

Herceptin®

(trastuzumabe)

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

Agente antineoplásico

APRESENTAÇÃO

Herceptin® 440 mg: pó liofilizado para solução injetável.

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

INFUSÃO VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

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

Excipientes:

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

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

1. INDICAÇÕES

Câncer de mama metastático

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

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

Câncer de mama inicial

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

- após cirurgia, quimioterapia (neoadjuvante ou adjuvante) e radioterapia (quando aplicável);
- após quimioterapia adjuvante com doxorrubicina e ciclofosfamida, em combinação com paclitaxel ou docetaxel;
- em combinação com quimioterapia adjuvante de docetaxel e carboplatina;
- em combinação com quimioterapia neoadjuvante seguida por terapia adjuvante com **Herceptin®** para câncer de mama localmente avançado (inclusive inflamatório) ou tumores > 2 cm de diâmetro.

Câncer gástrico avançado

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Câncer de mama metastático

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

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

Pacientes que tinham recebido previamente quimioterapia adjuvante à base de antraciclina foram tratados com paclitaxel (175 mg/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 (61% *versus* 34%) e prolongou a mediana de tempo até a progressão da doença (em 5,6 meses), em comparação com pacientes tratados apenas com docetaxel. A sobrevida mediana também aumentou de forma significativa em pacientes tratados com a combinação, em comparação com aqueles que receberam docetaxel isoladamente (31,2 meses *versus* 22,7 meses).³

Câncer de mama inicial

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

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

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

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

Tabela 1 **Resultados de eficácia durante um ano (estudo BO16348)⁴**

Parâmetro	Observação N = 1.693	Herceptin® 1 ano N = 1.693	Valor de p <i>versus</i> observação	Hazard ratio <i>versus</i> observação
Sobrevida livre de doença				
– n° de pacientes com o evento	219 (12,9%)	127 (7,5%)	< 0,0001	0,54
– n° de pacientes sem o evento	1.474 (87,1%)	1.566 (92,5%)		

Sobrevida livre de recidiva				
– nº de pacientes com o evento	208 (12,3%)	113 (6,7%)	< 0,0001	0,51
– nº de pacientes sem o evento	1.485 (87,7%)	1.580 (93,3%)		
Sobrevida livre de doença a distância				
– nº de pacientes com o evento	184 (10,9%)	99 (5,8%)	< 0,0001	0,50
– nº de pacientes sem o evento	1.508 (89,1%)	1.594 (94,6%)		
Sobrevida global (óbitos)				
– nº de pacientes com o evento	40 (2,4%)	31 (1,8%)	0,24	0,75
– nº de pacientes sem o evento	1.653 (97,6%)	1.662 (98,2%)		

Para o *endpoint* primário, sobrevida livre de doença, o *hazard ratio* (HR) transforma-se em um benefício absoluto, em termos de taxa de sobrevida livre de doença durante dois anos, de 7,6 pontos percentuais (85,8% *versus* 78,2%) favoráveis ao braço com **Herceptin®**.

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

- paclitaxel intravenoso: 80 mg/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 NCCTG N9831 e NSAPB-31)

Parâmetro	AC→P (N = 1.679)	AC→PH (N = 1.672)	Valor de p <i>versus</i> AC→P	Hazard ratio <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: doxorrubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; H: trastuzumabe

Fonte: Tabela 15 do relatório do estudo clínico: *Joint Analysis of B-31 and N9831*, 04 de fevereiro de 2006, Genentech, Inc.

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

Para o *endpoint* secundário, sobrevida global, houve melhora estatisticamente significativa na duração da sobrevida global para pacientes tratados com trastuzumabe, na análise conjunta de eficácia dos estudos NSAPB-31 e NCCTG N9831. A adição de trastuzumabe a AC→P reduziu o risco de morte em 33%. Para a população da análise conjunta, 154 pacientes randomizados foram a óbito; 92 pacientes (5,5%) no braço AC→P em comparação com 62 pacientes (3,7%) no braço AC→PH. No momento da análise interina, a duração mediana do acompanhamento foi 1,8 ano para o braço AC→P e 2,0 anos para o braço AC→PH.

No estudo BCIRG 006, o câncer de mama inicial HER2-positivo foi limitado a pacientes com linfonodo positivo ou com nódulo negativo de alto risco, definido como envolvimento de linfonodo negativo (pN0) e com, pelo menos, um dos seguintes fatores: tamanho do tumor maior que 2 cm, receptor de estrógeno e progestágeno negativo, grau

histológico e/ou nuclear 2-3 ou idade < 35 anos. **Herceptin®** foi administrado em combinação com docetaxel, após quimioterapia AC (AC-DH) ou em combinação com docetaxel e carboplatina (DCarbH).

O docetaxel foi administrado conforme segue:

- docetaxel intravenoso: 100 mg/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 tabelas a seguir:

Tabela 3 Resumo da análise de eficácia AC→D versus AC→DH (estudo BCIRG 006)

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

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

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

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

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

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

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

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

- O estudo MO16432 investigou um total de 10 ciclos de quimioterapia neoadjuvante [uma antraciclina e um taxano (AP+H) seguido por P+H, seguido por CMF+H] concomitantemente com terapia neoadjuvante-

adjuvante com **Herceptin®**, ou quimioterapia neoadjuvante isolada seguida por tratamento adjuvante com **Herceptin®**, até a duração total de um ano de tratamento em pacientes com diagnóstico recente de câncer de mama HER2-positivo localmente avançado (estágio III) ou inflamatório.

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

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

Tabela 5 Resumo da análise de eficácia (estudo MO16432)

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

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

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

Câncer gástrico avançado

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

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

Análises de subgrupo *post-hoc* indicam que ter como alvo tumores com níveis mais elevados da proteína HER2 (IHC 2+/FISH+ e IHQ 3+/independente 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 6 Resumo de eficácia (estudo BO18255)

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

FP: fluoropirimidina/cisplatina

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

^a risco relativo

Referências bibliográficas

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

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

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

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

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

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

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação

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

O anticorpo é um isótopo da 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 25% a 30% dos cânceres de mama primários e 6,8% a 42,6% dos cânceres gástricos avançados. Uma

consequência da amplificação do gene HER2 é o aumento da expressão da proteína HER2 na superfície dessas células tumorais, resultando em uma proteína HER2 constitutivamente ativada.

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

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

Farmacocinética

A farmacocinética de trastuzumabe foi estudada em pacientes com câncer de mama metastático e com câncer de mama inicial, assim como por uma análise dos dados de farmacocinética populacional em pacientes com câncer gástrico avançado. Estudos formais de interação droga-droga não foram realizados com **Herceptin®**.

Câncer de mama

Foi demonstrado, com infusões intravenosas de trastuzumabe de curta duração, com 10, 50, 100, 250 e 500 mg, uma vez por semana, que a farmacocinética não é linear e a depuração diminuiu com o aumento da dose.

Farmacocinética no estado de equilíbrio em pacientes com câncer de mama

Uma análise da farmacocinética populacional foi realizada incluindo dados de estudos Fase I e II em pacientes com câncer de mama metastático recebendo trastuzumabe sob esquema de dose a cada 3 semanas (BO15935, WO16229) ou semanal (M77004), um estudo em câncer de pulmão de não pequenas células (BO15889) sob um esquema de dose semanal, e um estudo Fase I-II em câncer de mama metastático com um regime de dose de ataque intensivo (MO16982).

Nessa avaliação, a depuração típica de trastuzumabe foi de 0,241 L/dia (para peso corpóreo de 68 kg), e o volume de distribuição típico do compartimento central (Vc) e periférico (Vp) foi de 3,02 L e 2,68 L, respectivamente. A meia-vida de eliminação de 3 análises da farmacocinética populacional foi de 28 a 38 dias indicando, portanto, que a farmacocinética no estado de equilíbrio deve ser alcançada em, aproximadamente, 27 semanas (190 dias ou cinco meias-vidas de eliminação). O mesmo intervalo de tempo deve ser previsto para a eliminação de trastuzumabe após a interrupção do tratamento com **Herceptin®**.

Simulações baseadas no modelo de farmacocinética populacional estimaram um valor médio de $C_{\text{máx}}$ após a dose de ataque inicial de 8 mg/kg (esquema de uso a cada três semanas) ou 4 mg/kg (esquema de uso semanal) de 176 ou 88,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectivamente. No estado de equilíbrio, o valor médio previsto para $C_{\text{máx}}$ no estado de equilíbrio foi de 184 ou 113 $\mu\text{g}/\text{mL}$, para o regime de uso a cada três semanas ou semanal, respectivamente. As concentrações previstas para C_{min} no estado de equilíbrio foram de 52,9 ou 69,6 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectivamente, para o regime de uso a cada três semanas ou semanal. O valor previsto para AUC no estado de equilíbrio ao longo de um intervalo de três semanas para o regime de uso a cada três semanas ou semanal é de 1.822 ou 1.912 $\mu\text{g} \cdot \text{dia}/\text{mL}$, respectivamente.

A avaliação de pacientes com câncer de mama inicial que receberam **Herceptin®** em uma dose de ataque inicial de 8 mg/kg, seguida por uma dose de manutenção de 6 mg/kg a cada três semanas demonstrou que o estado de equilíbrio foi alcançado com concentrações de vale de 63 mg/L no ciclo 13. As concentrações foram comparáveis àquelas relatadas previamente em pacientes com câncer de mama metastático.

Câncer gástrico avançado

Farmacocinética no estado de equilíbrio em pacientes com câncer gástrico avançado

Infusões intravenosas de curta duração de 8 mg/kg seguidas de 6 mg/kg de trastuzumabe, a cada 3 semanas, em pacientes com câncer gástrico avançado, demonstraram uma depuração dependente da concentração composta predominantemente de componentes lineares e não lineares em altas ($> 75 \mu\text{g}/\text{mL}$) e baixas ($< 25 \mu\text{g}/\text{mL}$) concentrações séricas, respectivamente.

Um método de farmacocinética populacional de dois compartimentos baseado em dados do estudo Fase III BO18255 foi utilizado para estimar a farmacocinética no estado de equilíbrio em pacientes com câncer gástrico avançado que receberam uma dose inicial de 8 mg/kg de trastuzumabe, seguida por dose de manutenção de 6 mg/kg a cada três semanas. Nessa avaliação, a depuração total é influenciada pela depuração linear, e a meia-vida em pacientes com câncer gástrico avançado é de, aproximadamente, 26 dias. A mediana esperada para os valores de AUC no estado de

equilíbrio (durante um período de 3 semanas no estado de equilíbrio) é igual a 1.213 mg·dia/L, a mediana de $C_{\text{máx}}$ no estado de equilíbrio é igual a 128 mg/L e a mediana dos valores de $C_{\text{mín}}$ no estado de equilíbrio é igual a 27,6 mg/L. Não há dados sobre o nível do domínio extracelular do receptor HER2 (antígeno livre) em circulação no soro de pacientes com câncer gástrico.

Segurança pré-clínica

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.

Teratogenicidade

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* lactantes, com doses 25 vezes a dose semanal humana de manutenção de **Herceptin®** IV, de 2 mg/kg, demonstrou que trastuzumabe é secretado no leite.

A presença de trastuzumabe no soro de macacos recém-nascidos não foi associada com qualquer efeito adverso no seu crescimento ou desenvolvimento desde seu nascimento até 1 mês de idade.

Farmacocinética em populações especiais

Não foram realizados estudos farmacocinéticos detalhados em idosos ou em populações de pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Idosos

Foi demonstrado que a idade não tem efeito sobre a disponibilidade do trastuzumabe (vide item “Posologia e Modo de usar”).

Crianças

A segurança e a eficácia de **Herceptin®** em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Reações relacionadas à infusão (RRI)

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

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

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

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

Reações pulmonares

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

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

Disfunção cardíaca

Considerações gerais

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

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

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

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

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

Os pacientes que desenvolvem disfunção cardíaca assintomática devem ser submetidos a monitoramento mais frequentemente (por exemplo, a cada seis a oito semanas). Se os pacientes continuarem com diminuição da função ventricular esquerda, mas permanecerem assintomáticos, o médico deve considerar a interrupção da terapia, caso não seja observado benefício clínico com **Herceptin®**.

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

Câncer de mama metastático

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

Câncer de mama inicial

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

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

Tratamento adjuvante

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

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

Fatores de risco para eventos cardíacos identificados em quatro grandes estudos em adjuvância incluem idade avançada (> 50 anos), baixo nível basal e diminuição da FEVE (< 55%), FEVE baixa antes ou após o início do tratamento com paclitaxel, tratamento com **Herceptin®** e uso prévio ou concomitante com medicamentos anti-hipertensivos. O risco de disfunção cardíaca em pacientes que receberam **Herceptin®** após a conclusão da quimioterapia adjuvante foi associado com alta dose cumulativa de antraciclinas administrada antes de iniciar o tratamento com **Herceptin®** e com o alto índice de massa corpórea (IMC > 25 kg/m²).

Tratamento neoadjuvante-adjuvante

Em pacientes com câncer de mama inicial elegíveis para o tratamento neoadjuvante-adjuvante, a terapia com **Herceptin®** concomitantemente com antraciclinas deve ser usada com cautela e somente em pacientes que nunca receberam quimioterapia. As doses máximas cumulativas dos regimes de baixa dose de antraciclinas não devem exceder 180 mg/m² (doxorrubicina) ou 360 mg/m² (epirubicina).

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

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

Álcool benzílico

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

– Gestação e lactação

Categoria de risco na gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Herceptin® deve ser evitado durante a gravidez, a menos que os potenciais benefícios para a mãe superem os riscos potenciais para o feto. No período de pós-comercialização, foram relatados casos de problemas de crescimento e/ou insuficiência renal em fetos associados ao oligoâmnio em mulheres grávidas que receberam **Herceptin®**, alguns

associados à hipoplasia pulmonar fatal do feto. As mulheres em idade fértil devem ser instruídas a usar métodos contraceptivos efetivos durante o tratamento com **Herceptin®** e por 7 meses após o término do tratamento (vide item “Farmacocinética”). As mulheres que engravidarem devem ser informadas sobre a possibilidade de dano ao feto. Se uma mulher grávida for tratada com **Herceptin®**, ou se a paciente engravidar enquanto estiver sendo tratada com **Herceptin®** ou dentro do período de 7 meses após a última dose de **Herceptin®**, é aconselhável monitoramento cuidadoso por uma equipe multidisciplinar. Não se sabe se **Herceptin®** pode afetar a capacidade de reprodução. Os estudos de reprodução em animais não revelaram evidências de comprometimento na fertilidade ou riscos não aqui relatados para o feto (vide item “Teratogenicidade”).

Lactação

Informe ao seu médico se estiver amamentando.

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

– Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Pacientes idosos

Não foram realizados estudos específicos de farmacocinética em populações de idosos. Os dados existentes sugerem que a disponibilidade de **Herceptin®** não se altera com a idade (vide item “Farmacocinética em populações especiais”). Nos estudos clínicos, pacientes idosos não receberam doses reduzidas de **Herceptin®**.

Crianças

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

Pacientes com insuficiência renal

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

Pacientes com insuficiência hepática

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

– Capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Pacientes que apresentam sintomas relacionados com a infusão 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 deve ser claramente registrado (ou declarado) no prontuário médico do paciente.

A substituição de **Herceptin®** por qualquer outro medicamento biológico exige o consentimento do médico prescritor.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Cuidados de conservação da solução reconstituída

A solução reconstituída com a água bacteriostática para injeção fornecida para **Herceptin®** 440 mg é estável durante 28 dias, quando conservada sob refrigeração entre 2 e 8°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 **Herceptin®** deve ser aplicada imediatamente. Se isso não ocorrer, o tempo e as condições de armazenamento em uso são de responsabilidade do usuário e, normalmente, não devem ultrapassar 24 horas em temperatura entre 2 e 8°C.

Prazo de validade

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

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

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

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

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

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

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto, e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

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

É importante conferir a bula e rotulagem do produto para assegurar que o medicamento a ser administrado está consistente com o que foi prescrito para o paciente.
Devem ser usadas técnicas assépticas apropriadas.

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

Modo de usar

Herceptin® não deve ser administrado pela via subcutânea.

Este medicamento é de uso hospitalar e, depois de reconstituído, deve ser diluído com soro fisiológico para infusão intravenosa antes de ser administrado. Não administrar rapidamente como injeção intravenosa ou em *bolus*.

Reconstituição

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

– Instruções de reconstituição

A reconstituição de **Herceptin®** é realizada com água bacteriostática para injeção fornecida, que contém álcool benzílico 1,1%. Isso resulta em uma solução para uso múltiplo, que contém 21 mg/mL de trastuzumabe, com pH de aproximadamente 6,0. O uso de outros solventes para a reconstituição deve ser evitado.

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

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

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

Diluição da solução reconstituída

Determine o volume necessário da solução

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

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

21 (mg/mL, concentração da solução reconstituída)

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

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

21 (mg/mL, concentração da solução reconstituída)

A quantidade apropriada da solução deve ser retirada do frasco-ampola 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 “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 “Cuidados de armazenamento do medicamento”).

Posologia

Câncer de mama

Uso semanal

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

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

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

Uso a cada três semanas

A dose inicial de ataque de 8 mg/kg de peso corpóreo, seguida por 6 mg/kg de peso corpóreo 3 semanas depois e, então, 6 mg/kg, repetida a intervalos de 3 semanas, em infusões com duração de, aproximadamente, 90 minutos. Caso a dose anterior tenha sido bem tolerada, a duração da infusão pode ser reduzida para 30 minutos.

Administração em associação com paclitaxel ou docetaxel

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

Câncer gástrico

Uso a cada três semanas

A dose inicial de ataque de 8 mg/kg de peso corpóreo, seguida por 6 mg/kg de peso corpóreo 3 semanas depois e, então, 6 mg/kg, repetida a intervalos de 3 semanas, em infusões com duração de, aproximadamente, 90 minutos. Caso a dose anterior tenha sido bem tolerada, a duração da infusão pode ser reduzida para 30 minutos.

Incompatibilidades

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

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

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

Duração do tratamento

- Pacientes com câncer de mama metastático devem ser tratados com **Herceptin®** até progressão da doença.
- Pacientes com câncer de mama inicial devem ser tratados por um ano ou até a recidiva da doença.
- Pacientes com câncer gástrico avançado devem ser tratados com **Herceptin®** até progressão da doença.

Doses não recebidas

Se o paciente deixar de receber uma dose de **Herceptin®** no prazo de uma semana ou menos, a dose de manutenção habitual de **Herceptin®** (regime semanal: 2 mg/kg; regime a cada três semanas: 6 mg/kg) deve ser administrada o mais rápido possível. Não esperar até o próximo ciclo programado. Doses de manutenção subsequentes de **Herceptin®** (regime semanal: 2 mg/kg; regime a cada três semanas: 6 mg/kg, respectivamente) devem ser administradas de acordo com o programa original.

Se o paciente deixar de receber uma dose de **Herceptin®** durante um prazo superior a uma semana, uma nova dose de ataque (reataque) de **Herceptin®** deve ser administrada durante, aproximadamente, 90 minutos (regime semanal: 4 mg/kg; regime a cada três semanas: 8 mg/kg). Doses de manutenção subsequentes de **Herceptin®** (regime semanal: 2 mg/kg; regime a cada três semanas: 6 mg/kg, respectivamente) devem ser então administradas de acordo com o programa original.

Redução da dose

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes categorias de frequência foram utilizadas: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), 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.

Lista de reações adversas

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

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

Tabela 7 Reações adversas ao medicamento

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
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	Comum
Distúrbios do sistema imune	Hipersensibilidade	Comum
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

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
	Hipertonia	Comum
	Neuropatia periférica	Comum
	Sonolência	Comum
Distúrbios oculares	Lacrimejamento (aumento)	Muito comum
	Conjuntivite	Muito comum
Distúrbios cardíacos	Diminuição da fração de ejeção	Muito comum
	[†] Insuficiência cardíaca (congestiva)	Comum
	Cardiomiopatia	Comum
	⁺¹ Taquiarritmia supraventricular	Comum
	¹ Palpitação	Comum
Distúrbios vasculares	Linfedema	Muito comum
	Fogachos	Muito comum
	⁺¹ Hipotensão	Comum
	Hipertensão	Comum
	Vasodilatação	Comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	[†] Dispneia	Muito comum
	Epistaxe	Muito comum
	Dor orofaríngea	Muito comum
	Tosse	Muito comum
	Rinorreia	Muito comum
	Asma	Comum
	Distúrbio pulmonar	Comum
	[†] Efusão pleural	Comum
	Pneumonia	Comum
	Pneumonite	Incomum
	Chiado	Incomum
Distúrbios gastrintestinais	Diarreia	Muito comum
	Vômito	Muito comum
	Náusea	Muito comum
	Dor abdominal	Muito comum
	Dispepsia	Muito comum
	Constipação	Muito comum
	Estomatite	Muito comum
	Pancreatite	Incomum
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	Eritema	Muito comum
	Rash	Muito comum

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Alopecia	Muito comum
	Síndrome da eritrodisestesia palmo-plantar	Muito comum
	Distúrbio ungueal	Muito comum
	Acne	Comum
	Dermatite	Comum
	Pele seca	Comum
	Hiperidrose	Comum
	Rash maculopapular	Comum
	Prurido	Comum
	Onicólise	Comum
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Urticária	Incomum
	Artralgia	Muito comum
	Mialgia	Muito comum
	Artrite	Comum
	Dor nas costas	Comum
	Dor óssea	Comum
	Espasmos musculares	Comum
	Dor no pescoço	Comum
Danos, intoxicação e complicações de procedimentos	Dor nas extremidades	Comum
	Astenia	Muito comum
	Dor torácica	Muito comum
	Calafrios	Muito comum
	Fadiga	Muito comum
	Sintomas semelhantes à gripe	Muito comum
	Reação relacionada à infusão	Muito comum
	Dor	Muito comum
	Pirexia	Muito comum
	Edema periférico	Muito comum
Distúrbios hepatobiliares	Inflamação da mucosa	Muito comum
	Edema	Comum
Distúrbios do ouvido e do labirinto	Indisposição	Comum
	Toxicidade ungueal	Muito comum
Distúrbios do ouvido e do labirinto	Dano hepatocelular	Comum
	Icterícia	Rara
Distúrbios do ouvido e do labirinto	Surdez	Incomum

* 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 tratamento do câncer de mama inicial na neoadjuvância-adjuvância, 8,1% (24/296) dos pacientes do braço tratado com **Herceptin®** IV desenvolveram anticorpos contra trastuzumabe (independentemente da presença de anticorpos ao nível basal). Os anticorpos anti-trastuzumabe neutralizantes foram detectados em amostras pós nível basal em 2 de 24 pacientes do braço tratado com **Herceptin®** IV.

A relevância clínica desses anticorpos é desconhecida. Porém, a farmacocinética, a eficácia [determinada pela resposta patológica completa (RpC)] ou a segurança (determinada pela ocorrência de reações relacionadas à infusão) de **Herceptin®** IV, parecem não ser afetadas de forma desfavorável por esses anticorpos.

Reações relacionadas à infusão e hipersensibilidade

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

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

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

No câncer de mama metastático, o índice das reações relacionadas à infusão variou de 49% a 54% no braço com trastuzumabe, em comparação com 36% a 58% no braço comparador (o qual deve incluir outra quimioterapia). Reações graves (grau 3 ou maior) variaram de 5% a 7% no braço com trastuzumabe em comparação com 5% a 6% no braço comparador.

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

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

Reações anafilactoides foram observadas em casos isolados.

Disfunção cardíaca

Insuficiência cardíaca congestiva (NYHA Classe II-IV) é uma reação adversa comum a **Herceptin®** e associada com resultados fatais. Sinais e sintomas de disfunção cardíaca, tais como dispneia, ortopneia, exacerbão da tosse, edema pulmonar, galope S₃ ou redução na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, foram observados em pacientes tratados com **Herceptin®** (vide item “Advertências e Precauções”).

Câncer de mama metastático

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

maioria dos pacientes (79%) que desenvolveram disfunção cardíaca nesses estudos apresentou melhora após receber o tratamento padrão para insuficiência cardíaca.

Câncer de mama inicial (adjuvância)

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

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

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

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

A reversibilidade da insuficiência cardíaca congestiva grave (definida como uma sequência de pelo menos dois valores consecutivos de FEVE $\geq 50\%$ 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 (doxorrubicina mais ciclofosfamida, seguido de paclitaxel mais trastuzumabe), a incidência por paciente de um novo início de disfunção cardíaca, determinada pela FEVE, permaneceu inalterada em comparação com a análise feita no grupo AC→PH sob mediana de acompanhamento de 2,0 anos: 18,5% dos pacientes no grupo AC→PH com FEVE reduzida de $\geq 10\%$ a menor 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% tente uma recuperação completa ou parcial da FEVE.

Câncer de mama inicial (neoadjuvância-adjuvância)

No estudo clínico pivotal MO16432, **Herceptin®** foi administrado concomitantemente com quimioterapia neoadjuvante incluindo três ciclos de doxorrubicina (dose cumulativa de 180 mg/m^2). A incidência de disfunção cardíaca sintomática foi de até 1,7% no braço com **Herceptin®**.

No estudo clínico pivotal BO22227, **Herceptin®** foi administrado concomitantemente com quimioterapia neoadjuvante incluindo quatro ciclos de epirrubicina (dose cumulativa de 300 mg/m^2); na mediana de acompanhamento de 40 meses, a incidência de insuficiência cardíaca congestiva foi de 0% 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 8 Resumo de alteração da FEVE na condição basal (estudo BO18255)

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

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

Tabela 9 Eventos cardíacos (estudo BO18255)

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

*9 pacientes sofreram 9 eventos

**4 pacientes sofreram 5 eventos

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

Toxicidade hematológica

Câncer de mama

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

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

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

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

Câncer gástrico avançado

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

Tabela 10 Eventos adversos de grau ≥ 3 frequentemente reportados nos distúrbios do sangue e do sistema linfático

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

Neutropenia	30%	27%
Anemia	10%	12%
Neutropenia febril	3%	5%
Trombocitopenia	3%	5%

A porcentagem total de pacientes que tiveram uma reação adversa (de grau ≥ 3 NCI CTCAE v3.0) que tenha sido classificada sob essa classe do sistema orgânico foi 38% no braço FP e 40% no braço FP+H.

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

Toxicidade hepática e renal

Câncer de mama

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

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

Câncer gástrico avançado

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

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

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

Diarreia

Câncer de mama

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

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

Câncer gástrico avançado

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

Infecção

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

Experiência pós-comercialização

Tabela 11 Reações adversas relatadas durante a pós-comercialização

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
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
Condições renal e urinária	Glomerulonefropatia
	Insuficiência renal
Distúrbios de gravidez, puerpério e perinatal	Hipoplasia pulmonar
	Hipoplasia renal
	Oligoâmnio

Eventos adversos

A Tabela 12 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 12 Eventos adversos

Classe do sistema orgânico	Evento adverso
Infecções e infestações	Celulite
	Erisipela
	Sepse
	Meningite
	Bronquite
	Herpes-zóster
	Cistite
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Leucemia
Distúrbios do sistema imune	Anafilaxia
	Choque anafilático
Distúrbios psiquiátricos	Pensamento anormal

Distúrbios do sistema nervoso	Ataxia
	Paresia
	Distúrbio cerebrovascular
	Edema cerebral
	Letargia
	Coma
Distúrbios da orelha e labirinto	Vertigem
Distúrbios cardíacos	Efusão pericárdica
	Bradicardia
	Pericardite
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Soluço
	Dispneia aos esforços
Distúrbios gastrintestinais	Gastrite
Distúrbios hepatobiliares	Insuficiência hepática
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor musculoesquelética
Distúrbios renais	Disúria
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	Dor nas mamas
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Desconforto torácico

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

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.

MS – 1.0100.0552

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

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basileia, Suíça,
por Genentech Inc., South San Francisco, EUA
ou por Genentech Inc., Hillsboro, EUA
Embalado por F. Hoffmann-La Roche Ltd, Kaiseraugst, Suíça

Registrado, importado e distribuído no Brasil por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2020 CEP 22775-109 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ 33.009.945/0023-39

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br



USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

CDS 17.0_Prof



Herceptin®

(tratuzumabe)

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

Agente antineoplásico

APRESENTAÇÃO

Herceptin® 150 mg: pó liofilizado para solução injetável.

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

INFUSÃO VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

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

1. INDICAÇÕES

Câncer de mama metastático

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

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

Câncer de mama inicial

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

- após cirurgia, quimioterapia (neoadjuvante ou adjuvante) e radioterapia (quando aplicável);
- após quimioterapia adjuvante com doxorrubicina e ciclofosfamida, em combinação com paclitaxel ou docetaxel;
- em combinação com quimioterapia adjuvante de docetaxel e carboplatina;
- em combinação com quimioterapia neoadjuvante seguida por terapia adjuvante com **Herceptin®** para câncer de mama localmente avançado (inclusive inflamatório) ou tumores > 2 cm de diâmetro.

Câncer gástrico avançado

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Câncer de mama metastático

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

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

Pacientes que tinham recebido previamente quimioterapia adjuvante à base de antraciclina foram tratados com paclitaxel (175 mg/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 (61% *versus* 34%) e prolongou a mediana de tempo até a progressão da doença (em 5,6 meses), em comparação com pacientes tratados apenas com docetaxel. A sobrevida mediana também aumentou de forma significativa em pacientes tratados com a combinação, em comparação com aqueles que receberam docetaxel isoladamente (31,2 meses *versus* 22,7 meses).³

Câncer de mama inicial

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

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

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

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

Tabela 1 **Resultados de eficácia durante um ano (estudo BO16348)⁴**

Parâmetro	Observação N = 1.693	Herceptin® 1 ano N = 1.693	Valor de p <i>versus</i> observação	Hazard ratio <i>versus</i> observação
Sobrevida livre de doença				
– n° de pacientes com o evento	219 (12,9%)	127 (7,5%)	< 0,0001	0,54
– n° de pacientes sem o evento	1.474 (87,1%)	1.566 (92,5%)		
Sobrevida livre de recidiva				
– n° de pacientes com o evento	208 (12,3%)	113 (6,7%)	< 0,0001	0,51

– nº de pacientes sem o evento	1.485 (87,7%)	1.580 (93,3%)		
Sobrevida livre de doença a distância				
– nº de pacientes com o evento	184 (10,9%)	99 (5,8%)	< 0,0001	0,50
– nº de pacientes sem o evento	1.508 (89,1%)	1.594 (94,6%)		
Sobrevida global (óbitos)				
– nº de pacientes com o evento	40 (2,4%)	31 (1,8%)	0,24	0,75
– nº de pacientes sem o evento	1.653 (97,6%)	1.662 (98,2%)		

Para o *endpoint* primário, sobrevida livre de doença, o *hazard ratio* (HR) transforma-se em um benefício absoluto, em termos de taxa de sobrevida livre de doença durante dois anos, de 7,6 pontos percentuais (85,8% *versus* 78,2%) favoráveis ao braço com **Herceptin®**.

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 NCCTG N9831 e NSABPB-31)

Parâmetro	AC→P (N = 1.679)	AC→PH (N = 1.672)	Valor de p <i>versus</i> AC→P	Hazard ratio <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: doxorrubicina; C: ciclosfamida; P: paclitaxel; H: trastuzumabe

Fonte: Tabela 15 do relatório do estudo clínico: *Joint Analysis of B-31 and N9831*, 04 de fevereiro de 2006, Genentech, Inc.

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

Para o *endpoint* secundário, sobrevida global, houve melhora estatisticamente significativa na duração da sobrevida global para pacientes tratados com trastuzumabe, na análise conjunta de eficácia dos estudos NSABPB-31 e NCCTG N9831. A adição de trastuzumabe a AC→P reduziu o risco de morte em 33%. Para a população da análise conjunta, 154 pacientes randomizados foram a óbito; 92 pacientes (5,5%) no braço AC→P em comparação com 62 pacientes (3,7%) no braço AC→PH. No momento da análise interina, a duração mediana do acompanhamento foi 1,8 ano para o braço AC→P e 2,0 anos para o braço AC→PH.

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

O docetaxel foi administrado conforme segue:

- docetaxel intravenoso: 100 mg/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 tabelas a seguir:

Tabela 3 Resumo da análise de eficácia AC→D versus AC→DH (estudo BCIRG 006)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 5 Resumo da análise de eficácia (estudo MO16432)

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

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

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

Câncer gástrico avançado

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

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

Análises de subgrupo *post-hoc* indicam que ter como alvo tumores com níveis mais elevados da proteína HER2 (IHC 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 6 Resumo de eficácia (estudo BO18255)

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

FP: fluoropirimidina/cisplatina

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

^a risco relativo

Referências bibliográficas

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

² Slamon DJ, Leyland-Jones B, Hak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that 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, Byakhow M, Lichinitser M, Climent MA, Ciruelos B, Mansutti M, Bozhok A, Baronio R, Feyereislova A, Barton C, Valagussa P, Baselga J: Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010, 375:377-384.

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

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação

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

O anticorpo é um isótopo da 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 25% a 30% dos cânceres de mama primários e 6,8% a 42,6% dos cânceres gástricos avançados. Uma consequência da amplificação do gene HER2 é o aumento da expressão da proteína HER2 na superfície dessas células tumorais, resultando em uma proteína HER2 constitutivamente ativada.

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

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

Farmacocinética

A farmacocinética de trastuzumabe foi estudada em pacientes com câncer de mama metastático e com câncer de mama inicial, assim como por uma análise dos dados de farmacocinética populacional em pacientes com câncer gástrico avançado. Estudos formais de interação droga-droga não foram realizados com **Herceptin®**.

Câncer de mama

Foi demonstrado, com infusões intravenosas de trastuzumabe de curta duração, com 10, 50, 100, 250 e 500 mg, uma vez por semana, que a farmacocinética não é linear e a depuração diminuiu com o aumento da dose.

Farmacocinética no estado de equilíbrio em pacientes com câncer de mama

Uma análise da farmacocinética populacional foi realizada incluindo dados de estudos Fase I e II em pacientes com câncer de mama metastático recebendo trastuzumabe sob esquema de dose a cada 3 semanas (BO15935, WO16229) ou semanal (M77004), um estudo em câncer de pulmão de não pequenas células (BO15889) sob um esquema de dose semanal, e um estudo Fase I-II em câncer de mama metastático com um regime de dose de ataque intensivo (MO16982).

Nessa avaliação, a depuração típica de trastuzumabe foi de 0,241 L/dia (para peso corpóreo de 68 kg), e o volume de distribuição típico do compartimento central (Vc) e periférico (Vp) foi de 3,02 L e 2,68 L, respectivamente. A meia-vida de eliminação de 3 análises da farmacocinética populacional foi de 28 a 38 dias indicando, portanto, que a farmacocinética no estado de equilíbrio deve ser alcançada em, aproximadamente, 27 semanas (190 dias ou cinco meias-vidas de eliminação). O mesmo intervalo de tempo deve ser previsto para a eliminação de trastuzumabe após a interrupção do tratamento com **Herceptin®**.

Simulações baseadas no modelo de farmacocinética populacional estimaram um valor médio de $C_{\text{máx}}$ após a dose de ataque inicial de 8 mg/kg (esquema de uso a cada três semanas) ou 4 mg/kg (esquema de uso semanal) de 176 ou 88,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectivamente. No estado de equilíbrio, o valor médio previsto para $C_{\text{máx}}$ no estado de equilíbrio foi de 184 ou 113 $\mu\text{g}/\text{mL}$, para o regime de uso a cada três semanas ou semanal, respectivamente. As concentrações previstas para C_{min} no estado de equilíbrio foram de 52,9 ou 69,6 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectivamente, para o regime de uso a cada três semanas ou semanal. O valor previsto para AUC no estado de equilíbrio ao longo de um intervalo de três semanas para o regime de uso a cada três semanas ou semanal é de 1.822 ou 1.912 $\mu\text{g} \cdot \text{dia}/\text{mL}$, respectivamente.

A avaliação de pacientes com câncer de mama inicial que receberam **Herceptin®** em uma dose de ataque inicial de 8 mg/kg, seguida por uma dose de manutenção de 6 mg/kg a cada três semanas demonstrou que o estado de equilíbrio foi alcançado com concentrações de vale de 63 mg/L no ciclo 13. As concentrações foram comparáveis àquelas relatadas previamente em pacientes com câncer de mama metastático.

Câncer gástrico avançado

Farmacocinética no estado de equilíbrio em pacientes com câncer gástrico avançado

Infusões intravenosas de curta duração de 8 mg/kg seguidas de 6 mg/kg de trastuzumabe, a cada 3 semanas, em pacientes com câncer gástrico avançado, demonstraram uma depuração dependente da concentração composta predominantemente de componentes lineares e não lineares em altas ($> 75 \mu\text{g}/\text{mL}$) e baixas ($< 25 \mu\text{g}/\text{mL}$) concentrações séricas, respectivamente.

Um método de farmacocinética populacional de dois compartimentos baseado em dados do estudo Fase III BO18255 foi utilizado para estimar a farmacocinética no estado de equilíbrio em pacientes com câncer gástrico avançado que receberam uma dose inicial de 8 mg/kg de trastuzumabe, seguida por dose de manutenção de 6 mg/kg a cada três semanas. Nessa avaliação, a depuração total é influenciada pela depuração linear, e a meia-vida em pacientes com câncer gástrico avançado é de, aproximadamente, 26 dias. A mediana esperada para os valores de AUC no estado de equilíbrio (durante um período de 3 semanas no estado de equilíbrio) é igual a 1.213 mg·dia/L, a mediana de $C_{\text{máx}}$ no estado de equilíbrio é igual a 128 mg/L e a mediana dos valores de C_{min} no estado de equilíbrio é igual a 27,6 mg/L.

Não há dados sobre o nível do domínio extracelular do receptor HER2 (antígeno livre) em circulação no soro de pacientes com câncer gástrico.

Segurança pré-clínica

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.

Teratogenicidade

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* lactantes, com doses 25 vezes a dose semanal humana de manutenção de **Herceptin®** IV, de 2 mg/kg, demonstrou que trastuzumabe é secretado no leite.

A presença de trastuzumabe no soro de macacos recém-nascidos não foi associada com qualquer efeito adverso no seu crescimento ou desenvolvimento desde seu nascimento até 1 mês de idade.

Farmacocinética em populações especiais

Não foram realizados estudos farmacocinéticos detalhados em idosos ou em populações de pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Idosos

Foi demonstrado que a idade não tem efeito sobre a disponibilidade do trastuzumabe (vide item “Posologia e Modo de usar”).

Crianças

A segurança e a eficácia de **Herceptin®** em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Reações relacionadas à infusão (RRI)

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

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

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

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

Reações pulmonares

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

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

Disfunção cardíaca

Considerações gerais

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

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

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

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

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

Os pacientes que desenvolvem disfunção cardíaca assintomática devem ser submetidos a monitoramento mais frequentemente (por exemplo, a cada seis a oito semanas). Se os pacientes continuarem com diminuição da função ventricular esquerda, mas permanecerem assintomáticos, o médico deve considerar a interrupção da terapia, caso não seja observado benefício clínico com **Herceptin®**.

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

Câncer de mama metastático

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

Câncer de mama inicial

Para pacientes com câncer de mama inicial, avaliações cardíacas, como as realizadas inicialmente, devem ser repetidas a cada 3 meses durante o tratamento e a cada 6 meses após a descontinuação do tratamento, até 24 meses a partir da última administração de **Herceptin®**. Para pacientes que utilizam quimioterapia com antraciclina, recomenda-se um

monitoramento adicional que deve ser feito anualmente por até 5 anos a partir da última administração de **Herceptin®** ou mais, caso seja observada uma diminuição contínua da FEVE.

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

Tratamento adjuvante

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

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

Fatores de risco para eventos cardíacos identificados em quatro grandes estudos em adjuvância incluem idade avançada (> 50 anos), baixo nível basal e diminuição da FEVE ($< 55\%$), FEVE baixa antes ou após o início do tratamento com paclitaxel, tratamento com **Herceptin®** e uso prévio ou concomitante com medicamentos anti-hipertensivos. O risco de disfunção cardíaca em pacientes que receberam **Herceptin®** após a conclusão da quimioterapia adjuvante foi associado com alta dose cumulativa de antraciclinas administrada antes de iniciar o tratamento com **Herceptin®** 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 **Herceptin®** concomitantemente com antraciclinas deve ser usada com cautela e somente em pacientes que nunca receberam quimioterapia. As doses máximas cumulativas dos regimes de baixa dose de antraciclinas não devem exceder 180 mg/m^2 (doxorrubicina) ou 360 mg/m^2 (epirrubicina).

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

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

Álcool benzílico

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

– Gestação e lactação

Categoria de risco na gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Herceptin® deve ser evitado durante a gravidez, a menos que os potenciais benefícios para a mãe superem os riscos potenciais para o feto. No período de pós-comercialização, foram relatados casos de problemas de crescimento e/ou insuficiência renal em fetos associados ao oligoâmnio em mulheres grávidas que receberam **Herceptin®**, alguns associados à hipoplasia pulmonar fatal do feto. As mulheres em idade fértil devem ser instruídas a usar métodos contraceptivos efetivos durante o tratamento com **Herceptin®** e por 7 meses após o término do tratamento (vide item “Farmacocinética”). As mulheres que engravidarem devem ser informadas sobre a possibilidade de dano ao feto. Se uma mulher grávida for tratada com **Herceptin®**, ou se a paciente engravidar enquanto estiver sendo tratada com **Herceptin®** ou dentro do período de 7 meses após a última dose de **Herceptin®**, é aconselhável monitoramento cuidadoso por uma equipe multidisciplinar. Não se sabe se **Herceptin®** pode afetar a capacidade de reprodução. Os estudos de reprodução em animais não revelaram evidências de comprometimento na fertilidade ou riscos não aqui relatados para o feto (vide item “Teratogenicidade”).

Lactação

Informe ao seu médico se estiver amamentando.

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

– Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Pacientes idosos

Não foram realizados estudos específicos de farmacocinética em populações de idosos. Os dados existentes sugerem que a disponibilidade de **Herceptin®** não se altera com a idade (vide item “Farmacocinética em populações especiais”). Nos estudos clínicos, pacientes idosos não receberam doses reduzidas de **Herceptin®**.

Crianças

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

Pacientes com insuficiência renal

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

Pacientes com insuficiência hepática

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

– Capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Pacientes que apresentam sintomas relacionados com a infusão 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 deve ser claramente registrado (ou declarado) no prontuário médico do paciente.

A substituição de **Herceptin®** por qualquer outro medicamento biológico exige o consentimento do médico prescritor.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Antes de aberto, **Herceptin®** deve ser conservado sob refrigeração (entre 2 e 8°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 **Herceptin®** deve ser aplicada imediatamente. Se isso não ocorrer, o tempo e as condições de armazenamento em uso são de responsabilidade do usuário e, normalmente, não devem ultrapassar 24 horas em temperatura entre 2 e 8°C.

Prazo de validade

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

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

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

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

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

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

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto, e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

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

É importante conferir a bula e rotulagem do produto para assegurar que o medicamento a ser administrado está consistente com o que foi prescrito para o paciente.

Devem ser usadas técnicas assépticas apropriadas.

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

Modo de usar

Herceptin® não deve ser administrado pela via subcutânea.

Este medicamento é de uso hospitalar e, depois de reconstituído, deve ser diluído com soro fisiológico para infusão intravenosa antes de ser administrado. Não administrar rapidamente como injeção intravenosa ou em *bolus*.

Reconstituição

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

– Instruções de reconstituição

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

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

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

Diluição da solução reconstituída

Determine o volume necessário da solução

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

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

21 (mg/mL, concentração da solução reconstituída)

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

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

21 (mg/mL, concentração da solução reconstituída)

A quantidade apropriada da solução deve ser retirada do frasco-ampola 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 “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 “Cuidados de armazenamento do medicamento”).

Posologia

Câncer de mama

Uso semanal

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

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

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

Uso a cada três semanas

A dose inicial de ataque de 8 mg/kg de peso corpóreo, seguida por 6 mg/kg de peso corpóreo 3 semanas depois e, então, 6 mg/kg, repetida a intervalos de 3 semanas, em infusões com duração de, aproximadamente, 90 minutos. Caso a dose anterior tenha sido bem tolerada, a duração da infusão pode ser reduzida para 30 minutos.

Administração em associação com paclitaxel ou docetaxel

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

Câncer gástrico

Uso a cada três semanas

A dose inicial de ataque de 8 mg/kg de peso corpóreo, seguida por 6 mg/kg de peso corpóreo 3 semanas depois e, então, 6 mg/kg, repetida a intervalos de 3 semanas, em infusões com duração de, aproximadamente, 90 minutos. Caso a dose anterior tenha sido bem tolerada, a duração da infusão pode ser reduzida para 30 minutos.

Incompatibilidades

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

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

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

Duração do tratamento

- Pacientes com câncer de mama metastático devem ser tratados com **Herceptin®** até progressão da doença.
- Pacientes com câncer de mama inicial devem ser tratados por um ano ou até a recidiva da doença.
- Pacientes com câncer gástrico avançado devem ser tratados com **Herceptin®** até progressão da doença.

Doses não recebidas

Se o paciente deixar de receber uma dose de **Herceptin®** no prazo de uma semana ou menos, a dose de manutenção habitual de **Herceptin®** (regime semanal: 2 mg/kg; regime a cada três semanas: 6 mg/kg) deve ser administrada o mais rápido possível. Não esperar até o próximo ciclo programado. Doses de manutenção subsequentes de **Herceptin®** (regime semanal: 2 mg/kg; regime a cada três semanas: 6 mg/kg, respectivamente) devem ser administradas de acordo com o programa original.

Se o paciente deixar de receber uma dose de **Herceptin®** durante um prazo superior a uma semana, uma nova dose de ataque (reataque) de **Herceptin®** deve ser administrada durante, aproximadamente, 90 minutos (regime semanal: 4 mg/kg; regime a cada três semanas: 8 mg/kg). Doses de manutenção subsequentes de **Herceptin®** (regime semanal: 2 mg/kg; regime a cada três semanas: 6 mg/kg, respectivamente) devem ser então administradas de acordo com o programa original.

Redução da dose

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes categorias de frequência foram utilizadas: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), 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.

Lista de reações adversas

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

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

Tabela 7 Reações adversas ao medicamento

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
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	Comum
Distúrbios do sistema imune	Hipersensibilidade	Comum
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Redução de peso	Muito comum
	Aumento de peso	Muito comum
	Redução do apetite	Muito comum
Distúrbios psiquiátricos	Insônia	Muito comum
	Depressão	Comum
	Ansiedade	Comum
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura	Muito comum
	Cefaleia	Muito comum
	Parestesia	Muito comum
	Hipoestesia	Muito comum
	Disgeusia	Muito comum
	Hipertonia	Comum
	Neuropatia periférica	Comum
	Sonolência	Comum
Distúrbios oculares	Lacrimejamento (aumento)	Muito comum
	Conjuntivite	Muito comum
Distúrbios cardíacos	Diminuição da fração de ejeção	Muito comum
	[†] Insuficiência cardíaca (congestiva)	Comum
	Cardiomiotria	Comum
	⁺¹ Taquiarritmia supraventricular	Comum
	¹ Palpitacão	Comum

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
Distúrbios vasculares	Linfedema	Muito comum
	Fogachos	Muito comum
	[†] Hipotensão	Comum
	Hipertensão	Comum
	Vasodilatação	Comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	[†] Dispneia	Muito comum
	Epistaxe	Muito comum
	Dor orofaríngea	Muito comum
	Tosse	Muito comum
	Rinorreia	Muito comum
	Asma	Comum
	Distúrbio pulmonar	Comum
	[†] Efusão pleural	Comum
	Pneumonia	Comum
	Pneumonite	Incomum
	Chiado	Incomum
Distúrbios gastrintestinais	Diarreia	Muito comum
	Vômito	Muito comum
	Náusea	Muito comum
	Dor abdominal	Muito comum
	Dispepsia	Muito comum
	Constipação	Muito comum
	Estomatite	Muito comum
	Pancreatite	Incomum
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
	Onicólise	Comum

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
	Urticária	Incomum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Artralgia	Muito comum
	Mialgia	Muito comum
	Artrite	Comum
	Dor nas costas	Comum
	Dor óssea	Comum
	Espasmos musculares	Comum
	Dor no pescoço	Comum
	Dor nas extremidades	Comum
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Astenia	Muito comum
	Dor torácica	Muito comum
	Calafrios	Muito comum
	Fadiga	Muito comum
	Sintomas 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
Distúrbios hepatobiliares	Dano hepatocelular	Comum
	Icterícia	Rara
Distúrbios do ouvido e do labirinto	Surdez	Incomum

* 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 tratamento do câncer de mama inicial na neoadjuvância-adjuvância, 8,1% (24/296) dos pacientes do braço tratado com **Herceptin® IV** desenvolveram anticorpos contra trastuzumabe (independentemente da presença de anticorpos no nível basal). Os anticorpos anti-trastuzumabe neutralizantes foram detectados em amostras pós nível basal em 2 de 24 pacientes do braço tratado com **Herceptin® IV**.

A relevância clínica desses anticorpos é desconhecida. Porém, a farmacocinética, a eficácia [determinada pela resposta patológica completa (RpC)] ou a segurança (determinada pela ocorrência de reações relacionadas à infusão) de **Herceptin®** IV, parecem não ser afetadas de forma desfavorável por esses anticorpos.

Reações relacionadas à infusão e hipersensibilidade

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

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

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

No câncer de mama metastático, o índice das reações relacionadas à infusão variou de 49% a 54% no braço com trastuzumabe, em comparação com 36% a 58% no braço comparador (o qual deve incluir outra quimioterapia). Reações graves (grau 3 ou maior) variaram de 5% a 7% no braço com trastuzumabe em comparação com 5% a 6% no braço comparador.

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

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

Reações anafilactoides foram observadas em casos isolados.

Disfunção cardíaca

Insuficiência cardíaca congestiva (NYHA Classe II-IV) é uma reação adversa comum a **Herceptin®** e associada com resultados fatais. Sinais e sintomas de disfunção cardíaca, tais como dispneia, ortopneia, exacerbão da tosse, edema pulmonar, galope S₃ ou redução na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, foram observados em pacientes tratados com **Herceptin®** (vide item “Advertências e Precauções”).

Câncer de mama metastático

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

Câncer de mama inicial (adjuvância)

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

Em 5,5 anos, os índices de eventos cardíacos sintomáticos ou eventos relacionados a FEVE foram 1,0%, 2,3% e 1,1%, respectivamente, nos braços de tratamento com AC → D (doxorrubicina mais ciclofosfamida seguidos por docetaxel), AC → DH (doxorrubicina mais ciclofosfamida seguidos por docetaxel mais trastuzumabe), e DCarbH (docetaxel,

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

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

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

A reversibilidade da insuficiência cardíaca congestiva grave (definida como uma sequência de pelo menos dois valores consecutivos de FEVE $\geq 50\%$ 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 NSABP-B31 e NCCTG N9831, com uma mediana de acompanhamento de 8,1 anos para o grupo AC→PH (doxorrubicina mais ciclofosfamida, seguido de paclitaxel mais trastuzumabe), a incidência por paciente de um novo início de disfunção cardíaca, determinada pela FEVE, permaneceu inalterada em comparação com a análise feita no grupo AC→PH sob mediana de acompanhamento de 2,0 anos: 18,5% dos pacientes no grupo AC→PH com FEVE reduzida de $\geq 10\%$ a menor 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% tente 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 epirrubicina (dose cumulativa de 300 mg/m²); na mediana de acompanhamento de 40 meses, a incidência de insuficiência cardíaca congestiva foi de 0% 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 8 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 9 Eventos cardíacos (estudo BO18255)

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

*Nove pacientes sofreram 9 eventos

**Quatro pacientes sofreram 5 eventos

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

Toxicidade hematológica

Câncer de mama

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

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

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

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

Câncer gástrico avançado

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

Tabela 10 Eventos adversos de grau ≥ 3 frequentemente reportados nos distúrbios do sangue e do sistema linfático

	fluoropirimidina / cisplatina (N = 290) (% de pacientes em cada braço de tratamento)	trastuzumabe / fluoropirimidina / cisplatina (N = 294) (% de pacientes em cada braço de tratamento)
Neutropenia	30%	27%
Anemia	10%	12%
Neutropenia febril	3%	5%
Trombocitopenia	3%	5%

A porcentagem total de pacientes que tiveram uma reação adversa (de grau ≥ 3 NCI CTCAE v3.0) que tenha sido classificada sob essa classe do sistema orgânico foi 38% no braço FP e 40% no braço FP+H.

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

Toxicidade hepática e renal

Câncer de mama

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

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

Câncer gástrico avançado

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

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

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

Diarreia

Darren Câncer de mama

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

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

Câncer gástrico avançado

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

Infecção

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

Experiência pós-comercialização

Tabela 11 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
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

Classe do sistema orgânico	Reação adversa
	Infiltração pulmonar
	Síndrome do desconforto respiratório agudo
	Desconforto respiratório
	Fibrose pulmonar
	Hipóxia
	Edema de laringe
Condições renal e urinária	Glomerulonefropatia
	Insuficiência renal
Distúrbios de gravidez, puerpério e perinatal	Hipoplasia pulmonar
	Hipoplasia renal
	Oligoâmnio

Eventos adversos

A Tabela 12 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 12 Eventos adversos

Classe do sistema orgânico	Evento adverso
Infecções e infestações	Celulite
	Erisipela
	Sepse
	Meningite
	Bronquite
	Herpes-zóster
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Cistite
	Leucemia
Distúrbios do sistema imune	Anafilaxia
	Choque anafilático
Distúrbios psiquiátricos	Pensamento anormal
Distúrbios do sistema nervoso	Ataxia
	Paresia
	Distúrbio cerebrovascular
	Edema cerebral
	Letargia
	Coma
Distúrbios da orelha e labirinto	Vertigem
Distúrbios cardíacos	Efusão pericárdica

	Bradicardia
	Pericardite
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Soluço
	Dispneia aos esforços
Distúrbios gastrintestinais	Gastrite
Distúrbios hepatobiliares	Insuficiência hepática
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor musculoesquelética
Distúrbios renais	Disúria
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	Dor nas mamas
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Desconforto torácico

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

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.

MS – 1.0100.0552

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

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

Registrado, importado e distribuído no Brasil por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2020 CEP 22775-109 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ 33.009.945/0023-39

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br



USO RESTRITO A HOSPITAIS

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

CDS 17.0_Prof_MS



Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
23/04/2013	0313857/13-7	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/04/2013	0313857/13-7	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	23/04/2013	- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - REAÇÕES ADVERSAS - RESULTADOS DE EFICÁCIA (nota: não houve exclusão/inclusão de novos dados) - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS (nota: não houve exclusão/inclusão de novos dados)	VP/VPS	440 mg 150 mg
09/05/2013	0369294/13-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/05/2013	0369294/13-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/05/2013	- REAÇÕES ADVERSAS - RESULTADOS DE EFICÁCIA (nota: não houve exclusão/inclusão de novos dados)	VP/VPS	440 mg 150 mg
27/05/2013	0460128/13-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/05/2013	0460128/13-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/05/2013	- REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	440 mg 150 mg
14/08/2013	0673760/13-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/05/2011	446508/11-3	1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	13/08/2013	- INDICAÇÕES - RESULTADOS DE EFICÁCIA - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	440 mg 150 mg
14/03/2014	0187670/14-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/03/2014	0187670/14-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/03/2014	- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - POSOLOGIA E MODO DE USAR - REAÇÕES ADVERSAS - DIZERES LEGAIS - RESULTADOS DE EFICÁCIA (nota: não houve exclusão/inclusão de novos dados) - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS (nota: não houve exclusão/inclusão de novos dados) - POSOLOGIA E MODO DE USAR (nota: não houve alteração na posologia e no modo de usar)	VP/VPS	440 mg 150 mg

27/10/2014	Não disponível	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/03/2014	0181230/14-1	1921 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do Local de Fabricação do Produto a Granel	29/09/2014	- DIZERES LEGAIS	VP/VPS	440 mg
27/10/2014	Não disponível	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/03/2014	0196543/14-3	1923 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária	29/09/2014	- DIZERES LEGAIS	VP/VPS	440 mg
27/10/2014	0966050/14-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/10/2014	0966050/14-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/10/2014	- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - POSOLOGIA E MODO DE USAR (nota: não houve alteração na posologia e no modo de usar)	VP/VPS	440 mg 150 mg
01/04/2015	Não disponível	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/04/2015	Não disponível	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/04/2015	- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	440 mg 150 mg

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