

## Agente antineoplásico

### IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Nome do produto:** Herceptin®

**Nome genérico:** trastuzumabe

#### Forma farmacêutica, via de administração e apresentações

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

### USO ADULTO

#### COMPOSIÇÃO

**Princípio ativo:** trastuzumabe

Um frasco multidose contém 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução para infusão. O concentrado de **Herceptin®** reconstituído contém 21 mg/mL de trastuzumabe.

#### Excipientes:

Frasco de **Herceptin®**: L-histidina HCl, L-histidina,  $\alpha,\alpha$  diidrato de trehalose, polissorbato 20.

Frasco de solução de reconstituição: água para injeção álcool benzílico 1,1% (água bacteriostática para injeção).

### INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações abaixo. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, favor informar ao seu médico.

#### 1. AÇÃO DO MEDICAMENTO

**Herceptin®** é uma substância que apresenta um mecanismo de ação complexo, atingindo seletivamente uma proteína que está presente em pessoas com determinados tumores de mama. O seu médico saberá identificar apropriadamente se você é ou não candidata ao tratamento com **Herceptin®**, e lhe dará as explicações que você necessitar sobre a atividade deste medicamento.

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

#### 2. INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

##### Câncer de mama metastático

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

- como monoterapia para o tratamento de pacientes que receberam um ou mais tratamentos quimioterápicos para doença metastática;
- em combinação com paclitaxel ou docetaxel para o tratamento de pacientes que não receberam quimioterapia para doença metastática.

##### Câncer de mama inicial

**Herceptin®** está indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama inicial HER2 positivo após cirurgia, quimioterapia (neoadjuvante ou adjuvante) e radioterapia (quando aplicável).

### **3. RISCOS DO MEDICAMENTO**

#### **Contraindicações**

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

**Este medicamento é contraindicado para pacientes pediátricos.**

#### **Advertências e precauções**

**Existem várias condições que requerem cuidados na administração deste medicamento. Seu médico saberá identificar essas situações e adotar as medidas adequadas. Essas situações incluem a possibilidade de aparecimento de dificuldade para respirar, pressão baixa, chiados no peito, espasmo nos brônquios e taquicardia, entre outros sintomas.**

**Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.**

#### **Interações medicamentosas**

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

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

#### ***Pacientes idosos***

**Não foram realizados estudos específicos em pessoas com idade acima de 65 anos. 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 ou hepática***

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

#### ***Uso durante a gravidez e amamentação***

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

**Não é conhecido se o Herceptin® pode causar danos ao feto quando administrado a uma mulher grávida ou se pode afetar a capacidade de reprodução.**

**Informar ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término.**

**Não é conhecido se o trastuzumabe é excretado no leite humano. Informar ao médico se está amamentando. A paciente não deverá amamentar durante o tratamento com Herceptin®.**

#### ***Efeitos sobre capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas***

**Não foram realizados estudos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.**

### **4. MODO DE USO**

**Herceptin®** em seu frasco-ampola original é um pó liofilizado que apresenta coloração branca a amarela pálida. A solução de reconstituição é um líquido límpido e incolor. Este medicamento é de uso hospitalar e, depois de preparado, deve ser diluído com soro fisiológico para infusão intravenosa, antes de ser administrado. A solução final apresenta coloração levemente branco-amarelada.

Este medicamento deve apenas ser aplicado por profissionais treinados e habilitados para administrá-lo. Seu médico conhece os detalhes da administração e poderá lhe fornecer todas as informações desejadas.

#### **Uso semanal (Câncer de mama metastático)**

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

A dose inicial recomendada de **Herceptin**<sup>®</sup> é de 4 mg/kg de peso; para as doses seguintes, recomenda-se 2 mg/kg de peso administradas uma vez por semana por infusão intravenosa. **Herceptin**<sup>®</sup> não deve ser administrado como injeção intravenosa rápida.

Recomenda-se que o tratamento com **Herceptin**<sup>®</sup> seja mantido até a progressão da doença de base.

#### **Uso a cada 3 semanas (Câncer de mama inicial)**

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 repetidos a intervalos de 3 semanas, administrados por infusões por aproximadamente 90 minutos.

As pacientes com câncer de mama inicial devem ser tratadas por 1 ano ou até a recorrência da doença.

Durante a infusão de **Herceptin**<sup>®</sup>, os pacientes devem ser observados quanto à presença de febre e calafrios ou outros sintomas associados à infusão. A interrupção da infusão pode ajudar a controlar tais sintomas. A infusão pode ser retomada quando os sintomas diminuírem.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

**Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.**

## **5. REAÇÕES ADVERSAS**

**Assim como os medicamentos antitumorais, de modo geral, Herceptin**<sup>®</sup> **pode causar reações indesejáveis.**

As reações indesejáveis mais frequentemente observadas em todos os estudos clínicos nos pacientes recebendo **Herceptin**<sup>®</sup> com ou sem quimioterapia foram reações relacionadas com a infusão, tais como febre e calafrios que aparecem em geral na primeira administração do medicamento. Outras reações que podem ocorrer independentemente da infusão são: dor abdominal, cansaço, dor no peito, calafrios, febre, dor de cabeça, diarreia, náusea, vômito, dor nas articulações, dores musculares e manchas na pele, entre outras. Se você tiver dúvidas sobre outras reações que podem ocorrer, pergunte ao seu médico.

**Insuficiência cardíaca foi observada em pacientes que receberam Herceptin**<sup>®</sup> **como terapia isolada ou em combinação com paclitaxel, docetaxel e após regimes quimioterápicos contendo antraciclina (doxorubicina ou epirrubicina). A insuficiência cardíaca pode ser de moderada a grave.**

## **6. CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE**

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

## **7. CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO**

Antes de aberto, **Herceptin**<sup>®</sup> deve ser mantido em refrigerador, em temperaturas de 2 a 8 °C.

### **Cuidados de conservação da solução reconstituída**

#### **Herceptin**<sup>®</sup> (trastuzumabe) 440 mg

A solução reconstituída com a água bacteriostática para injeção fornecida para **Herceptin**<sup>®</sup> 440 mg é estável por 28 dias, quando conservado sob refrigeração entre 2 e 8 °C. A solução reconstituída contém conservante, motivo pelo qual 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 contendo o produto reconstituído**

A solução para infusão (solução para infusão de cloreto de sódio a 0,9%) contendo o produto reconstituído é estável física e quimicamente por **24 horas (não conservar em temperatura acima de 30 °C)**.

Do ponto de vista microbiológico, a solução para infusão de **Herceptin®** deve ser imediatamente usada. Se não usada imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento em uso são de responsabilidade do usuário, e, normalmente, não deve ultrapassar 24 horas, em temperatura de 2 a 8 °C, a menos que a reconstituição e a diluição tenham sido feitas em condições assépticas controladas e validadas.

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Farmacodinâmica**

##### *Mecanismo de ação*

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

O anticorpo é uma IgG<sub>1</sub> 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.

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. Uma consequência da amplificação do gene HER2 é um aumento da expressão da proteína HER2 na superfície destas células tumorais resultando em um receptor HER2 constitutivamente ativado.

Os estudos indicam que os pacientes que apresentam tumores com amplificação ou superexpressão do HER2 demonstram uma menor sobrevida livre de doença comparados àqueles pacientes que não apresentam amplificação ou superexpressão do HER2.

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

#### **Farmacocinética**

##### *Absorção, distribuição e eliminação*

A farmacocinética de trastuzumabe foi estudada em pacientes com câncer de mama metastático e com câncer de mama inicial. As infusões intravenosas de trastuzumabe de curta duração com 10, 50, 100, 250 e 500 mg uma vez por semana em pacientes demonstraram que a farmacocinética depende da dose. A mediana da meia-vida aumentou, e o *clearance* diminuiu com o nível de dose aumentado.

Para estimar a farmacocinética no estado de equilíbrio em pacientes com câncer de mama metastático, foram avaliadas as populações de estudos clínicos nos quais foi usada uma dose de ataque de 4 mg/kg de trastuzumabe, seguida de uma dose semanal de manutenção de 2 mg/kg. Nesta avaliação, a depuração típica do trastuzumabe foi de 0,225 litros/dia, e o volume de distribuição típico foi 2,95 litros, com meia-vida terminal correspondente de 28,5 dias (intervalo de confiança de 95%, 25,5 a 32,8 dias).

Estado de equilíbrio com áreas sob a curva semanalmente de 578 mg•dia/L, concentrações de pico de 110 mg/L e concentrações de vale de 66 mg/L devem ser atingidos em 143 dias ou aproximadamente 20 semanas. O mesmo intervalo de tempo deve ser previsto para a eliminação do trastuzumabe após a interrupção do tratamento com **Herceptin®**.

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 a cada 3 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.

A administração concomitante da quimioterapia (tanto antraciclina/ ciclofosfamida quanto paclitaxel) não parece influenciar a farmacocinética do trastuzumabe.

#### **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*).

#### *Crianças*

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

## **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

### **Câncer de mama metastático**

**Herceptin**<sup>®</sup> como monoterapia foi utilizado em estudos clínicos para pacientes com câncer de mama metastático que apresentavam tumores com superexpressão do HER2 e que fracassaram em um ou mais tratamentos de quimioterapia para essas doenças metastáticas.<sup>1</sup>

O **Herceptin**<sup>®</sup> também foi usado em estudos clínicos, em combinação com paclitaxel ou com uma antraciclina (doxorubicina ou epirrubicina) mais ciclofosfamida (AC), como terapia de primeira escolha para pacientes com câncer de mama metastático que apresentavam tumores com superexpressão HER2.<sup>2</sup>

Os pacientes que receberam previamente quimioterapia adjuvante baseada em antraciclina foram tratados com paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>, com infusão durante 3 horas) com ou sem **Herceptin**<sup>®</sup>.

Os pacientes podem ser tratados com **Herceptin**<sup>®</sup> até a progressão da doença.

**Herceptin**<sup>®</sup> como monoterapia, quando utilizado para o tratamento de segunda ou terceira linha, em 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.<sup>1</sup>

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

**Herceptin**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> e docetaxel aumentou significativamente o índice de resposta (61% *versus* 34%) e prolongou o tempo médio de progressão da doença (em 5,6 meses), em comparação com pacientes tratados apenas com docetaxel. A sobrevida média também aumentou significativamente nos pacientes tratados com a combinação, em comparação com aqueles que receberam docetaxel isoladamente (31,2 meses *versus* 22,7 meses).<sup>3</sup>

### **Câncer de mama inicial**

No câncer de mama inicial, o uso adjuvante de **Herceptin**<sup>®</sup> foi investigado em um estudo (HERA) multicêntrico, randomizado, desenhado para comparar um ou dois anos de tratamento com **Herceptin**<sup>®</sup> a cada três semanas *versus* observação, em pacientes com câncer de mama inicial HER2 positivo, após cirurgia, quimioterapia e radioterapia terem sido realizadas. Os pacientes designados para receber **Herceptin**<sup>®</sup> receberam uma dose de ataque inicial de 8 mg/kg, seguida por 6 mg/kg a cada três semanas, por um ano.<sup>4</sup>

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

**Tabela 1. Um ano dos resultados de eficácia do Estudo HERA<sup>4</sup>**

<b>Parâmetro</b>	<b>Observação</b> <b>N = 1693</b>	<b>Herceptin®</b> <b>1 ano</b> <b>N = 1693</b>	<b>Valor de p vs</b> <b>Observação</b>	<b>Razão de risco</b> <b>vs Observação</b>
Sobrevida livre de doença				
– nº de pacientes com o evento	219 (12,9%)	127 (7,5%)	< 0,0001	0,54
– nº de pacientes sem o evento	1.474 (87,1%)	1.566 (92,5%)		
Sobrevida livre de recorrência				
– 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 (97,65%)	1.662 (98,2%)		

Para o objetivo primário, sobrevida livre de doença, a razão de risco transforma-se em benefício absoluto, em termos de taxa de sobrevida livre de doença de 2 anos, de 7,6 pontos percentuais (85,8% *versus* 78,2%) em favor do braço de **Herceptin®**.

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

### **Imunogenicidade**

Foram detectados anticorpos antitrastuzumabe em um dos 903 pacientes, que não apresentou manifestações alérgicas.

### **3. 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:

a) como monoterapia para o tratamento daqueles pacientes que receberam um ou mais tratamentos de quimioterapia para suas doenças metastáticas;

b) em combinação com paclitaxel ou docetaxel para o tratamento daqueles pacientes que não receberam quimioterapia para suas doenças metastáticas.

### **Câncer de mama inicial**

**Herceptin®** está indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama inicial HER2 positivo após cirurgia, quimioterapia (neoadjuvante ou adjuvante) e radioterapia (quando aplicável).

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

**O Herceptin® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao trastuzumabe ou a qualquer outro componente da fórmula.**

**Este medicamento é contraindicado para pacientes pediátricos.**

## **5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO**

*Modo de usar:* vide item *Posologia*

### **Cuidados de conservação da solução reconstituída**

**Herceptin® 440 mg**

A solução reconstituída com a água bacteriostática para injeção fornecida para **Herceptin® 440 mg** é estável por 28 dias, quando conservado sob refrigeração entre 2 e 8 °C. A solução reconstituída contém conservante, motivo pelo qual 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 contendo o produto reconstituído**

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

Do ponto de vista microbiológico, a solução para infusão de **Herceptin®** deve ser imediatamente usada. Se não usada imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento em uso são de responsabilidade do usuário, e, normalmente, não deve ultrapassar 24 horas, em temperatura de 2 a 8 °C, a menos que a reconstituição e a diluição tenham sido feitas em condições assépticas controladas e validadas.

### **Manuseio e descarte**

Devem ser usadas técnicas assépticas apropriadas. Cada frasco de **Herceptin® 440 mg** é reconstituído com 20 mL de água bacteriostática para injeção, fornecida, que contém álcool benzílico 1,1%. Isto resulta em uma solução para uso múltiplo, contendo 21 mg/mL de trastuzumabe, com pH de, aproximadamente, 6,0.

O uso de outros solventes para a reconstituição deve ser evitado.

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

### **Instruções de reconstituição (frasco-ampola com 440 mg):**

1) Usando seringa estéril, lentamente injete 20 mL da água bacteriostática para injeção no frasco contendo **Herceptin®** liofilizado, direcionando a corrente para a parte liofilizada.

2) Faça movimentos circulares gentilmente com o frasco para auxiliar a reconstituição. **NÃO AGITE!**

Formação de leve espuma do produto durante a reconstituição não é rara. Deixe o frasco ficar repousando por, aproximadamente 5 minutos. **Herceptin®** reconstituído resulta em solução de coloração amarela pálida e deve ser essencialmente livre de partículas visíveis.

### **Instruções para diluição:**

Determine o volume necessário da solução

- baseado em uma dose de ataque de 4 mg de trastuzumabe por kg de peso corpóreo ou na dose de manutenção de 2 mg por kg de peso corpóreo de trastuzumabe:

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 3 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 e adicionada a uma bolsa de infusão contendo 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. As drogas de infusão parenteral devem ser inspecionadas visualmente quanto à presença de partículas e descoloração antes da administração. Uma vez preparada, a solução para infusão deve ser administrada imediatamente.

#### ***Incompatibilidades:***

Não foram constatadas incompatibilidades entre **Herceptin**<sup>®</sup> e a bolsa de cloreto de polivinil, polietileno ou polipropileno.

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

**Herceptin**<sup>®</sup> não deve ser misturado ou diluído com outras drogas.

#### ***Via de administração:***

Infusão intravenosa. Não administrar como injeção intravenosa rápida ou em *bolus*.

## **6. POSOLOGIA**

Testar o HER2 é obrigatório antes de iniciar a terapia com **Herceptin**<sup>®</sup>.

**Herceptin**<sup>®</sup> deve ser administrado por infusão intravenosa.

Não administrar como injeção intravenosa rápida ou em *bolus*.

#### ***Uso semanal (Câncer de mama metastático)***

As seguintes doses inicial (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**<sup>®</sup> deve ser administrado por infusão intravenosa durante 90 minutos. Os pacientes devem ser observados quanto à febre e calafrios ou outros sintomas associados à infusão (vide item *Reações adversas*). A interrupção da infusão pode ajudar a controlar tais sintomas. A infusão pode ser retomada quando os sintomas diminuírem.

Doses subsequentes: a dose semanal recomendada de **Herceptin**<sup>®</sup> é de 2 mg/kg de peso corpóreo. Caso a dose anterior tenha sido bem tolerada, a dose pode ser administrada em infusão de 30 minutos. Os pacientes devem ser observados quanto à febre e calafrios ou outros sintomas associados à infusão (vide item *Reações adversas*).

Em estudos clínicos, os pacientes foram tratados com **Herceptin**<sup>®</sup> até a progressão da doença.

#### ***Uso a cada 3 semanas (Câncer de mama inicial):***

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 repetidos a intervalos de 3 semanas, administrados como infusões por aproximadamente 90 minutos.



Os pacientes com câncer de mama inicial devem ser tratados por 1 ano ou até a recorrência da doença.

Se o paciente perder uma dose de trastuzumabe por uma semana ou menos, então a dose usual de trastuzumabe (6 mg/kg) deve ser administrada o mais rápido possível (não esperar até o próximo ciclo programado). Doses de trastuzumabe de manutenção de 6 mg/kg devem ser administradas a cada 3 semanas, de acordo com o programa prévio.

Se o paciente perder uma dose de trastuzumabe por mais de uma semana, uma nova dose de ataque (reataque) de trastuzumabe deve ser administrada (8 mg/kg, por, aproximadamente, 90 minutos). Doses de trastuzumabe de manutenção subsequentes de 6 mg/kg devem ser então administradas a cada 3 semanas a partir deste ponto.

#### **Redução da dose:**

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

#### **Instruções especiais de dosagem**

##### *Idosos:*

Os dados sugerem que a disponibilidade de **Herceptin**<sup>®</sup> não foi alterada baseada na idade (veja *Farmacocinética em populações especiais*). Nos estudos clínicos, os pacientes idosos não receberam doses reduzidas de **Herceptin**<sup>®</sup>.

##### *Crianças:*

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

## **7. ADVERTÊNCIAS**

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

**Reações adversas graves à infusão de Herceptin<sup>®</sup> incluem dispneia, hipotensão, sibilância, broncoespasmo, taquicardia, redução na saturação de oxigênio e falência respiratória. Essas reações foram relatadas esporadicamente. A infusão do Herceptin<sup>®</sup> deve ser descontinuada, e o paciente monitorado até a resolução dos eventuais sintomas observados. Reações graves têm sido tratadas com sucesso, com terapia de suporte, tais como oxigenioterapia, beta-agonista e corticoides (vide item *Reações adversas*). 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, estes pacientes devem ser tratados com extrema cautela, e o risco *versus* benefício deve ser considerado individualmente (vide item *Reações adversas*).**

**Eventos adversos pulmonares graves com o uso de Herceptin<sup>®</sup> foram relatados após sua comercialização. Esses eventos ocasionalmente resultaram em óbito. Além disso, foram relatados raros 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. Esses eventos podem ocorrer como parte das reações relacionadas com a infusão ou ser de início tardio. Os pacientes com doença pulmonar intrínseca sintomática ou com comprometimento tumoral extenso dos pulmões, resultando em dispneia de repouso, podem apresentar maior risco de reações graves (vide item *Reações adversas*).**

**Insuficiência cardíaca (*New York Heart Association* [NYHA] classe II-IV) foi observada em pacientes que receberam Herceptin<sup>®</sup> em monoterapia ou em combinação com paclitaxel, 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*).**

**Deve-se ter cautela em pacientes em tratamento com sintomas de insuficiência cardíaca, com história de hipertensão ou coronariopatia comprovada e com câncer de mama inicial, com pacientes com fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE) de 55% ou menos. Candidatos ao tratamento com Herceptin<sup>®</sup>, especialmente aqueles com exposição anterior a antraciclina e ciclofosfamida (AC), devem ser submetidos à avaliação cardíaca de base, incluindo história, exame físico, ECG, ecocardiograma e / ou imagens, como o MUGA. A avaliação cuidadosa do risco / benefício deve ser realizada antes da decisão de tratar com Herceptin<sup>®</sup>.**

No câncer de mama inicial, os seguintes pacientes foram excluídos do estudo HERA, e, portanto, não há dados para adequada avaliação risco / benefício. Consequentemente, o tratamento com Herceptin® não pode ser recomendado nos seguintes pacientes:

- histórico de insuficiência cardíaca congestiva comprovada;
- arritmias de alto risco não controladas;
- angina *pectoris* com necessidade de medicação;
- valvulopatia clinicamente significativa;
- evidência de infarto transmural no eletrocardiograma (ECG);
- hipertensão mal controlada.

Além disso, a função cardíaca deve ser monitorada durante o tratamento (por exemplo, a cada três meses). O monitoramento deve ajudar a identificar pacientes que desenvolvam disfunção cardíaca.

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®.

Se a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) apresentar uma redução de dez pontos abaixo de 50% em relação ao exame no período basal, Herceptin® deve ser suspenso e uma nova avaliação de FEVE deve ser realizada dentro de aproximadamente três semanas. Se a FEVE não melhorar, ou declinar ainda mais, a descontinuação do Herceptin® deve ser fortemente considerada, a não ser que os benefícios para o paciente sejam considerados superiores aos riscos.

Se houver desenvolvimento de insuficiência cardíaca sintomática durante a terapia com Herceptin®, o paciente deverá ser tratado com medicação padrão. A descontinuação da terapia com Herceptin® deve ser fortemente considerada em pacientes que desenvolvem insuficiência cardíaca clinicamente significativa, a menos que os benefícios para aquele paciente individualmente superem os riscos.

A segurança da manutenção e a reintrodução de Herceptin® em pacientes que apresentam cardiotoxicidade não foram estudadas prospectivamente. Entretanto, nos principais estudos clínicos, a maioria dos pacientes que desenvolveram insuficiência cardíaca melhorou com tratamento clínico padrão, incluindo diuréticos, glicosídeos cardíacos e / ou inibidores da enzima conversora de angiotensina. A maioria dos pacientes com sintomas cardíacos e evidência de benefício clínico com tratamento com Herceptin® continuou terapia semanal com Herceptin® sem eventos cardíacos clínicos adicionais.

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

#### *Gravidez e lactação*

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

Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término.

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 descritos casos de oligoâmnio em mulheres grávidas recebendo Herceptin®, alguns associados com hipoplasia pulmonar fatal do feto. As mulheres em idade fértil devem ser instruídas a usar métodos contraceptivos efetivos durante o tratamento com Herceptin® pelo menos seis meses após o término do tratamento. As mulheres que engravidarem devem ser informadas sobre a possibilidade de dano ao feto. Se uma mulher grávida for tratada com Herceptin®, é aconselhável monitoramento cuidadoso por uma equipe multidisciplinar. Não se sabe se Herceptin® pode causar danos ao feto, quando administrado a uma gestante, ou se pode afetar a capacidade de reprodução. Os estudos de reprodução em animais não revelaram evidências de comprometimento na fertilidade ou riscos para o feto (vide item *Teratogenicidade*).

### *Lactação*

Informe ao médico se está amamentando.

Um estudo realizado em macacas *cinomolgus* lactantes com doses 25 vezes a dose semanal humana de manutenção de Herceptin<sup>®</sup>, 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.

Não se sabe se o trastuzumabe é excretado no leite humano. Como a 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<sup>®</sup>.

### *Teratogenicidade*

Os estudos de reprodução foram realizados em macacos *cinomolgus* com doses até 25 vezes a dose semanal humana de manutenção de Herceptin<sup>®</sup>, 2 mg/kg, e não revelaram evidência de diminuição da fertilidade ou 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).

### *Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas*

Não foram realizados estudos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

## **8. 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<sup>®</sup> não se altera com a idade (vide item *Farmacocinética em populações especiais*). Nos estudos clínicos, pacientes idosos não receberam doses reduzidas de Herceptin<sup>®</sup>.

### *Crianças*

A segurança e a eficácia de Herceptin<sup>®</sup> em pacientes menores de 18 anos não foram estabelecidas.

### *Pacientes com insuficiência renal ou hepática*

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

## **9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não foram realizados estudos formais sobre interações medicamentosas com Herceptin<sup>®</sup> em humanos.

Não foram observadas interações clinicamente significativas com a medicação utilizada concomitantemente nos estudos clínicos (vide item *Farmacocinética*).

## **10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS**

### **Câncer de mama metastático**

#### **Reação muito comum**

Pacientes receberam Herceptin<sup>®</sup> como monoterapia ou em combinação com paclitaxel em dois estudos clínicos fundamentais. Aproximadamente 50% dos pacientes podem apresentar reações adversas. As reações adversas mais comuns são sintomas relacionados à infusão, tais como febre e calafrios, usualmente após a primeira infusão de Herceptin<sup>®</sup>.

As reações adversas atribuídas a Herceptin<sup>®</sup> em  $\geq 10\%$  dos pacientes em dois estudos clínicos fundamentais foram as seguintes:

<b>Todo o corpo:</b>	<b>dor abdominal, astenia, dor torácica, calafrios, febre, cefaleia, dor</b>
<b>Digestivo:</b>	<b>diarreia, náusea, vômito</b>
<b>Musculoesquelético:</b>	<b>artralgia, mialgia</b>

**Pele e anexos:** exantema

#### Reação comum

As reações adversas atribuídas a Herceptin® em > 1% e < 10% dos pacientes, em dois estudos clínicos fundamentais, foram as seguintes:

**Todo o corpo:** dorsalgia, síndrome gripal, infecção, cervicalgia, mal-estar, reações de hipersensibilidade

**Cardiovascular:** vasodilatação, taquiarritmia supraventricular, hipotensão, insuficiência cardíaca, cardiomiopatia, palpitação

**Digestivo:** anorexia, constipação, dispepsia

**Hematológico e linfático:** leucopenia

**Metabólico:** edema periférico, edema

**Musculoesquelético:** dor óssea

**Nervoso:** ansiedade, depressão, vertigem, insônia, parestesia, sonolência, hipertonia, neuropatia periférica

**Respiratório:** asma, exacerbação da tosse, dispneia, epistaxe, distúrbios pulmonares, derrame pleural, faringite, rinite, sinusite

**Urogenital:** infecção do trato urinário

**Pele e anexos:** prurido, sudorese, alterações ungueais, pele seca, alopecia, acne, exantema maculopapular

#### Reação muito comum

Em um outro estudo clínico, randomizado, pacientes com câncer de mama metastático receberam docetaxel, com ou sem Herceptin®, e os eventos adversos são relatados na Tabela 2.

**Tabela 2.** Eventos adversos não hematológicos comuns que foram relatados em  $\geq 10\%$  das pacientes por grupo de tratamento.

Sistema orgânico	Evento adverso	Herceptin + docetaxel N = 92 (%)	Docetaxel N = 94 (%)
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Astenia	45	41
	Edema periférico	40	35
	Fadiga	24	21
	Inflamação mucosa	23	22
	Febre	29	15
	Dor	12	9
	Letargia	7	11
	Dor torácica	11	5
	Síndrome gripal	12	2
	Calafrios	11	1
Distúrbios de pele e tecido	Alopecia	67	54

<b>subcutâneo</b>	<b>Alterações ungueais</b>	<b>17</b>	<b>21</b>
	<b>Exantema</b>	<b>24</b>	<b>12</b>
	<b>Eritema</b>	<b>23</b>	<b>11</b>
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>	<b>Náuseas</b>	<b>43</b>	<b>41</b>
	<b>Diarreia</b>	<b>43</b>	<b>36</b>
	<b>Vômitos</b>	<b>29</b>	<b>22</b>
	<b>Obstipação</b>	<b>27</b>	<b>23</b>
	<b>Estomatite</b>	<b>20</b>	<b>14</b>
	<b>Dor abdominal</b>	<b>12</b>	<b>12</b>
	<b>Dispepsia</b>	<b>14</b>	<b>5</b>
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	<b>Parestesia</b>	<b>32</b>	<b>21</b>
	<b>Cefaleia</b>	<b>21</b>	<b>18</b>
	<b>Alteração do paladar</b>	<b>14</b>	<b>12</b>
	<b>Hipoestesia</b>	<b>11</b>	<b>5</b>
<b>Distúrbios musculoesquelético e do tecido conjuntivo</b>	<b>Mialgia</b>	<b>27</b>	<b>26</b>
	<b>Artralgia</b>	<b>27</b>	<b>20</b>
	<b>Dor nas extremidades</b>	<b>16</b>	<b>16</b>
	<b>Dor nas costas</b>	<b>10</b>	<b>14</b>
	<b>Dor óssea</b>	<b>14</b>	<b>6</b>
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino</b>	<b>Tosse</b>	<b>13</b>	<b>16</b>
	<b>Dispneia</b>	<b>14</b>	<b>15</b>
	<b>Dor faringolaríngea</b>	<b>16</b>	<b>9</b>
	<b>Epistaxe</b>	<b>18</b>	<b>5</b>
	<b>Rinorreia</b>	<b>12</b>	<b>1</b>
<b>Infecções e infestações</b>	<b>Rinofaringite</b>	<b>15</b>	<b>6</b>
<b>Distúrbios oculares</b>	<b>Lacrimejamento</b>	<b>21</b>	<b>10</b>
	<b>Conjuntivite</b>	<b>12</b>	<b>7</b>
<b>Distúrbios vasculares</b>	<b>Linfedema</b>	<b>11</b>	<b>6</b>
<b>Distúrbios metabólicos e nutricionais</b>	<b>Anorexia</b>	<b>22</b>	<b>13</b>
<b>Investigações</b>	<b>Aumento de peso</b>	<b>15</b>	<b>6</b>
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>	<b>Insônia</b>	<b>11</b>	<b>4</b>
<b>Danos, intoxicação e complicações de procedimentos</b>	<b>Toxicidade ungueal</b>	<b>11</b>	<b>7</b>

### Câncer de mama inicial

O HERA é um estudo randomizado, para pacientes com câncer de mama inicial HER2 positivo (vide item *Resultados de eficácia*). A Tabela 3 apresenta os eventos adversos relatados em um ano em  $\geq 1\%$  das pacientes por grupo de tratamento.

#### Reação comum

Tabela 3. Eventos adversos relatados em um ano em  $\geq 1\%$  dos pacientes por grupo de tratamento no estudo HERA

Sistema orgânico	Evento adverso	Somente observação N = 1.708 N° (%)	Herceptin® 1 ano N = 1.678 N° (%)
		<b>Total de pacientes com pelo menos um EA</b>	<b>792 (46)</b>
	<b>Número total de EA</b>	<b>2.251</b>	<b>5.248</b>
Distúrbios musculoesquelético e do tecido conjuntivo	Artralgia*	98 (6)	137 (8)
	Lombalgia*	59 (3)	91 (5)
	Dor nas extremidades	45 (3)	60 (4)
	Mialgia*	17 (< 1)	63 (4)
	Dor óssea	26 (2)	49 (3)
	Dor no ombro	29 (2)	30 (2)
	Dor na parede do tórax	24 (1)	26 (2)
	Espasmos musculares*	3 (< 1)	45 (3)
	Dor musculoesquelética	11 (< 1)	17 (1)
Infecções e infestações	Nasofaringite*	43 (3)	135 (8)
	Influenza*	9 (< 1)	69 (4)
	Infecção do trato respiratório superior*	20 (1)	46 (3)
	Infecção do trato urinário	13 (< 1)	39 (2)
	Rinite	6 (< 1)	36 (2)
	Sinusite	5 (< 1)	26 (2)
	Cistite	11 (< 1)	19 (1)
	Faringite	9 (< 1)	20 (1)
	Bronquite	9 (< 1)	18 (1)
Herpes-zóster	9 (< 1)	17 (1)	
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Fadiga*	44 (3)	128 (8)
	Edema periférico	38 (2)	79 (5)
	Pirexia*	6 (< 1)	100 (6)

	Astenia*	30 (2)	75 (4)
	Calafrios*	–	85 (5)
	Dor torácica	22 (1)	45 (3)
	Sintomas semelhantes à gripe	3 (< 1)	40 (2)
	Edema	7 (< 1)	18 (1)
	Desconforto torácico	2 (< 1)	20 (1)
Distúrbios gastrintestinais	Diarreia*	16 (< 1)	123 (7)
	Náusea*	19 (1)	108 (6)
	Vômito*	10 (< 1)	58 (3)
	Dor abdominal	16 (< 1)	40 (2)
	Obstipação	17 (< 1)	33 (2)
	Dor abdominal superior	15 (< 1)	29 (2)
	Dispepsia	9 (< 1)	30 (2)
	Gastrite	11 (< 1)	20 (1)
	Estomatite	1 (< 1)	26 (2)
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia*	49 (3)	161 (10)
	Tontura*	29 (2)	60 (4)
	Parestesia	11 (< 1)	29 (2)
	Vertigem	7 (< 1)	25 (1)
Distúrbios vasculares	Fogachos	84 (5)	98 (6)
	Hipertensão*	35 (2)	64 (4)
	Linfedema	40 (2)	42 (3)
Pele e tecido subcutâneo	Erupção cutânea*	10 (< 1)	70 (4)
	Prurido	10 (< 1)	40 (2)
	Distúrbio ungueal*	–	43 (3)
	Onicorrexia	1 (< 1)	36 (2)
	Eritema	7 (< 1)	24 (1)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Tosse*	34 (2)	81 (5)
	Dispneia	26 (2)	56 (3)
	Dor faringolaríngea	8 (< 1)	32 (2)
	Dispneia a esforços	15 (< 1)	21 (1)
	Rinorreia	5 (< 1)	24 (1)
	Epistaxe	1 (< 1)	24 (1)
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas	Dor nas mamas	19 (1)	24 (1)
Psiquiátricos	Insônia	31 (2)	58 (3)

	Depressão	34 (2)	51 (3)
	Ansiedade	19 (1)	39 (2)
Distúrbios cardíacos	Palpitações*	12 (< 1)	48 (3)
	Insuficiência cardíaca congestiva	5 (< 1)	30 (2)
	Taquicardia	5 (< 1)	20 (1)
Investigações	Diminuição da fração de ejeção	11 (< 1)	58 (3)
	Aumento de peso	17 (< 1)	29 (2)
Distúrbios renal e urinário	Disúria	2 (< 1)	17 (1)

\*Eventos adversos que foram reportados com incidência maior (> 2% de diferença) no grupo Herceptin<sup>®</sup> comparado ao grupo de observação e, portanto, podem ser atribuídos ao Herceptin<sup>®</sup>.

As informações a seguir são relevantes para todas as indicações:

#### *Sintomas infusionais*

Durante a primeira infusão com Herceptin<sup>®</sup>, calafrios e / ou febre são observados comumente nos pacientes. Outros sinais e / ou sintomas podem incluir náusea, vômito, dor, tremores, cefaleia, tosse, vertigem, exantema, astenia e hipertensão. Esses sintomas são usualmente de gravidade leve a moderada e ocorrem, infreqüentemente, em infusões subsequentes de Herceptin<sup>®</sup>. Esses sintomas podem ser tratados com analgésico / antipirético, como meperidina ou paracetamol, ou um anti-histamínico, como difenidramina (vide item *Posologia*). Algumas reações infusionais adversas de Herceptin<sup>®</sup>, incluindo dispneia, hipotensão, sibilância, vertigem, broncoespasmo, taquicardia, redução na saturação de oxigênio e insuficiência respiratória, podem ser graves e potencialmente fatais (vide item *Precauções e advertências*).

#### *Reação de hipersensibilidade*

Reações anafilactoides foram observadas em casos isolados.

#### *Toxicidade cardíaca*

Sinais e sintomas de disfunção cardíaca, tais como dispneia, ortopneia, exacerbação da tosse, edema pulmonar, galope S<sub>3</sub> ou redução na fração de ejeção, foram observados em pacientes tratados com Herceptin<sup>®</sup> (vide item *Precauções e advertências*).

Dependendo dos critérios utilizados para definir a insuficiência cardíaca, a incidência de sintomas nos estudos clínicos fundamentais, realizados em pacientes com doença metastática, variou entre 9% e 12% no subgrupo de pacientes tratados com Herceptin<sup>®</sup> + paclitaxel, comparado com 1% - 4% no subgrupo de pacientes tratados com paclitaxel isolado. Para a monoterapia com Herceptin<sup>®</sup> o índice foi de 6% - 9%. O índice mais elevado de disfunção cardíaca foi observado em pacientes tratados com Herceptin<sup>®</sup> + antraciclina/ciclofosfamida (27% - 28%), que foi significativamente mais elevado do que o índice relatado para os pacientes do subgrupo 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<sup>®</sup> e docetaxel, comparado com 0% nos pacientes recebendo docetaxel isoladamente.

No estudo HERA, insuficiência cardíaca NYHA classe III-IV foi observada em 0,6% dos pacientes no braço de um ano que receberam Herceptin<sup>®</sup>.

Como a meia-vida terminal média de Herceptin<sup>®</sup> é 28,5 dias (intervalo de confiança de 95%, 25,5 a 32,8 dias), o trastuzumabe pode persistir na circulação por mais de 20 semanas (intervalo de confiança de 95%, 18 a 24 semanas) após o término do tratamento. Uma vez que o uso de uma antraciclina durante esse período pode possivelmente estar associado com um risco aumentado de disfunção cardíaca, uma avaliação completa dos riscos *versus* os benefícios potenciais é recomendada, além de cuidadoso monitoramento cardíaco.

#### *Toxicidade hematológica*

A toxicidade hematológica é infreqüente após a administração de Herceptin<sup>®</sup> como monoterapia nos pacientes em tratamento da doença metastática, ocorrendo leucopenia Grau 3, segundo os critérios da Organização



Mundial de Saúde (OMS), trombocitopenia e anemia em < 1% dos pacientes. Não foram observadas toxicidades Grau 4, segundo os critérios da OMS.

Houve um aumento na toxicidade hematológica grau 3 e 4, segundo os critérios da OMS, em pacientes tratados com a combinação de Herceptin® com paclitaxel comparados com pacientes recebendo paclitaxel isolado (34% versus 21%).

A toxicidade hematológica foi também aumentada em pacientes recebendo 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 HERA, 0,4% dos pacientes tratados com Herceptin® apresentou uma mudança de grau 3 ou 4 da linha basal, comparado a 0,6 % no braço de observação.

#### *Toxicidade hepática e renal*

Toxicidade hepática grau 3 ou 4, segundo os critérios da OMS, foi observada em 12% dos pacientes após a administração de Herceptin® como agente único, nos 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 e 4, segundo os critérios da OMS foi menos frequentemente observada entre pacientes recebendo Herceptin® e paclitaxel que entre os pacientes que receberam paclitaxel isolado (7% comparado com 15%). Nenhuma toxicidade renal grau 3 ou 4, segundo os critérios da OMS, foi observada.

#### *Diarreia*

Dos pacientes tratados com Herceptin® como monoterapia, para tratamento da doença metastática, 27% apresentaram diarreia. Um aumento na incidência de diarreia, principalmente de gravidade leve a moderada, tem sido também observada nos pacientes que receberam Herceptin® em combinação com paclitaxel comparadas com pacientes que receberam paclitaxel isolado.

No estudo HERA, 7% dos pacientes tratados com Herceptin® tiveram diarreia.

#### *Infecção*

Um 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®.

#### *Reações adversas graves*

Ao menos um caso das seguintes reações adversas graves ocorreu em pelo menos um paciente tratado com Herceptin® isolado ou em combinação com quimioterapia em estudos clínicos.

Todo o corpo:	reação de hipersensibilidade, anafilaxia e choque anafilático, ataxia, sepse, calafrios e febre, astenia, tremores, cefaleia, parestia, dor no tórax, fadiga
Cardiovascular:	cardiomiopatia, insuficiência cardíaca congestiva, piora da insuficiência cardíaca congestiva, diminuição na fração de ejeção, hipotensão, derrame pericárdico, bradicardia, distúrbio cerebrovascular
Digestivo:	hepatite, diarreia, náusea e vômito
Hematológico e linfático:	leucemia, neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia
Infecções:	celulite, erisipela
Respiratório:	broncoespasmo, dificuldade respiratória, edema pulmonar agudo, insuficiência respiratória
Pele e anexos:	exantema

#### *Experiência pós-comercialização*

As seguintes reações adversas adicionais graves foram relatadas em pelo menos um paciente durante a experiência pós-comercialização:

<b>Todo o corpo</b>	sintomas infusionais, edema periférico, dor óssea, coma, meningite, edema cerebral, pensamento anormal
<b>Cardiovascular:</b>	insuficiência cardíaca, choque cardiogênico, pericardite e hipertensão
<b>Digestivo:</b>	pancreatite, insuficiência hepática, icterícia
<b>Hematológico e linfático:</b>	anemia, redução da protrombina
<b>Musculoesquelético:</b>	mialgia
<b>Respiratório:</b>	doença pulmonar intersticial, incluindo infiltrado pulmonar, síndrome do desconforto respiratório agudo, pneumonia, pneumonite, derrame pleural, desconforto respiratório, edema pulmonar agudo, insuficiência respiratória, fibrose pulmonar, dispneia, hipoxemia, edema de laringe.
<b>Pele e anexos:</b>	dermatite, urticária
<b>Órgãos dos sentidos:</b>	surdez

### **Doença pulmonar intersticial**

**Fatores de risco associados com a doença pulmonar intersticial incluem terapia anterior ou concomitante com outras terapias antineoplásicas conhecidas por serem associadas à trastuzumabe, como taxano, gencitabina, vinorelbina e radioterapia.**

### **11. SUPERDOSE**

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

### **12. ARMAZENAGEM**

Os frascos de **Herceptin**<sup>®</sup> em estoque devem ser armazenados sob refrigeração (entre 2 e 8 °C).

MS – 1.0100.0552

Farm. Resp.: Guilherme N. Ferreira – CRF-RJ nº 4288

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basileia, Suíça,  
por Genentech Inc., São Francisco do Sul, Califórnia, 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, 2.020 CEP 22775-109 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ 33.009.945/0023-39

**Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289**



[www.roche.com.br](http://www.roche.com.br)

**USO RESTRITO A HOSPITAIS**

## **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

N<sup>o</sup> do lote, data de fabricação, prazo de validade: vide cartucho.

CDS 10.0