Incomum
	QT prolongado no eletrocardiograma	Incomum

Classe do sistema orgânico	Reação adversa	Frequência
	Diminuição da contagem de glóbulos brancos	Incomum
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Redução do apetite	Comum
	Desidratação	Incomum
	Hipocalcemia	Incomum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Artralgia	Comum
	Dor nas costas	Comum
	Mialgia	Comum
	Dor no osso	Incomum
	Espasmos musculares	Incomum
	Dor musculoesquelética	Incomum
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Comum
	Tontura	Incomum
	Disgeusia	Incomum
	Parestesia	Incomum
	Neuropatia sensorial periférica	Incomum
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Dispneia	Comum
	Epistaxis	Comum
	Tosse alérgica	Incomum
	Tosse	Incomum
	Disfonia	Incomum
	Dispneia	Incomum
	Úlcera nasal da mucosa	Incomum
	Dor orofaríngea	Incomum
	Rinorréia	Incomum
	Inflamação do trato respiratório superior	Incomum
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	Alopecia	Comum
	Dermatite acneiforme	Comum
	Pele seca	Comum
	Descoloração de unha	Comum
	Prurido generalizado	Comum
	Rash	Comum
	Rash macular	Comum
	Rash maculopapular	Comum
	Dermatite	Incomum
	Dermatite alérgica	Incomum
	Eritema	Incomum
	Distrofia ungueal	Incomum
	Onicomadose	Incomum
	Dor de pele	Incomum
	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	Incomum
	Petéquias	Incomum
	Prurido	Incomum
	Rash generalizada	Incomum
	Rash papular	Incomum
	Rash prurido	Incomum
	Irritação da pele	Incomum
	Urticaria	Incomum
Distúrbios vasculares	Hipertensão	Comum
	Ondas de calor	Incomum
	Hipotensão	Incomum
	Tromboflebite	Incomum
	doenças vasculares	Incomum
	Vasculite	Incomum
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Trombocitopenia	Incomum
	Trombocitose	Incomum
Distúrbios psiquiátricos	Insônia	Incomum

Classe do sistema orgânico	Reação adversa	Frequência
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	Corrimento vaginal	Incomum
	Dor nas mamas	Incomum
	Corrimento vaginal	Incomum
	Prurido vulvovaginal	Incomum

Tabela 15 - 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 $\geq 10\%$ da FEVE para um valor $< 50\%$	1,1%	4,6%
Valor absoluto $< 50\%$	1,1%	5,9%
*Redução $\geq 10\%$ da FEVE para um valor $\geq 50\%$	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 16 - 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%
$\geq$ 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 na Tabela 17.

Tabela 17 - 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 diferença significativa 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 do 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 diferença significativa 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 do 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 do 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 participaram do braço de tratamento contendo trastuzumabe (Herceptin®) versus 80 pacientes (28%) no braço comparador tiveram algum grau de diarreia. Pelo critério de gravidade usando NCICTCAE v3.0, a porcentagem de pacientes que teve 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 18 - Reações adversas relatadas durante a pós-comercialização de trastuzumabe (Herceptin®)

Classe do sistema orgânico	Reação adversa
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Hipoprotrombinemia
	Trombocitopenia imune

Classe do sistema orgânico	Reação adversa
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
	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 19 indica os eventos adversos que historicamente foram relatados em pacientes que receberam trastuzumabe. Tendo em vista que não há evidência de relação causal entre trastuzumabe e esses eventos, eles são considerados como não esperados para o propósito de relatórios de segurança de Farmacovigilância.

Tabela 19 - 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

Considerando os dados de segurança disponíveis do produto de referência Herceptin®, não há diferença significativa nas toxicidades esperadas para cada condição de utilização e população de pacientes. Os resultados

dos dados de caracterização físico-química, estrutural e biológica, os estudos pré-clínicos e clínicos comparativos indicam similaridade entre **HERZUMA®** e Herceptin®.

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.

DIZERES LEGAIS

Registro 1.9216.0002

Importado e Registrado por:

Celltrion Healthcare Distribuição de Produtos Farmacêuticos do Brasil Ltda.

Rua Cincinato Braga, 340 – São Paulo/SP

CNPJ 05.452.889/0001-61

Produzido por:

Celltrion, Inc.

Incheon - Coreia do Sul

ou

Gensenta Ilaç Sanayi Ve Ticaret A.S.

Istambul - Turquia



Destinação comercial:

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTO DE SAÚDE

Destinação institucional/governamental:

USO SOB PRESCRIÇÃO

PROIBIDA A VENDA AO COMÉRCIO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTO DE SAÚDE

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em XX/XX/XXXX.

VPS08

HERZUMA[®]
(trastuzumabe)

**Celltrion Healthcare Distribuição de Produtos
Farmacêuticos do Brasil Ltda.
Pó liofilizado para solução injetável para
infusão
440 mg**

trastuzumabe

HERZUMA® é um medicamento biossimilar desenvolvido para ser altamente semelhante ao Herceptin®. O desenvolvimento do **HERZUMA®** demonstrou que ele é comparável ao Herceptin® em termos de qualidade, segurança e eficácia.

Agente antineoplásico**APRESENTAÇÃO**

HERZUMA® 440 mg: pó liofilizado para solução injetável para infusão intravenosa.

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

**VIA INTRAVENOSA
USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

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

* O volume da solução reconstituída (diluído 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 **HERZUMA®** 440 mg: cloridrato de histidina, histidina, trealose di-hidratada e polissorbato 20.

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES****Câncer de mama metastático**

HERZUMA® 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

HERZUMA® 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 doxorubicina 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 **HERZUMA®** para câncer de mama localmente avançado (inclusive inflamatório) ou tumores > 2 cm de diâmetro.

Câncer gástrico avançado

HERZUMA® 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

HERZUMA® (trastuzumabe) é um medicamento biológico desenvolvido pela via da comparabilidade

(biossimilar). O programa de desenvolvimento do produto foi projetado para demonstrar a comparabilidade entre **HERZUMA®** e o medicamento comparador (Herceptin®).

A) 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 (doxorubicina ou epirubicina) mais ciclofosfamida (AC), como terapia de primeira linha para pacientes com câncer de mama metastático que apresentavam tumor com superexpressão HER2.²

Pacientes que tinham recebido previamente quimioterapia adjuvante à base de antraciclina foram tratados com paclitaxel (175 mg/m², 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 global (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

B) 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 um⁴ ou dois⁸ anos.
- Os estudos NCCTG N9831 e NSABP-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 1 a seguir.

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

Parâmetro	Mediana de acompanhamento de 12 meses		Mediana de acompanhamento de 8 anos	
	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%)

Parâmetro	Mediana de acompanhamento de 12 meses		Mediana de acompanhamento de 8 anos	
	Observação N = 1.693	Herceptin® 1 ano N = 1.693	Observação N = 1.697***	Herceptin® 1 ano N = 1.702***
Valor de p <i>versus</i> observação	< 0,0001		< 0,0001	
Razão de risco <i>versus</i> 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 <i>versus</i> observação	< 0,0001		< 0,0001	
Razão de risco <i>versus</i> 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 <i>versus</i> observação	< 0,0001		< 0,0001	
Razão de risco <i>versus</i> 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 <i>versus</i> observação	0,24		0,0005	
Razão de risco <i>versus</i> observação	0,75		0,76	

*O *endpoint* coprimário de sobrevida livre de doença de 1 ano *versus* observação atingiu o limite estatístico pré-definido.

**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 pré-determinado 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 SLD 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 (IC 95% 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 NSABP-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/m², na forma de infusão intravenosa contínua, administrada toda semana, por um período de 12 semanas;

ou

- paclitaxel intravenoso: 175 mg/m², 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 NSABP-B31 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	HR 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: doxorubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; H: trastuzumabe; HR: razão de risco

* 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 pré-determinado 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, sobrevivida livre de doença, a adição de Herceptin® à quimioterapia com paclitaxel resultou em redução de 52% no risco de recidiva da doença. A razão de risco transforma-se em um benefício absoluto, em termos de taxa de sobrevivida 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 NSABP-B31 e NCCTG N9831 foi 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%; IC 95% [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% (IC 95% 4,9%, 10,0%).

A análise final de SG a partir da análise conjunta dos estudos NSABP-B31 e NCCTG N9831 foi resumida na Tabela 3 a seguir.

Tabela 3 - Análise final da sobrevivida global a partir da análise conjunta dos estudos NSABP-B31 e NCCTG N9831⁹

Parâmetro	AC→P (N = 2.032)	AC→PH (N = 2.031)	Valor de p versus AC→P	HR 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: doxorubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; H: trastuzumabe; HR: razão de risco

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 estrogênio e progesterona 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/m², 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/m², 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 Tabela 4 e Tabela 5 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)	HR 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 = doxorubicina + ciclofosfamida, seguido por docetaxel; AC→DH = doxorubicina + ciclofosfamida, seguido por docetaxel + trastuzumabe; IC = intervalo de confiança; HR: razão de risco

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)	HR 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 = doxorubicina + ciclofosfamida, seguido por docetaxel; DCarbH = docetaxel, carboplatina e trastuzumabe; IC = intervalo de confiança; HR: razão de risco

No estudo BCIRG 006, para o *endpoint* primário, sobrevida livre de doença, a razão de risco 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 (trastuzumabe - Herceptin®) e 4,6 pontos percentuais (85,5% versus 80,9%) favoráveis ao braço de DCarbH (trastuzumabe - 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 [HR 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 [HR 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, trastuzumabe (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 doxorubicina, 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 6 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)	Razão de risco (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. A razão de risco 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

C) 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% [HR 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 (IHC 2+/FISH+ e IHC 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

D) Estudos de comparabilidade entre HERZUMA® e o medicamento comparador (Herceptin®)

Todos os estudos foram conduzidos de acordo com as *Boas Práticas Clínicas da International Council for Harmonization*, com os princípios da Declaração de Helsinque, com as regras americanas e europeias e com os regulamentos e diretrizes sobre a realização de estudos clínicos.

Estudo CT-P6 1.5: Foi feito um estudo randomizado, duplo-cego, de dois grupos, de grupos paralelos e dose única para comparar a farmacocinética, segurança e imunogenicidade das duas formulações de trastuzumabe (HERZUMA® e Herceptin licenciado nos EUA) em sujeitos saudáveis.

Esse estudo foi um estudo duplo-cego, de dois grupos, de grupos paralelos e dose única. No total, 70 sujeitos saudáveis do sexo masculino, com idades entre 18 e 55 anos, inclusive, foram incluídos. Dentre eles, havia 12 sujeitos japoneses em cada grupo. Trinta e cinco sujeitos foram incluídos em cada um dos dois grupos do estudo clínico. Em cada grupo, todos os sujeitos receberam uma dose única de HERZUMA® ou Herceptin® por infusão intravenosa (IV) por 90 minutos ($\pm$ 5 minutos) no dia 1, seguida de 10 semanas durante as quais a PK (farmacocinética), segurança e imunogenicidade foram medidas. As amostras de sangue para análise PK foram coletadas até o dia 71. As avaliações de segurança incluíram a coleta de eventos adversos (EAs), IRRs, resultados dos testes laboratoriais clínicos, medições dos sinais vitais, eletrocardiogramas (ECGs), exames físicos e alteração na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). A possível imunogenicidade do HERZUMA® e do Herceptin® foi avaliada medindo os anticorpos antimedamentos (*Antidrug Antibody, ADA*) e anticorpos neutralizantes (*Neutralizing Antibody, Nab*). Um exame do término do estudo (*End of Study, EOS*) foi realizado no dia 71. Os ICs de 90% das razões da média geométrica dos LS da AUC_{inf}, AUC_{last} e C_{máx} estavam totalmente contidos na margem de bioequivalência predefinida de 80% a 125%, indicando a bioequivalência entre o HERZUMA® e o Herceptin®.

Estudo CT-P6 3.2: Estudo de fase 3, duplo-cego, randomizado, de grupos paralelos, com controle ativo para comparar a eficácia e segurança do HERZUMA® e do Herceptin® como tratamento neoadjuvante e adjuvante em pacientes com câncer de mama em estágio inicial HER2-positivo. Este foi um estudo de fase 3, duplo-cego, randomizado, de grupos paralelos, com controle ativo, multicêntrico, internacional e prospectivo.

O objetivo principal desse estudo foi demonstrar a equivalência do HERZUMA® e Herceptin®, ambos administrados em combinação com docetaxel (ciclos 1 a 4) após 5-fluorouracila, epirrubicina e ciclofosfamida (FEC) (ciclos 5 a 8), em termos de eficácia, conforme determinado pela resposta patológica completa (RpC) em pacientes com câncer de mama em estágio inicial operável positivo para o receptor do fator de crescimento epidérmico humano (*Human Epidermal Growth Factor Receptor, HER2*).

Os objetivos secundários desse estudo foram avaliar os parâmetros de eficácia adicionais (taxa de resposta global [TRG], sobrevida livre de doença [SLD], sobrevida livre de progressão (da doença) [SLP], sobrevida global (SG), taxa de conservação da mama e outras RCps) e obter dados farmacocinéticos, farmacodinâmicos, de segurança e biomarcadores adicionais.

Tabela 8 - As análises estatísticas dos endpoints da eficácia do Estudo CT-P6 3.2 durante o período Neoadjuvante e cirurgia para CPP e conjunto ITT

	CPP		Conjunto ITT	
	HERZUMA® (n=248)	Herceptin® (n=256)	HERZUMA® (n=271)	Herceptin® (n=278)
Endpoint primário: RpC (ypT0/is, ypN0)				
Taxa de resposta (%) (IC exato de 95%) ¹	46,77 (40,43 – 53,19)	50,39 (44,10 – 56,68)	43,54 (37,55 – 49,67)	47,12 (41,13 – 53,17)
Estimativa de diferença	-0,0362		-0,0358	

(IC 95%) ² da taxa de resposta	(-0,1238 – 0,0516)		(-0,1198 – 0,0480)	
RpC de mama e nódulos axilares com ausência de CDIS (ypT0, ypN0)				
Taxa de resposta (%) (IC exato de 95%) ^a	39,92 (33,78 – 46,31)	41,41 (35,31 – 47,71)	37,27 (31,50 – 43,32)	38,85 (33,09 – 44,85)
Estimativa de diferença (IC 95%) ^b da taxa de resposta	-0,0149 (-0,1022 – 0,0731)		-0,0158 (-0,0996 – 0,0685)	
RpC de mama (ypT0/is)				
Taxa de resposta (%) (IC exato de 95%) ^a	51,61 (45,20 – 57,98)	55,08 (48,76 – 61,28)	49,08 (42,98 – 55,20)	52,16 (46,11 – 58,16)
Estimativa de diferença (IC 95%) ^b da taxa de resposta	-0,0347 (-0,1218 – 0,0534)		-0,0308 (-0,1148 – 0,0536)	
Taxa de resposta global (Central)				
TRG (%) (IC exato de 95%) ^a	88,31 (83,64 – 92,03)	89,45 (85,03 – 92,93)	86,35 (81,68 – 90,20)	87,05 (82,53 – 90,76)

Abreviações: IC, Intervalo de confiança; CDIS, Carcinoma ductal in situ; ITT, Intenção de tratamento; TRG, Taxa de resposta global; RpC, Resposta patológica completa; CPP, Conjunto por protocolo.

^a IC 95% foi baseado em abordagem binominal exata.

^b IC exato de 95% para diferença foi baseado em abordagem incondicional.

Nota: A resposta completa patológica é baseada na contagem de RpC de mama e nódulos axilares, independentemente do CDIS. A taxa de resposta global foi calculada como o número de pacientes com resposta de resposta completa ou resposta parcial dividida pelo número de pacientes no CPP e conjunto ITT.

O *endpoint* primário (RpC) do grupo de tratamento do **HERZUMA**[®] foi similar ao grupo de tratamento do Herceptin[®]. Para o CPP, a proporção de pacientes que atingiram o RpC no grupo de tratamento com o **HERZUMA**[®] foi semelhante à do grupo de tratamento com Herceptin[®]. (46,77% [40,43 – 53,19, IC exato de 95%] e 50,39% [44,10 – 56,68, IC exato de 95%], respectivamente) no momento da cirurgia. O IC de 95% para a estimativa da diferença de tratamento (-0,1238 - 0,0516) foi inteiramente dentro da margem de equivalência de $\pm 0,15$ que indicou equivalência terapêutica entre os 2 grupos de tratamento. Os *endpoints* secundários de eficácia, as taxa de resposta global (TRG) durante o período neoadjuvante, a proporção de pacientes que atingiram outros RpC e taxa de conservação da mama foram semelhantes entre os grupos de tratamento **HERZUMA**[®] e Herceptin[®] no conjunto CPP e ITT.

Os resultados secundários de eficácia em termos de análise tempo-a-evento, que incluem SLP, SG e duração do acompanhamento, foram semelhantes entre os grupos de tratamento **HERZUMA**[®] e Herceptin[®]. No CPP, a duração mediana de acompanhamento foi semelhante entre os grupos de tratamento **HERZUMA**[®] e Herceptin[®] (38,9 meses [38,3-39,8, IC de 95%] e 39,7 meses [38,9-40,2, IC de 95%], respectivamente). Não houve diferença estatisticamente significativa nos riscos entre os grupos de tratamento (**HERZUMA**[®] *versus* Herceptin[®]) em termos de SLP e SG. Os resultados para os pacientes no ITT foram semelhantes aos do CPP.

A equivalência terapêutica baseada na margem de equivalência predefinida foi confirmada no conjunto CPP e ITT. O *endpoint* primário (RpC) do grupo de tratamento com o **HERZUMA**[®] foi semelhante ao do grupo de tratamento com Herceptin[®]. A eficácia secundária resulta em termos de outros RpCs, taxa de conservação da mama, TRG e análises de tempo para evento, sustentando que a eficácia do **HERZUMA**[®] foi semelhante à do Herceptin[®].

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 overexpresses 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, Byakhov 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.

¹⁰ Clinical Study Report CT-P6 1.5: A Randomized, Double-blind, Two-arm, Parallel-group, Single-dose Study to Compare the Pharmacokinetics, Safety, and Immunogenicity of Two Formulations of Trastuzumab (CT-P6 and US-licensed Herceptin) in Healthy Subjects. September 2016

¹¹ Clinical Study Report CT-P6 3.2: A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group, Active-Controlled Study to Compare the Efficacy and Safety of CT-P6 and Herceptin as Neoadjuvant and Adjuvant Treatment in Patients with HER2-Positive Early Breast Cancer. April 2019

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

HERZUMA® foi desenvolvido como um medicamento biológico semelhante a Herceptin® através da tecnologia de ácido desoxirribonucleico recombinante para codificar um anticorpo monoclonal que é 100% idêntico na sequência de aminoácidos à cadeia pesada e cadeia leve da sequência de trastuzumabe. A molécula é uma imunoglobulina G1 monoclonal humanizada produzida em linhagem celular recombinante de ovário de Hamster chinês para obter o anticorpo monoclonal glicosilado. As propriedades físico-químicas e biológicas do **HERZUMA®** foram avaliadas em detalhe com método analítico ortogonal de última geração.

Os resultados das extensas caracterizações físico-químicas, estruturais e biológicas e dos estudos pré-clínicos comparativos indicam um alto grau de similaridade entre **HERZUMA®** e Herceptin®. Além disso, a similaridade também foi demonstrada através de testes funcionais in vitro e estudos em animais in vivo.

Os resultados do estudo CT-P6 1.5 indicaram equivalência farmacocinética entre os produtos (**HERZUMA®** e Herceptin® licenciado nos EUA).

Dados de Herceptin®

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 isótipo da IgG1 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 Herceptin® foi avaliada em uma análise de modelo de farmacocinética populacional que utilizou um *pool* de dados de 1.582 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 Herceptin® ao longo do tempo. Por causa da eliminação não linear, a depuração total aumentou à 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 ($V_{\max}$) 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 5° – 95°) e do parâmetro farmacocinético em concentrações clinicamente relevantes ($C_{\max}$ e $C_{\min}$) para câncer de mama e câncer gástrico avançado tratados com os regimes semanal ou a cada três semanas estão descritos nas Tabela 9 e Tabela 10 a seguir.

Tabela 9 - Valores de exposição farmacocinética populacional prevista no Ciclo 1 (com percentis 5° – 95°) para regimes IV em câncer de mama e câncer gástrico avançado

Regime	Tipo de tumor primário	N	$C_{\min}$ (mcg/mL)	$C_{\max}$ (mcg/mL)	AUC (mcg.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 10 - Valores de exposição farmacocinética populacional prevista no estado de equilíbrio (com percentis 5° – 95°) para regimes de dosagem com Herceptin® IV em câncer de mama e câncer gástrico avançado

Regime	Tipo de tumor primário	N	$C_{\min,ss}$ (mcg/mL)	$C_{\max,ss}$ (mcg/mL)	AUC _{ss} (mcg.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 trastuzumabe (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. Bioequivalência foi considerada que o IC 90% das razões geométricas médias dos parâmetros primários de PK para **HERZUMA**[®] e Herceptin[®] ficasse entre 80-125%. O estudo CT-P6 1.5 (Tabela 11 e Figura 1) demonstrou a bioequivalência entre **HERZUMA**[®] e Herceptin[®].

Tabela 11 - Análise estatística dos parâmetros farmacocinéticos do soro para o trastuzumabe (ANCOVA) (População farmacocinética)

Comparação	Parâmetro Farmacocinético (Unidade)	Médias Geométricas dos LS ^a		% Razão ^a (Teste/Referência)	IC 90% ^a
		Teste (n=35)	Referência (n=35)		
HERZUMA [®] (Teste) <i>versus</i> Herceptin [®] (Referência)	AUC _{0-inf} (h·mcg/mL)	19.523,05	19.709,36	99,05	93,00 – 105,51
	AUC _{0-último} (h·mcg/mL)	18.183,73	18.312,53	99,30	92,85 – 106,20
	C _{máx} (mcg/mL)	127,95	132,48	96,58	90,93 – 102,59

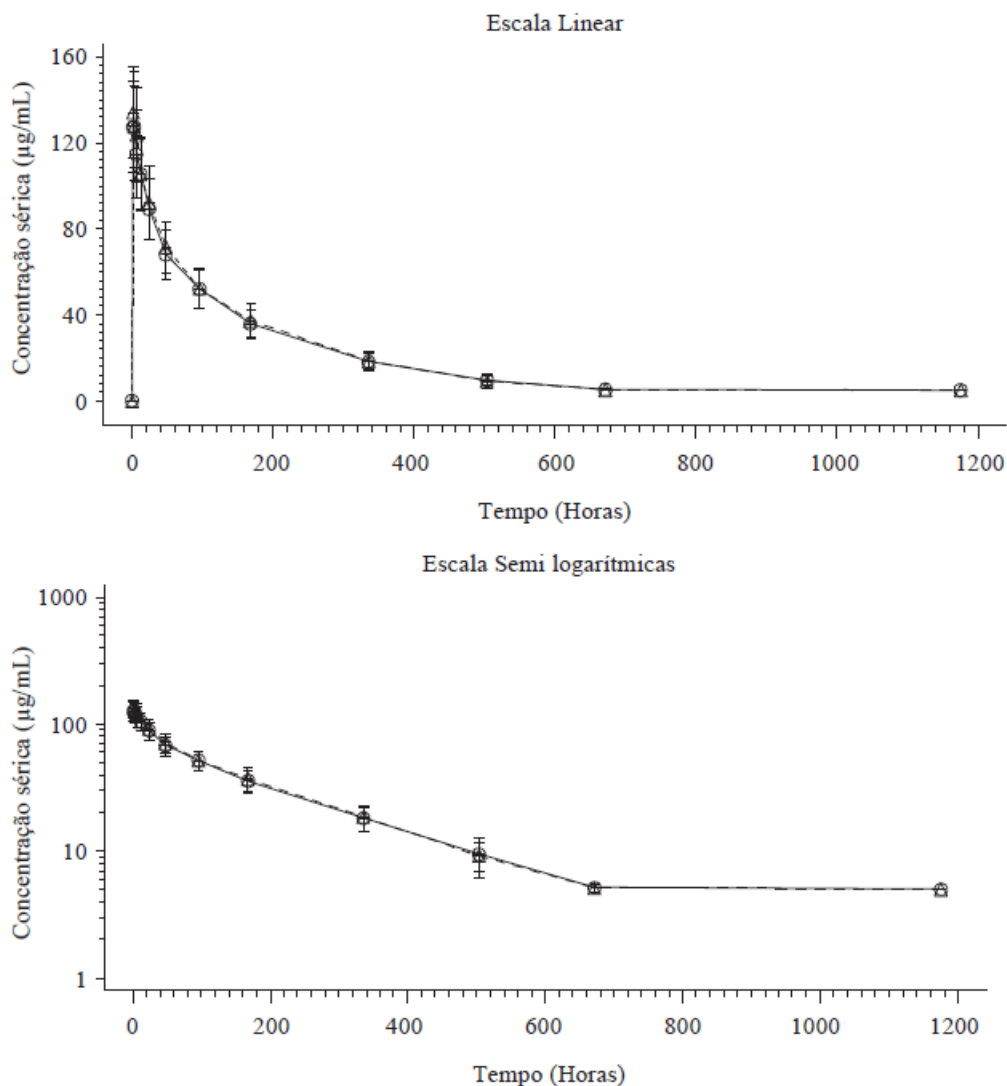
Abreviações: ANCOVA, Análise de covariância; AUC_{inf}, Área sob a curva de concentração sérica *versus* tempo do tempo 0 ao extrapolado para o infinito; AUC_{última}, Área sob a curva de concentração sérica *versus* tempo do tempo 0 à última concentração quantificável; IC, Intervalo de confiança; C_{máx}, Concentração sérica máxima observada; LS, Quadrados mínimos; n, o número de sujeitos incluídos na população farmacocinética.

Nota: Um ANCOVA foi realizado com os parâmetros farmacocinéticos log-transformados naturais como variável dependente, tratamento como efeito fixo e raça como covariável.

^a As diferenças entre as médias ajustadas e 90% ICs para as diferenças foram exponenciadas para fornecer estimativas da razão das médias geométricas ajustadas (Teste/Referência) e 90% ICs para as razões.

Figura 2 – Apresentação gráfica da concentrações séricas médias (±SD) de trastuzumabe por Tratamento (Escala Linear e Escala Semi logarítmicas)

(População PK)



SD: desvio padrão; PK: farmacocinética
 Fonte: Estudo CT-P6 1.5

Segurança não clínica

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade para estabelecer o potencial carcinogênico de trastuzumabe.

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 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 “5. Advertências e Precauções”).

4. CONTRAINDICAÇÕES

O trastuzumabe é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao trastuzumabe ou a qualquer outro excipiente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A terapia com trastuzumabe 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 trastuzumabe (vide item “9. Reações Adversas”).

Pode ser difícil diferenciar, clinicamente, as reações relacionadas à infusão das 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 trastuzumabe, que incluem dispneia, hipotensão, sibilância, broncoespasmo, taquicardia, redução na saturação de oxigênio e dificuldade respiratória, taquiarritmia supraventricular e urticária foram relatadas (vide item “9. 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 trastuzumabe.

Reações pulmonares

Eventos adversos pulmonares graves com o uso de trastuzumabe, 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 trastuzumabe.

Disfunção cardíaca

Considerações gerais

Pacientes tratados com trastuzumabe 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 trastuzumabe em monoterapia ou em combinação com taxano após regimes quimioterápicos com antraciclina (doxorubicina ou epirrubicina). A insuficiência cardíaca pode ser de moderada a grave, e já houve casos de óbito (vide item “9. 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 trastuzumabe (vide item “3. Características Farmacológicas” “Farmacocinética”). Pacientes que utilizam antraciclina após a interrupção do tratamento com trastuzumabe 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 trastuzumabe. Se as antraciclina forem utilizadas, a função cardíaca do paciente deve ser monitorada cuidadosamente.

Candidatos para o tratamento com trastuzumabe, especialmente aqueles com exposição anterior à antraciclina, devem ser submetidos a uma avaliação cardíaca de base, incluindo histórico e exame físico, 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 trastuzumabe.

Se a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) percentual cair dez pontos em relação ao exame basal e abaixo de 50%, trastuzumabe 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 trastuzumabe 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 trastuzumabe em pacientes que apresentam disfunção cardíaca não foram estudadas prospectivamente. Se insuficiência cardíaca sintomática for desenvolvida durante o tratamento com trastuzumabe, 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 trastuzumabe continuou o tratamento com trastuzumabe sem apresentar nenhum evento clínico cardíaco adicional.

Câncer de mama metastático

O trastuzumabe e antraciclina 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 trastuzumabe. 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 trastuzumabe 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 trastuzumabe.

Tratamento adjuvante

O trastuzumabe e antraciclina 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 trastuzumabe 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 trastuzumabe 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 trastuzumabe e uso prévio ou concomitante com medicamentos anti-

hipertensivos. O risco de disfunção cardíaca em pacientes que receberam trastuzumabe após a conclusão da quimioterapia adjuvante foi associado com alta dose cumulativa de antraciclina administrada antes de iniciar o tratamento com trastuzumabe e com o alto índice de massa corpórea ($IMC > 25 \text{ kg/m}^2$).

Tratamento neoadjuvante-adjuvante

Em pacientes com câncer de mama inicial elegíveis para o tratamento neoadjuvante-adjuvante, a terapia com trastuzumabe concomitantemente com antraciclina 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 (doxorubicina) ou 360 mg/m^2 (epirubicina).

Se os pacientes forem tratados concomitantemente com baixa dose de antraciclina e trastuzumabe 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 **HERZUMA**[®] 440 mg, foi associado com toxicidade em neonatos e crianças com idade inferior a 3 anos. Ao administrar **HERZUMA**[®] a um paciente com hipersensibilidade conhecida ao álcool benzílico, **HERZUMA**[®] deve ser reconstituído com água para injeção, e somente uma dose por frasco-ampola de **HERZUMA**[®] deve ser usada. Eventuais sobras devem ser desprezadas.

- 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.

O trastuzumabe 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 trastuzumabe, 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 trastuzumabe e por 7 meses após o término do tratamento (vide item “3. Características Farmacológicas” “Farmacocinética”). As mulheres que engravidarem devem ser informadas sobre a possibilidade de dano ao feto. Se uma mulher grávida for tratada com trastuzumabe, ou se a paciente engravidar enquanto estiver sendo tratada com trastuzumabe ou dentro do período de 7 meses após a última dose de trastuzumabe, é aconselhável monitoramento cuidadoso por uma equipe multidisciplinar. Se ocorrer gravidez durante o uso ou nos 7 meses seguintes da última dose do trastuzumabe, por favor, reporte imediatamente para o Serviço de Atendimento ao Consumidor Celltrion 0800 7714205. Informações adicionais serão requeridas durante a gravidez exposta ao trastuzumabe e no primeiro ano de vida do recém-nascido.

Não se sabe se trastuzumabe 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 “3. Características Farmacológicas” “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 trastuzumabe.

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 trastuzumabe não se altera com a idade (vide item “3. Características Farmacológicas” “Farmacocinética em Populações Especiais”). Nos estudos clínicos, pacientes com 65 anos de

idade ou mais não receberam doses reduzidas de trastuzumabe.

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia de trastuzumabe 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

O trastuzumabe possui uma pequena influência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Tontura e sonolência podem ocorrer durante o tratamento com trastuzumabe (vide item "9. Reações Adversas").

Pacientes que apresentam sintomas relacionados com a infusão, vide item "5. 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 trastuzumabe possa causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos formais sobre interações medicamentosas com trastuzumabe em humanos.

Não foram observadas interações clinicamente significativas entre trastuzumabe e a medicação utilizada concomitantemente nos estudos clínicos (vide item "3. Características Farmacológicas" "Farmacocinética").

Em estudos nos quais trastuzumabe 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-hidrodoxorrubicinona, 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, **HERZUMA**[®] deve ser conservado sob refrigeração (entre 2 e 8°C).

Cuidados de conservação da solução reconstituída

A solução reconstituída com a água bacteriostática para injeção fornecida para **HERZUMA**[®] 440 mg é estável durante 28 dias, quando conservada sob refrigeração entre 2 e 8°C. 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 **HERZUMA**[®] 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 °C.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 72 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.

HERZUMA® 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 **HERZUMA®**.

HERZUMA® 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 **HERZUMA®** (trastuzumabe) e não Kadcyla® (trastuzumabe entansina).

Modo de usar

HERZUMA® 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

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

- Instruções de reconstituição

A reconstituição de **HERZUMA®** 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 **HERZUMA®**, 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. **HERZUMA®** 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:

$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{Peso corpóreo (kg)} \times \text{dose (4 mg/kg de ataque ou 2 mg/kg de manutenção)}}{21 \text{ (mg/mL, concentração da solução reconstituída)}}$$

- 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.

$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{Peso corpóreo (kg)} \times \text{dose (8 mg/kg de ataque ou 6 mg/kg de manutenção)}}{21 \text{ (mg/mL, concentração da solução reconstituída)}}$$

A quantidade apropriada da solução deve ser retirada do frasco-ampola e adicionada a uma bolsa de infusão com 250 mL de cloreto de sódio 0,9%. Não deve ser usada solução de dextrose (5%) (vide item “8. Posologia e Modo de Usar” “Incompatibilidades”). A bolsa deve ser invertida suavemente para misturar a solução e evitar a formação de espuma. 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 “7. 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. **HERZUMA®** deve ser administrado como infusão intravenosa durante 90 minutos.

Doses subsequentes: a dose semanal recomendada de **HERZUMA®** 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 trastuzumabe (Herceptin®) e imediatamente após as doses subsequentes de trastuzumabe (Herceptin®) se a dose anterior de trastuzumabe (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 trastuzumabe 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.

O trastuzumabe 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 **HERZUMA®** até progressão da doença.

Os pacientes com câncer de mama inicial devem ser tratados com **HERZUMA®** por 1 ano ou até a recorrência da doença, o que ocorrer 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 **HERZUMA**[®] no prazo de uma semana ou menos, a dose de manutenção habitual de **HERZUMA**[®] (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 **HERZUMA**[®] 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 **HERZUMA**[®] durante um prazo superior a uma semana, uma nova dose de ataque (reataque) de **HERZUMA**[®] 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 **HERZUMA**[®] (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 **HERZUMA**[®] pode ser reduzida ou interrompida (vide item “5. Advertências e Precauções”).

Não foram realizadas reduções na dose de **HERZUMA**[®] durante os estudos clínicos. Os pacientes podem continuar a terapia com **HERZUMA**[®] 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 12 a seguir apresenta as reações adversas que foram relatadas em associação com o uso de trastuzumabe isolado ou em combinação com quimioterapia em estudos clínicos pivotais. Todos os termos incluídos são baseados na maior porcentagem observada nestes estudos clínicos pivotais.

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

A categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$), não conhecida (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 12 - Resumo das reações adversas ao medicamento que ocorreram em pacientes tratados com trastuzumabe em estudos clínicos

Classe do sistema orgânico	Reação adversa *	Frequência
Infecções e infestações	Nasofaringite	Muito comum
	Infecção	Muito comum
	<i>Influenza</i>	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	Raro
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Redução de peso	Muito comum
	Aumento de peso	Muito comum
	Redução do apetite	Muito comum
Distúrbios psiquiátricos	Insônia	Muito comum
	Depressão	Comum
	Ansiedade	Comum
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura	Muito comum

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
	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
	Fogachos	Muito comum
	⁺ ¹ Hipotensão	Comum
	Hipertensão	Comum
	Vasodilatação	Comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	⁺ Dispênia	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
	<i>Rash</i>	Muito comum
	Alopecia	Muito comum
	Síndrome da eritrodisestesia palmo-plantar	Muito comum
	Distúrbio ungueal	Muito comum
	Acne	Comum
	Dermatite	Comum
	Pele seca	Comum
	Hiperidrose	Comum
	<i>Rash</i> maculopapular	Comum
	Prurido	Comum
	Onicoclasia	Comum
	Urticária	Incomum
Distúrbios	Artralgia	Muito comum

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	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 semelhantes 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.

Tabela 13 - Resumo das reações adversas ao medicamento que ocorreram em pacientes tratados com HERZUMA® em estudos clínicos (Estudo CT-P6 1.5)

Classe do sistema orgânico	Reação adversa	Frequência
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Mal-estar semelhante à gripe	Comum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Rigidez articular	Comum
	Mialgia	Comum
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Comum
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	Suor noturno	Comum
	<i>Rash</i> papular	Comum

Tabela 14 - Resumo das reações adversas ao medicamento que ocorreram em pacientes tratados com HERZUMA® em estudos clínicos (Estudo CT-P6 3.2)

Classe do sistema orgânico	Reação adversa	Frequência
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Anemia	Comum
	Neutropenia febril	Comum
	Leucopenia	Comum
	Neutropenia	Comum
Distúrbios cardíacos	Palpitação	Comum
	Taquicardia	Comum
	Síndrome de Stokes-Adams	Incomum
	Angina <i>pectoris</i>	Incomum
	Cardiotoxicidade	Incomum
	Doença arterial coronariana	Incomum
	Extrassístoles	Incomum
	Incompetência da valva mitral	Incomum

Classe do sistema orgânico	Reação adversa	Frequência
	Efusão pericárdica	Incomum
	Pericardite	Incomum
	Extrassístoles Supraventriculares	Incomum
	Taquicardia Supraventricular	Incomum
	Incompetência da válvula tricúspide	Incomum
	Hipocinesia ventricular	Incomum
Distúrbios oculares	Lacrimejamento (aumento)	Comum
	Blefarite	Incomum
	Blefaroespasmos	Incomum
	Olho seco	Incomum
	Corrimento ocular	Incomum
	Fotopsia	Incomum
Distúrbios gastrintestinais	Constipação	Comum
	Diarreia	Comum
	Náusea	Comum
	Estomatite	Comum
	Vômito	Comum
	Distensão abdominal	Incomum
	Dor abdominal	Incomum
	Dor abdominal superior	Incomum
	Cárie dentária	Incomum
	Dispepsia	Incomum
	Toxicidade gastrintestinal	Incomum
	Hemorragia hemorroidal	Incomum
	Pancreatite aguda	Incomum
	Dor de dente	Incomum
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Astenia	Comum
	Fadiga	Comum
	Mal-estar	Comum
	Edema periférico	Comum
	Pirexia	Comum
	Dor torácica	Incomum
	Calafrios	Incomum
	Edema facial	Incomum
	Pirexia	Incomum
	Extravasamento do local de infusão	Incomum
	Dor no local da infusão	Incomum
	Inflamação da mucosa	Incomum
	Edema periférico	Incomum
	Xerose	Incomum
Infecções e infestações	<i>Influenza</i>	Comum
	Rinite	Comum
	Conjuntivite	Incomum
	Infecção fúngica do ouvido	Incomum
	Nasofaringite	Incomum
	Herpes oral	Incomum
	Otite média	Incomum
	Paroníquia	Incomum
	Faringite	Incomum
	Infecção do trato respiratório superior	Incomum
Danos, intoxicação e complicações de procedimentos	Reação relacionada à infusão	Comum
Investigações	Aumento da alanina aminotransferase	Comum
	Fosfatase alcalina no sangue aumentada	Comum
	Desidrogenase de lactato sanguíneo aumentada	Comum

Classe do sistema orgânico	Reação adversa	Frequência
	Fração de ejeção diminuída	Comum
	Contagem de neutrófilos diminuída	Comum
	Aspartato aminotransferase aumentada	Incomum
	Bilirrubina sanguínea aumentada	Incomum
	Creatinina no sangue aumentada	Incomum
	Pressão sanguínea aumentada	Incomum
	Ureia no sangue aumentada	Incomum
	QT prolongado no eletrocardiograma	Incomum
	Diminuição da contagem de glóbulos brancos	Incomum
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Redução do apetite	Comum
	Desidratação	Incomum
	Hipocalcemia	Incomum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Artralgia	Comum
	Dor nas costas	Comum
	Mialgia	Comum
	Dor no osso	Incomum
	Espasmos musculares	Incomum
	Dor musculoesquelética	Incomum
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Comum
	Tontura	Incomum
	Disgeusia	Incomum
	Parestesia	Incomum
	Neuropatia sensorial periférica	Incomum
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Dispneia	Comum
	Epistaxis	Comum
	Tosse alérgica	Incomum
	Tosse	Incomum
	Disfonia	Incomum
	Dispneia	Incomum
	Úlcera nasal da mucosa	Incomum
	Dor orofaríngea	Incomum
	Rinorréia	Incomum
	Inflamação do trato respiratório superior	Incomum
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	Alopecia	Comum
	Dermatite acneiforme	Comum
	Pele seca	Comum
	Descoloração de unha	Comum
	Prurido generalizado	Comum
	<i>Rash</i>	Comum
	<i>Rash</i> macular	Comum
	<i>Rash</i> maculopapular	Comum
	Dermatite	Incomum
	Dermatite alérgica	Incomum
	Eritema	Incomum
	Distrofia ungueal	Incomum
	Onicomadose	Incomum
	Dor de pele	Incomum
	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	Incomum
	Petéquias	Incomum
	Prurido	Incomum
	<i>Rash</i> generalizada	Incomum
	<i>Rash</i> papular	Incomum
	<i>Rash</i> prurido	Incomum
	Irritação da pele	Incomum
	Urticaria	Incomum
Distúrbios vasculares	Hipertensão	Comum

Classe do sistema orgânico	Reação adversa	Frequência
	Ondas de calor	Incomum
	Hipotensão	Incomum
	Tromboflebite	Incomum
	doenças vasculares	Incomum
	Vasculite	Incomum
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Trombocitopenia	Incomum
	Trombocitose	Incomum
Distúrbios psiquiátricos	Insônia	Incomum
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	Corrimento vaginal	Incomum
	Dor nas mamas	Incomum
	Corrimento vaginal	Incomum
	Prurido vulvovaginal	Incomum

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, RRI) de Herceptin® IV.

No estudo CT-P6 3.2, os resultados positivos do anticorpo antidroga (ADA) na triagem foram relatados para 12 pacientes (4 [1,5%] pacientes e 8 [2,9%] pacientes nos grupos de tratamento **HERZUMA®** e Herceptin®, respectivamente), no entanto, o resultado do anticorpo neutralizante (Nab) foi todo negativo para os pacientes. Não foram relatados resultados positivos da ADA em visitas pós-baseline nos 2 grupos de tratamento durante o Período Neoadjuvante e o Período Adjuvante. Durante o período de acompanhamento pós-tratamento, 2 pacientes no grupo de tratamento com o **HERZUMA®** tiveram resultados positivos no ADA, mas resultados negativos no Nab.

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 “5. 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 foram de 2% 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.

No ensaio clínico com a administração de **HERZUMA®**, não se observou diferença significativa entre os grupos de tratamento no que diz respeito ao tratamento de reações emergentes relacionadas com a perfusão. No ensaio precoce de câncer de mama, 11,4% dos pacientes apresentaram eventos adversos relacionados à infusão após uma exposição imediata ao **HERZUMA®**, em comparação com 10,4% dos pacientes no grupo Herceptin®. Os sinais e sintomas mais frequentemente relatados no grupo de **HERZUMA®** foram rubor, calafrios, cefaleia vascular,

hipertensão, taquicardia e dispnéia, principalmente com grau 1 - 2 de intensidade. Frequência respiratória alta (maior ou igual a 20 respirações por minuto) foi freqüentemente relatada durante o monitoramento de hipersensibilidade.

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 S₃ ou redução na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, foram observados em pacientes tratados com Herceptin® (vide item “5. Advertências e Precauções”).

No ensaio clínico com a administração de **HERZUMA**®, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de tratamento no que diz respeito ao declínio da FEVE ou insuficiência cardíaca. No ensaio precoce de câncer de mama, as incidências de insuficiência cardíaca emergente foram relatadas em 3,7% dos pacientes que receberam **HERZUMA**® e em 2,5% dos pacientes que receberam Herceptin®. Observou-se uma diminuição significativa da FEVE para 3,3% dos pacientes que utilizaram **HERZUMA**® e 2,5% dos pacientes que utilizaram Herceptin quando o declínio foi reconfirmado no prazo de 3 semanas para considerar a descontinuação do tratamento. Todos os pacientes no grupo de **HERZUMA**® foram relatados como assintomáticos enquanto 0,4% dos pacientes no grupo de Herceptin® eram sintomáticos. A mediana do valor da FEVE no início do estudo foi de 66,00%, variando de 55,0% a 83,0%. A maioria dos pacientes apresentou uma diminuição de menos de 10 pontos a partir da linha de base; 169 (62,4%) pacientes no grupo de tratamento **HERZUMA**® e 165 pacientes (59,4%) no grupo de tratamento com Herceptin®.

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 Herceptin® 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 adicional.

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 $\geq 50\%$ após o evento) foi evidente em 71,4% dos pacientes tratados com trastuzumabe (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 NSABP-B31 e NCCTG N9831, com uma mediana de acompanhamento de 8,1 anos para o grupo AC→PH (doxorubicina mais ciclofosfamida, seguido de paclitaxel mais trastuzumabe - Herceptin®), a incidência por paciente de um novo início de disfunção cardíaca, determinada pela FEVE, permaneceu inalterada em comparação com a análise feita no grupo AC→PH sob mediana de acompanhamento de 2,0 anos: 18,5% dos pacientes no grupo AC→PH com uma redução de FEVE de $\geq 10\%$ a até menos que 50%. A reversibilidade da disfunção ventricular esquerda foi reportada em 64,5% dos pacientes que apresentaram ICC sintomática no grupo AC→PH, sendo assintomática no último acompanhamento, e 90,3% tendo uma recuperação completa ou parcial da FEVE.

Câncer de mama inicial (neoadjuvância-adjuvância)

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

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

Câncer gástrico avançado

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. Os dados estão apresentados nas Tabela 15 e Tabela 16.

Tabela 15 - 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 $\geq 10\%$ da FEVE para um valor $< 50\%$	1,1%	4,6%
Valor absoluto $< 50\%$	1,1%	5,9%
*Redução $\geq 10\%$ da FEVE para um valor $\geq 50\%$	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 16 - 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%
$\geq$ 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 na Tabela 17.

Tabela 17 - 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 diferença significativa 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 do 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 diferença significativa 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 do 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 do 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 participaram do braço de tratamento contendo Herceptin® *versus* 80 pacientes (28%) no braço comparador tiveram algum grau de diarreia. Pelo critério de gravidade usando NCICTCAE v3.0, a porcentagem de pacientes que teve 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 de Herceptin®

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

Tabela 18 - 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
	Desconforto respiratório
	Fibrose pulmonar
	Hipóxia
Distúrbios renais e urinários	Edema de laringe
	Glomerulonefropatia
Condições de gravidez, puerpério e perinatal	Insuficiência renal
	Hipoplasia pulmonar
	Hipoplasia renal
	Oligoâmnio

Eventos adversos

A Tabela 19 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 19 - 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
	Edema cerebral

Classe do sistema orgânico	Evento adverso
	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

Considerando os dados de segurança disponíveis do produto de referência Herceptin®, não há diferença significativa nas toxicidades esperadas para cada condição de utilização e população de pacientes. Os resultados dos dados de caracterização físico-química, estrutural e biológica, os estudos pré-clínicos e clínicos comparativos indicam similaridade entre **HERZUMA®** e Herceptin®.

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.

DIZERES LEGAIS

Registro 1.9216.0002

Importado e Registrado por:

Celltrion Healthcare Distribuição de Produtos Farmacêuticos do Brasil Ltda.

Rua Cincinato Braga, 340 – São Paulo/SP

CNPJ 05.452.889/0001-61

Produzido por:

Celltrion, Inc.

Incheon - Coreia do Sul



Destinação comercial:

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTO DE SAÚDE

Destinação institucional/governamental:

USO SOB PRESCRIÇÃO

PROIBIDA A VENDA AO COMÉRCIO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTO DE SAÚDE

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 18/05/2026.

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 do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionada
17/06/2019	0531385/19-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Texto de Bula – RDC 60/12	17/06/2019	0531385/19-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Texto de Bula – RDC 60/12	17/06/2019	Submissão inicial	VP01/ VPS01	- 150 mg - 440 mg + água para injeção
05/07/2019	0591046/19-3	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Texto de Bula – RDC 60/12	05/07/2019	0591046/19-3	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Texto de Bula – RDC 60/12	05/07/2019	- Resultados de eficácia; - Características farmacológicas; - Advertências e precauções; - Cuidados de armazenamento do medicamento; - Posologia e modo de usar; - Reações adversas	VP02/ VPS02	- 150 mg - 440 mg + água para injeção

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionada
14/02/2020	0458725/2-01	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Texto de Bula – RDC 60/12	14/02/2020	0458725/2-01	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Texto de Bula – RDC 60/12	14/02/2020	- Dizeres Legais - SAC	VP03/ VPS03	- 150 mg
							- Dizeres Legais - SAC		
16/10/2020	3580096/20-8	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/09/2020	2970321/20-2	Inclusão do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Secundária	02/09/2020	- Dizeres Legais	VP04/ VPS04	- 150 mg - 440 mg + água para injeção
			18/03/2020	0829482/20-8	Ampliação do prazo de validade do produto terminado	14/09/2020	- Cuidados de armazenamento do medicamento		
04/03/2022	0826381/22-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS05	- 150 mg - 440 mg + água para injeção

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionada
06/06/2024	0762344/24-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- Dizeres Legais - SAC	VP05/ VPS06	- 150 mg - 440 mg + água para injeção
25/11/2024	TBD	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/03/2024	0317315/24-1	Alteração de instalação de fabricação do produto terminado	18/11/2024	- Dizeres Legais	VP06/ VPS07	- 150 mg - 440 mg + água para injeção
18/05/2026	TBD	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	- 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? - Dizeres Legais	VP07	- 150 mg - 440 mg + água para injeção
							- 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - 9. REAÇÕES ADVERSAS - Dizeres Legais	VPS08	

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