

Herzuma, para o que é indicado e para o que serve?

Câncer de mama metastático

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

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

Câncer de mama inicial

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

- Após cirurgia, quimioterapia (neoadjuvante ou adjuvante) e radioterapia (quando aplicável);
- Após quimioterapia adjuvante com 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 Herzuma® para câncer de mama localmente avançado (inclusive inflamatório) ou tumores > 2 cm de diâmetro.

Câncer gástrico avançado

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

Como o Herzuma funciona?

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

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

Quais as contraindicações do Herzuma?

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

Como usar o Herzuma?

O profissional de saúde saberá como preparar o medicamento.

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

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

Poslogia do Herzuma

Câncer de mama

Uso semanal

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

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

Uso a cada três semanas

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

Câncer gástrico

Uso a cada três semanas

- A dose inicial de ataque é de 8 mg/kg de peso corpóreo, seguida por 6 mg/kg de peso corpóreo 3 semanas depois e, então, 6 mg/kg, repetida a intervalos de 3 semanas, em infusões com duração de, aproximadamente, 90 minutos.
- Se a dose anterior foi bem tolerada, o tempo de infusão poderá ser reduzido para 30 minutos.
- Durante a infusão de Herzuma®, haverá necessidade de observação contínua para verificar o aparecimento de febre e calafrios ou outros sintomas associados à infusão. A interrupção da infusão pode ajudar a controlar tais sintomas. A infusão pode ser retomada quando os sintomas diminuírem

Duração do tratamento

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

Via de administração

Infusão via intravenosa. Não deve ser administrado como injeção intravenosa rápida ou em *bolus*.

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

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

O que devo fazer quando me esquecer de usar o Herzuma?

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

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

Quais cuidados devo ter ao usar o Herzuma?

Herzuma® é um medicamento biológico desenvolvido pela via de comparabilidade (biossimilar), o que significa que o programa de desenvolvimento do produto foi projetado para demonstrar que Herzuma® é um medicamento biossimilar ao Herzuma® (comparador).

Considerando os dados de segurança (eventos adversos) disponíveis do produto comparador Herceptin® e os resultados dos estudos comparativos entre Herzuma® e Herceptin®, não há diferença significativa nas toxicidades esperadas nos pacientes que receberam Herzuma® ou Herceptin®. Os resultados dos dados de caracterização físico-química, estrutural e biológica, dos estudos pré-clínicos (animais) e clínicos (humanos) comparativos indicam similaridade entre Herzuma® e Herceptin®.

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

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

Pacientes idosos

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

Crianças

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

Pacientes com insuficiência renal (distúrbios nos rins)

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

Pacientes com insuficiência hepática (distúrbios no fígado)

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

Gravidez e amamentação

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

Herzuma® deve ser evitado durante a gravidez, a menos que os potenciais benefícios para a mãe superem os riscos potenciais para o feto. Herzuma® pode causar dano ao feto quando administrado em mulheres grávidas.

No período de póscomercialização do trastuzumabe (Herceptin®), foram relatados casos de problemas de crescimento e/ou insuficiência renal em fetos associados ao oligoâmnio (baixa produção de líquido amniótico) em mulheres grávidas que receberam trastuzumabe (Herceptin®), alguns associados à hipoplasia pulmonar (pulmão pouco desenvolvido) fatal ao feto. As mulheres em idade fértil devem ser instruídas a usar métodos contraceptivos efetivos durante o tratamento com Herzuma® e por 7 meses após o término do tratamento. As mulheres que engravidarem devem ser informadas sobre a possibilidade de dano ao feto. Se uma mulher grávida for tratada com Herzuma®, ou se a paciente engravidar enquanto estiver sendo tratada com Herzuma® ou dentro do período de 7 meses após a última dose de Herzuma®, é aconselhável monitoramento cuidadoso por uma equipe multidisciplinar. Se ocorrer gravidez durante o uso ou nos 7 meses seguintes da última dose de Herzuma®, por favor, reporte imediatamente para o Serviço Gratuito de Informações BIOMM 0800 0572466. Informações adicionais serão requeridas durante a gravidez exposta a Herzuma® e no primeiro ano de vida do recém-nascido.

Não se sabe se Herzuma® pode afetar a capacidade de reprodução.

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

Capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

O trastuzumabe possui uma pequena influência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Tontura e sonolência podem ocorrer durante o tratamento com Herzuma®.

Pacientes que apresentam sintomas relacionados à infusão devem ser orientados a não dirigir veículos ou operar máquinas até que os sintomas sejam resolvidos por completo.

Até o momento não há informações de que Herzuma® possa causar *doping*. Em caso de dúvida, consulte o seu médico.

Quais as reações adversas e os efeitos colaterais do Herzuma?

Assim como os medicamentos antitumorais de modo geral, Herzuma® pode causar reações indesejáveis.

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

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

A categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção:

- Muito comum (1/10);
- Comum (1/100 a < 1/10);
- Incomum ($\geq$ 1/1.000 a < 1/100);
- Rara ($\geq$ 1/10.000 a < 1/1.000);
- Muito rara (< 1/10.000);
- Não conhecida (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis).

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1 - Resumo das reações adversas ao medicamento que ocorreram em pacientes tratados com trastuzumabe (Herceptin®) em estudos clínicos:

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
Infecções e infestações	Nasofaringite	Muito comum
	Infecção	Muito comum
	<i>Influenza</i>	Comum
	Faringite	Comum
	Sinusite	Comum
	Rinite	Comum
	Infecção do trato respiratório superior	Comum
	Infecção do trato urinário	Comum
	Sepse neutropênica	Comum
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Anemia	Muito comum
	Trombocitopenia	Muito comum
	Neutropenia febril	Muito comum
	Redução da contagem de células brancas sanguíneas / leucopenia	Muito comum
	Neutropenia	Muito comum
Distúrbios do sistema imune	Hipersensibilidade	Comum
	Choque anafilático	Raro
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Redução de peso	Muito comum
	Aumento de peso	Muito comum
	Redução do apetite	Muito comum
Distúrbios psiquiátricos	Insônia	Muito comum
	Depressão	Comum
	Ansiedade	Comum
Distúrbios do sistema nervoso	Tortura	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)	Comum
	Conjuntivite	Comum
Distúrbios do ouvido e do labirinto	Surdez	Incomum
Distúrbios cardíacos	Diminuição da fração de ejeção	Muito comum
	⁺ Insuficiência cardíaca (congestiva)	Comum
	Cardiomiopatia	Comum
	⁺¹ Taquiarritmia supraventricular	Comum
	¹ Palpitação	Comum
	Efusão pericárdica	Incomum
Distúrbios vasculares	Linfedema	Muito comum
	Fogachos	Muito comum
	⁺¹ Hipotensão	Comum
	Hipertensão	Comum
	Vasodilatação	Comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	⁺ Dispênia	Muito comum
	Epistaxe	Muito comum
	Dor orofaríngea	Muito comum
	Tosse	Muito comum
	Rinorreia	Muito comum
	Asma	Comum

	Distúrbio pulmonar	Comum
	+ Efusão pleural	Comum
	Pneumonia	Comum
	Pneumonite	Incomum
	Chiado	Incomum
Distúrbios gastrintestinais	Diarreia	Muito comum
	Vômito	Muito comum
	Náusea	Muito comum
	Dor abdominal	Muito comum
	Dispepsia	Muito comum
	Constipação	Muito comum
	Estomatite	Muito comum
Distúrbios hepatobiliares	Dano hepatocelular	Comum
	Icterícia	Rara
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	Eritema	Muito comum
	<i>Rash</i>	Muito comum
	Alopecia	Muito comum
	Síndrome da eritrodisestesia palmo-plantar	Muito comum
	Distúrbio ungueal	Muito comum
	Acne	Comum
	Dermatite	Comum
	Pele seca	Comum
	Hiperidrose	Comum
	<i>Rash</i> maculopapular	Comum
	Prurido	Comum
	Onicoclasia	Comum
	Urticária	Incomum

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Artralgia	Muito comum
	Mialgia	Muito comum
	Artrite	Comum
	Dor nas costas	Comum
	Dor óssea	Comum
	Espasmos musculares	Comum
	Dor no pescoço	Comum
	Dor nas extremidades	Comum
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Astenia	Muito comum
	Dor torácica	Muito comum
	Calafrios	Muito comum
	Fadiga	Muito comum
	Mal-estar semelhantes à gripe	Muito comum
	Reação relacionada à infusão	Muito comum
	Dor	Muito comum
	Pirexia	Muito comum
	Edema periférico	Muito comum
	Inflamação da mucosa	Muito comum
	Edema	Comum
	Indisposição	Comum
Danos, intoxicação e complicações de procedimentos	Toxicidade ungueal	Muito comum

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

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

fatal.

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

A segurança e a toxicidade de Herzuma[®] foram avaliadas em 3 estudos durante o desenvolvimento da medicação cujo comparador foi o Herceptin[®]. Na Tabela 2 estão relacionados os eventos adversos encontrados no maior estudo (CT-P10 3.2).

Tabela 2 - Resumo das reações adversas ao medicamento que ocorreram em pacientes tratados com Herzuma[®] em estudos clínicos (Estudo CT-P6 1.5):

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

Tabela 3 - Resumo das reações adversas ao medicamento que ocorreram em pacientes tratados com Herzuma[®] em estudos clínicos (Estudo CT-P6 3.2):

Classe do sistema orgânico	Reação adversa	Frequência
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Anemia	Comum
	Neutropenia febril	Comum
	Leucopenia	Comum
	Neutropenia	Comum
Distúrbios cardíacos	Palpitação	Comum
	Taquicardia	Comum
	Síndrome de Stokes-Adams	Incomum
	<i>Angina pectoris</i>	Incomum

	Cardiotoxicidade	Incomum
	Doença arterial coronariana	Incomum
	Extrassístoles	Incomum
	Incompetência da valva mitral	Incomum
	Efusão pericárdica	Incomum
	Pericardite	Incomum
	Extrassístoles Supraventriculares	Incomum
	Taquicardia Supraventricular	Incomum
	Incompetência da válvula tricúspide	Incomum
	Hipocinesia ventricular	Incomum
Distúrbios oculares	Lacrimejamento (aumento)	Comum
	Blefarite	Incomum
	Blefaroespasma	Incomum
	Olho seco	Incomum
	Corrimento ocular	Incomum
	Fotopsia	Incomum
Distúrbios gastrintestinais	Constipação	Comum
	Diarreia	Comum
	Náusea	Comum
	Estomatite	Comum
	Vômito	Comum
	Distensão abdominal	Incomum
	Dor abdominal	Incomum
	Dor abdominal superior	Incomum
	Cárie dentária	Incomum
	Dispepsia	Incomum
	Toxicidade gastrointestinal	Incomum

	Hemorragia hemorroidal	Incomum
	Pancreatite aguda	Incomum
	Dor de dente	Incomum
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Astenia	Comum
	Fadiga	Comum
	Mal-estar	Comum
	Edema periférico	Comum
	Pirexia	Comum
	Dor torácica	Incomum
	Calafrios	Incomum
	Edema facial	Incomum
	Pirexia	Incomum
	Extravasamento do local de infusão	Incomum
	Dor no local da infusão	Incomum
	Inflamação da mucosa	Incomum
	Edema periférico	Incomum
	Xerose	Incomum
Infecções e infestações	<i>Influenza</i>	Comum
	Rinite	Comum
	Conjuntivite	Incomum
	Infecção fúngica do ouvido	Incomum
	Nasofaringite	Incomum
	Herpes oral	Incomum
	Otite média	Incomum
	Paroníquia	Incomum
	Faringite	Incomum
	Infecção do trato respiratório	Incomum

	superior	
Danos, intoxicação e complicações de procedimentos	Reação relacionada à infusão	Comum
Investigações	Aumento da alanina aminotransferase	Comum
	Fosfatase alcalina no sangue aumentada	Comum
	Desidrogenase de lactato sanguíneo aumentada	Comum
	Fração de ejeção diminuída	Comum
	Contagem de neutrófilos diminuída	Incomum
	Aspartato aminotransferase aumentada	Incomum
	Bilirrubina sangüínea aumentada	Incomum
	Creatinina no sangue aumentada	Incomum
	Pressão sanguínea aumentada	Incomum
	Ureia no sangue aumentada	Incomum
	QT prolongado no eletrocardiograma	Incomum
	Diminuição da contagem de glóbulos brancos	Comum
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Redução do apetite	Comum
	Desidratação	Incomum
	Hipocalcemia	Incomum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Artralgia	Comum
	Dor nas costas	Comum
	Mialgia	Comum
	Dor no osso	Incomum
	Espasmos musculares	Incomum
	Dor musculoesquelética	Incomum

Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Comum
	Tontura	Incomum
	Disgeusia	Incomum
	Parestesia	Incomum
	Neuropatia sensorial periférica	Incomum
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Dispneia	Comum
	Epistaxis	Comum
	Tosse alérgica	Incomum
	Tosse	Incomum
	Disfonia	Incomum
	Dispneia	Incomum
	Úlcera nasal da mucosa	Incomum
	Dor orofaríngea	Incomum
	Rinorréia	Incomum
	Inflamação do trato respiratório superior	Incomum
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	Alopecia	Comum
	Dermatite acneiforme	Comum
	Pele seca	Comum
	Descoloração de unha	Comum
	Prurido generalizado	Comum
	<i>Rash</i>	Comum
	<i>Rash</i> macular	Comum
	<i>Rash</i> maculopapular	Comum
	Dermatite	Incomum
	Dermatite alérgica	Incomum
	Eritema	Incomum
	Distrofia ungueal	Incomum

	Onicomadose	Incomum
	Dor de pele	Incomum
	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	Incomum
	Petéquias	Incomum
	Prurido	Incomum
	<i>Rash</i> generalizada	Incomum
	<i>Rash</i> papular	Incomum
	<i>Rash</i> prurido	Incomum
	Irritação da pele	Incomum
	Urticaria	Incomum
Distúrbios vasculares	Hipertensão	Comum
	Ondas de calor	Incomum
	Hipotensão	Incomum
	Tromboflebite	Incomum
	Doenças vasculares	Incomum
	Vasculite	Incomum
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Trombocitopenia	Incomum
	Trombocitose	Incomum
Distúrbios psiquiátricos	Insônia	Incomum
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	Corrimento vaginal	Incomum
	Dor nas mamas	Incomum
	Corrimento vaginal	Incomum
	Prurido vulvovaginal	Incomum

Imunogenicidade

No estudo clínico de câncer de mama inicial na neoadjuvância-adjuvância, como mediana de acompanhamento excedendo 70 meses, 10,1% (30/296) dos pacientes do braço tratado com trastuzumabe (Herceptin®) IV desenvolveram anticorpos contra

trastuzumabe. Os anticorpos anti-trastuzumabe neutralizantes foram detectados em amostras pós nível basal em 2 de 30 pacientes do braço tratado com trastuzumabe (Herceptin®) IV.

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

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

Informações adicionais sobre reações adversas selecionadas

Reações relacionadas à infusão e hipersensibilidade

- As reações relacionadas à infusão, tais como calafrios e/ou febre, dispneia, hipotensão, sibilância, broncoespasmo, taquicardia, redução na saturação de oxigênio e insuficiência respiratória foram observadas em todos os estudos clínicos com trastuzumabe.

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

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

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

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

ou maior) variou de 0,5% a 6% no braço com trastuzumabe, em comparação com 0,3% a 5% no braço comparador.

No tratamento do câncer de mama inicial na neoadjuvância-adjuvância (BO22227), os índices de reações relacionadas à infusão estiveram de acordo com o descrito acima e foi de 37,2% no braço tratado com trastuzumabe (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.

No ensaio clínico, não se observou diferença significativa entre os grupos de tratamento no que diz respeito ao tratamento de reações emergentes relacionadas com a perfusão. No ensaio precoce de câncer de mama, 11,4% dos pacientes apresentaram eventos adversos relacionados à infusão após uma exposição imediata ao Herzuma® , em comparação com 10,4% dos pacientes no grupo Herceptin® . Os sinais e sintomas mais freqüentemente relatados no grupo de Herzuma® foram rubor, calafrios, cefaleia vascular, hipertensão, taquicardia e dispnéia, principalmente com grau 1 - 2 de intensidade. Frequência respiratória alta (maior ou igual a 20 respirações por minuto) foi freqüentemente relatada durante o monitoramento de hipersensibilidade.

Disfunção cardíaca

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

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

base; 169 (62,4%) pacientes no grupo de tratamento Herzuma® e 165 pacientes (59,4%) no grupo de tratamento com Herceptin®.

Câncer de mama metastático

Dependendo dos critérios utilizados para definir a insuficiência cardíaca, a incidência de sintomas nos estudos clínicos principais, realizados em pacientes com doença metastática, variou entre 9% e 12% no grupo de pacientes tratados com trastuzumabe (Herceptin®) + paclitaxel, comparado com 1% - 4% no grupo de pacientes tratados com paclitaxel isolado. Para a monoterapia com trastuzumabe (Herceptin®) o índice foi de 6% - 9%. O índice mais elevado de disfunção cardíaca foi observado em pacientes tratados concomitantemente com trastuzumabe (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 trastuzumabe (Herceptin®) e docetaxel, comparado com 0% nos pacientes recebendo docetaxel isoladamente. A maioria dos pacientes (79%) que desenvolveram disfunção cardíaca nesses estudos apresentou melhora após receber o tratamento padrão para insuficiência cardíaca.

Câncer de mama inicial (adjuvância)

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

Nenhum aumento na incidência cumulativa de eventos cardíacos foi observado em 5 anos de acompanhamento adicionais.

Em 5,5 anos, os índices de eventos cardíacos sintomáticos ou FEVE foram 1,0%, 2,3% e 1,1%, respectivamente, nos braços de tratamento com AC→D (doxorubicina mais ciclofosfamida seguidos por docetaxel), AC→DH (doxorubicina mais ciclofosfamida seguidos por docetaxel mais trastuzumabe), e DCarbH (docetaxel, carboplatina e trastuzumabe). Para insuficiência cardíaca congestiva sintomática (NCI-CTC Grau 3-4), os índices de 5 anos foram 0,6%, 1,9% e 0,4%, respectivamente, nos braços de tratamento AC→D, AC→DH e DCarbH. O risco global de desenvolvimento de eventos cardíacos sintomáticos foi baixo e similar para pacientes nos braços de tratamento com AC→D e DCarbH. Com relação aos

braços de tratamento AC→D e DCarbH, houve aumento do risco de desenvolvimento de eventos cardíacos sintomáticos para pacientes do braço de tratamento AC→DH, sendo discernível por aumento contínuo no índice cumulativo de eventos cardíacos sintomáticos ou FEVE de até 2,3% em comparação com aproximadamente 1% nos dois braços comparadores (AC→D e DCarbH).

Quando trastuzumabe (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 trastuzumabe (Herceptin®) por um ano após mediana de acompanhamento de 12 meses. Após a mediana de 3,6 anos de acompanhamento, a incidência de insuficiência cardíaca congestiva grave e disfunção ventricular esquerda após a terapia com trastuzumabe 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 trastuzumabe (Herceptin®) por um ano, foi de 0,8%, e o índice de disfunção ventricular esquerda assintomática e sintomática leve foi de 4,6%.

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

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

Câncer de mama inicial (neoadjuvância-adjuvância)

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

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

Câncer gástrico avançado

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

Toxicidade hematológica (relacionada ao sangue)

Câncer de mama

A toxicidade hematológica é infrequente após a administração de trastuzumabe (Herceptin®) IV como monoterapia nos pacientes em tratamento da doença metastática.

Houve aumento na toxicidade hematológica em pacientes tratados com a combinação de trastuzumabe (Herceptin®) com paclitaxel, comparados com pacientes que receberam paclitaxel isoladamente.

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

Câncer gástrico avançado

Os eventos adversos de grau ≥ 3 mais frequentemente relatados que ocorreram com taxa de incidência de, pelo menos, 1% por tratamento clínico, os quais foram classificados sob a classe do sistema orgânico relacionada aos distúrbios do sistema linfático e sangue, são mostrados na Tabela 4.

Tabela 4 - 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 (edução de	30%	27%

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

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

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

Toxicidade hepática (relacionado ao fígado) e renal

Câncer de mama

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

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

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

Câncer gástrico avançado

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

Diarreia

Câncer de mama

Dos pacientes tratados com trastuzumabe (Herceptin®) como monoterapia para tratamento da doença metastática 27% apresentaram diarreia. Aumento na incidência de diarreia, principalmente de gravidade leve a moderada, tem sido também observado nos pacientes que receberam trastuzumabe (Herceptin®) em

combinação com paclitaxel, em comparação com pacientes que receberam paclitaxel isoladamente.

No estudo BO16348, 8% dos pacientes tratados com trastuzumabe (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 trastuzumabe (Herceptin®) *versus* 80 pacientes (28%) no braço comparador tiveram algum grau de diarreia. O critério de gravidade usando NCI-CTCAE v3.0, a porcentagem de pacientes que tiveram diarreia grau ≥ 3 foi de 4% no braço FP *versus* 9% no braço FP+H.

Infecção

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

Experiência pós-comercialização

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

Tabela 5 - Reações adversas relatadas durante a pós-comercialização de trastuzumabe (Herceptin®):

Classe do sistema orgânico	Reação adversa
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Redução da protrombina (substância que auxilia a coagulação sanguínea)
	Trombocitopenia imune
Distúrbios do sistema imune	Reações anafilactoides (reações que lembram anafilaxia, porém com mecanismo diferente, que podem cursar com inchaços, reações cutâneas, coceira, dificuldade para respirar, dores abdominais e choque)
	Reação anafilática (reação alérgica repentina, que pode cursar com <i>rash</i> cutâneo, sensações de formigamento, coceira, inchaço, sibilos e dificuldade respiratória)
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Síndrome de lise tumoral (destruição de células do tumor e sua liberação no organismo que pode causar aumento de ácido úrico, potássio, fosfato e diminuição de cálcio no

	sangue)
Distúrbios oculares	Madarose (perda ou queda dos cílios)
Distúrbios cardíacos	Choque cardiogênico (pressão muito baixa, porque o coração não consegue manter a circulação)
	Taquicardia (aumento da frequência cardíaca)
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Broncoespasmo (contratura da musculatura dos brônquios, causando estreitamento da luz bronquial e dificuldades para respirar)
	Redução na saturação de oxigênio
	Insuficiência respiratória
	Doença pulmonar intersticial
	Infiltração pulmonar
	Síndrome do desconforto respiratório agudo
	Desconforto respiratório
	Fibrose pulmonar (substituição do tecido pulmonar normal por tecido cicatricial)
	Hipóxia (concentração reduzida de oxigênio nos tecidos)
	Edema de laringe (inchaço na garganta)
Distúrbios renais e urinários	Glomerulonefropatia (doença dos glomérulos, unidade funcional dos rins)
	Insuficiência renal (problema nos rins)
Condições de gravidez, puerpério e perinatal	Hipoplasia pulmonar (pulmão pouco desenvolvido)
	Hipoplasia renal (rim pouco desenvolvido)
	Oligoâmnio (líquido amniótico em quantidade diminuída)

Eventos adversos

A Tabela 6 indica os eventos adversos que historicamente foram relatados em pacientes que receberam trastuzumabe (Herceptin®). Tendo em vista que não há evidência de relação causal entre trastuzumabe (Herceptin®) e esses eventos, eles

são considerados como não esperados para o propósito de relatórios de segurança de Farmacovigilância.

Tabela 6 – Eventos adversos:

Classe do sistema orgânico	Evento adverso
Infecções e infestações	Celulite (inflamação das células do tecido subcutâneo)
	Erisipela (um tipo de celulite)
	Sepse (infecção geral do organismo)
	Meningite
	Bronquite
	Herpes-zóster
	Cistite (inflamação da bexiga)
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Leucemia (câncer no sangue)
Distúrbios do sistema imune	Anafilaxia
	Choque anafilático (reações alérgicas graves, com dificuldade respiratória e queda brusca da pressão arterial)
Distúrbios psiquiátricos	Pensamento anormal
Distúrbios do sistema nervoso	Falta de coordenação motora
	Paresia (disfunção ou interrupção dos movimentos de um ou mais membros)
	Distúrbio cerebrovascular (alteração do cérebro por distúrbios vasculares)
	Edema cerebral
	Letargia
	Coma
Distúrbios da orelha e labirinto	Vertigem
Distúrbios cardíacos	Efusão pericárdica (acúmulo anormal de fluido entre as membranas que envolvem o coração, conhecidas como pericárdio)

	Bradicardia (diminuição da frequência cardíaca)
	Pericardite (inflamação do pericárdio, membrana que reveste o coração)
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Soluço
	Falta de ar ao realizar esforços
Distúrbios gastrintestinais	Gastrite
	Pancreatite (inflamação do pâncreas)
Distúrbios hepatobiliares	Insuficiência hepática (problema no fígado)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor muscular e nos ossos
Distúrbios renais e urinários	Disúria (dor ao urinar)
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	Dor nas mamas
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Desconforto torácico

Considerando os dados de segurança disponíveis do produto de referência Herceptin®, não há diferença significativa nos eventos adversos de Herzuma® e Herceptin® esperados para cada condição de utilização e população de pacientes.

Atenção: este produto é bioequivalente a um medicamento que possui uma nova indicação terapêutica no país e ampliação de uso, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico.

Apresentações do Herzuma

Pó liofilizado para solução injetável 150 mg

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

Pó liofilizado para solução injetável 440 mg

Cada embalagem contém um frasco-ampola multidose com 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução injetável para infusão via intravenosa, acompanhado

de um frasco com 20 mL de solução para reconstituição (água bacteriostática para injeção).

Infusão via intravenosa.

Uso adulto.

Qual a composição do Herzuma?

Cada frasco-ampola 150 mg de dose única contém:

150 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução injetável para infusão via intravenosa. O concentrado de Herzuma® 150 mg reconstituído contém 21 mg/mL de trastuzumabe.

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

Cada frasco-ampola 440 mg multidose contém:

440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução injetável para infusão via intravenosa. O concentrado de Herzuma® 440 mg reconstituído contém 21 mg/mL* de trastuzumabe.

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

Excipientes: água bacteriostática para injeção (solução estéril aquosa com 1,1% de álcool benzílico).

Superdose: o que acontece se tomar uma dose do Herzuma maior do que a recomendada?

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

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Interação medicamentosa: quais os efeitos de tomar Herzuma com outros remédios?

Não foram observadas interações clinicamente significativas entre trastuzumabe e a medicação utilizada concomitantemente nos estudos clínicos. Não foi realizado

nenhum estudo formal de interação do trastuzumabe com outros agentes antitumorais. Se ocorrer alguma reação inesperada, o seu médico saberá como lidar com esses problemas.

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

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

Qual a ação da substância do Herzuma?

Resultados de eficácia

Câncer de mama metastático

Trastuzumabe 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.

Trastuzumabe 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.

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 Trastuzumabe. Os pacientes poderiam ser tratados com Trastuzumabe até a progressão da doença.

A monoterapia com Trastuzumabe, 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.

A utilização de Trastuzumabe 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 Trastuzumabe 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 Trastuzumabe em combinação com paclitaxel *versus* paclitaxel isolado.

Trastuzumabe 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 Trastuzumabe 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).

Câncer de mama inicial

No tratamento adjuvante, Trastuzumabe foi investigado em quatro grandes estudos de Fase III, multicêntricos e randomizados

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

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

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

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

	N = 1.693	N = 1.693		N = 1.702***
Sobrevida livre de doença				
– n° de pacientes com o evento	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
– n° de pacientes sem o evento	1.474 (87,1%)	1.566 (92,5%)	1.127 (66,4%)	1.231 (72,3%)
Valor de p <i>versus</i> observação	< 0,0001		< 0,0001	
Razão de risco <i>versus</i> observação	0,54		0,76	
Sobrevida livre de recidiva				
– n° de pacientes com o evento	208 (12,3%)	113 (6,7%)	506 (29,8%)	399 (23,4%)
– n° de pacientes sem o evento	1.485 (87,7%)	1.580 (93,3%)	1.191 (70,2%)	1.303 (76,6%)
Valor de p <i>versus</i> observação	< 0,0001		< 0,0001	
Razão de risco <i>versus</i> observação	0,51		0,73	
Sobrevida livre de doença a distância				
– n° de pacientes com o evento	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	399 (23,4%)
– n° de pacientes sem o evento	1.508 (89,1%)	1.594 (94,6%)	1.209 (71,2%)	1.303 (76,6%)
Valor de p <i>versus</i> observação	< 0,0001		< 0,0001	
Razão de risco <i>versus</i> observação	0,50		0,76	
Sobrevida global (óbitos)				
– n° de pacientes com o evento	40 (2,4%)	31 (1,8%)	350 (20,6%)	278 (16,3%)
– n° de pacientes sem o evento	1.653 (97,6%)	1.662 (98,2%)	1.347 (79,4%)	1.424 (83,7%)
Valor de p <i>versus</i> observação	0,24		0,0005	
Razão de risco <i>versus</i> observação	0,75		0,76	

*O *endpoint* co-primário de sobrevida livre de doença de 1 ano *versus* observação atingiu o limite estatístico prédefinido.

**Análise final (incluindo o *crossover* de 52% dos pacientes do braço de observação para o braço com Trastuzumabe).

***Há uma discrepância no tamanho da amostra global devido a um número pequeno de pacientes que foram randomizados após a data de corte para a análise mediana de acompanhamento de 12 meses.

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

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

Nessa análise final, a extensão do tratamento com Trastuzumabe por um período de dois anos não mostrou benefício adicional sobre o tratamento por um ano [SLD HR

na população com intenção de tratamento (ITT) de dois anos *versus* um ano = 0,99 (IC 95% 0,87, 1,13), valor de p = 0,90 e SG HR = 0,98 (0,83, 1,15), valor de p = 0,78]. A taxa de disfunção cardíaca assintomática foi maior no grupo de tratamento de dois anos (8,1% *versus* 4,6% no grupo de tratamento de um ano).

Mais pacientes tiveram pelo menos um evento adverso de grau 3 ou 4 no grupo de tratamento de dois anos (20,4%) em comparação com o grupo de tratamento de 1 ano (16,3%).

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). Trastuzumabe 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 NSABPB-31 e NCCTG) no momento da análise definitiva da sobrevida livre de doença*:

Parâmetro	AC→P (N = 1.679)	AC→PH (N = 1.672)	Valor de p <i>versus</i> AC→P	<i>Hazard ratio versus</i> AC→P (IC 95%)
Sobrevida livre de doença – n° de pacientes com o evento (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	< 0,0001	0,48 (0,39; 0,59)
Recidiva distante – n° de pacientes com o evento (%)	193 (11,5)	96 (5,7)	< 0,0001	0,47 (0,37; 0,60)
Óbitos (sobrevida global): – n° de pacientes com o evento (%)	92 (5,5)	62 (3,7)	0,014**	0,67 (0,48; 0,92)

A: Doxorrubicina.

C: Ciclofosfamida.

P: Paclitaxel.

H: Trastuzumabe.

*Na duração mediana de acompanhamento de 1,8 anos para pacientes no braço com AC→P e 2,0 anos para pacientes no braço AC→PH.

**O valor de p para SG não cruzou o limite estatístico pré-determinado para comparação de AC→PH *versus* AC→P.

Para o *endpoint* primário, sobrevida livre de doença, a adição de Trastuzumabe 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 Trastuzumabe).

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.

A análise final pré-planejada da SG a partir da análise conjunta dos estudos NSABPB-31 e NCCTG N9831 foi realizada quando 707 mortes ocorreram (acompanhamento mediano de 8,3 anos no grupo AC→PH). O tratamento com AC→PH resultou em uma melhora significativa da SG comparada com AC→P (estratificado HR=0,64%; IC95% [0,55, 0,74]; valor de p *log-rank* <,0001).

Em 8 anos, a taxa de sobrevivência foi estimada em 86,9% para o braço AC→PH e 79,4% para o braço AC→P, um benefício absoluto de 7,4% (IC95% 4,9, 10,0%).

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

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

Parâmetro	AC→P (N = 2032)	AC→PH (N =2031)	Valor de p <i>versus</i> AC→P	<i>Hazard ratio versus</i> AC→P (IC 95%)
Óbitos (sobrevida global): – nº de pacientes com o evento (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

A: Doxorrubicina.

C: Ciclofosfamida.

P: Paclitaxel.

H: Trastuzumabe.

No estudo BCIRG 006, o câncer de mama inicial HER2-positivo foi limitado a pacientes com linfonodo positivo ou com nódulo negativo de alto risco, definido como envolvimento de linfonodo negativo (pN0) e com, pelo menos, um dos seguintes fatores: tamanho do tumor maior que 2 cm, receptor de estrógeno e progesterona negativo, grau histológico e/ou nuclear 2-3 ou idade < 35 anos.

Trastuzumabe 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 4: Resumo da análise de eficácia AC→D versus AC→DH (estudo BCIRG 006):

Parâmetro	AC→D (N = 1.073)	AC→DH (N = 1.074)	Valor de p versus AC→D (log-rank)	Hazard ratio versus AC→D (IC 95%)
Sobrevida livre de doença – n° de pacientes com o evento	195	134	< 0,0001	0,61 (0,49; 0,77)
Recidiva distante – n° de pacientes com o evento	144	95	< 0,0001	0,59 (0,46; 0,77)
Sobrevida global (óbitos) – n° de pacientes com o evento	80	49	0,0024	0,58 (0,40; 0,83)

AC→D = Doxorrubicina + ciclofosfamida, seguido por docetaxel.

AC→DH = Doxorrubicina + ciclofosfamida, seguido por docetaxel + Trastuzumabe.

IC = Intervalo de confiança.

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

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

AC→D = doxorubicina + 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 (Trastuzumabe) e 4,6 pontos percentuais (85,5% *versus* 80,9%) favoráveis ao braço de DCarbH (Trastuzumabe) 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, Trastuzumabe 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 Trastuzumabe, ou quimioterapia neoadjuvante isolada seguida por tratamento adjuvante com Trastuzumabe, 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 Trastuzumabe com observação em 231 pacientes com câncer de mama HER2-positivo localmente avançado ou inflamatório, tratados com um regime de quimioterapia neoadjuvante sequencial que incluiu doxorubicina, paclitaxel, ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracil.

A população alvo para o estudo MO16432 consistia em mulheres ≥ 18 anos que foram recentemente diagnosticadas com câncer de mama localmente avançado e que não haviam recebido qualquer tratamento anterior para uma doença invasiva. O tumor primário deveria ser T3N1 ou T4 (invasão do mamilo ou da pele, peau d'orange, extensão para a parede torácica ou carcinoma inflamatório); qualquer T mais N2 ou N3; ou qualquer T mais envolvimento dos nódulos supraclaviculares ipsilaterais.

As pacientes precisavam ter doença HER2-positivo, definida como doença com superexpressão de HER2 por imunohistoquímica IHC 3+ e/ou amplificação de HER2 de acordo com a hibridização fluorescente in situ (FISH), com base na confirmação do laboratório central (entretanto, permitiu-se que as pacientes entrassem no estudo com base em um resultado IHC 3+/FISH central negativo).

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

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

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

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

Para o *endpoint* primário, sobrevida livre de evento, a adição de Trastuzumabe à quimioterapia neoadjuvante, seguida pelo tratamento adjuvante com Trastuzumabe 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 Trastuzumabe.

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.

A sobrevida global foi significativamente maior no braço Trastuzumabe + 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 Trastuzumabe + 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 Trastuzumabe, comparado ao braço com capecitabina/5-FU.

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

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.

Tabela 7: Resumo de eficácia (estudo BO18255):

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

FP: Fluoropirimidina/cisplatina.

FP+H: Fluoropirimidina/cisplatina + Trastuzumabe.

^a Risco relativo.

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 avaliada em uma análise de modelo de farmacocinética populacional que utilizou um pool de dados de 1582 pessoas de 18 estudos clínicos de fase I, II e III que estavam recebendo Trastuzumabe IV. Um modelo de dois compartimentos com eliminação paralela linear e não paralela a partir do compartimento central descreveu o perfil da concentração de Trastuzumabe ao longo do tempo.

Por causa da eliminação não linear, a depuração total aumentou a medida que a concentração diminuiu. A depuração linear foi 0,127 L/dia para o câncer de mama (metastático/inicial) e 0,176 L/dia para câncer gástrico avançado. Os valores do parâmetro de eliminação não linear foram 8,81 mg/dia para a máxima taxa de eliminação ($V_{m\acute{a}x}$) e 8,92 mg/L para a constante de Michaelis-Menten (K_m).

O volume do compartimento central foi 2,62 L para pacientes com câncer de mama e 3,63 L para pacientes com câncer gástrico avançado.

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

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

Regime	Tipo de tumor primário	N	$C_{\text{mín}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{\text{máx}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	ASC ($\mu\text{g.dia/mL}$)
8mg/kg + 6mg/kg a cada três semanas	Câncer de mama inicial / metastático	1195	29,4 (5,8 – 59,5)	178 (117 – 291)	1373 (736 – 2245)
	Câncer gástrico avançado	274	23,1 (6,1 – 50,3)	132 (84,2 – 225)	1109 (588 – 1938)
4mg/kg + 2mg/kg a cada semana	Câncer de mama inicial / metastático	1195	37,7 (12,3 – 70,9)	88,3 (58 – 144)	1066 (586 – 1754)

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

Regime	Tipo de tumor primário	N	$C_{\text{mín,ss}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{\text{máx,ss}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	ASC _{ss} ($\mu\text{g.dia/mL}$)	Tempo para o estado de equilíbrio (semanas)	Taxa de depuração total no estado de equilíbrio (L/dia)
8mg/kg + 6mg/kg a cada três semanas	Câncer de mama inicial / metastático	1195	47,4 (5 – 115)	179 (107 – 309)	1794 (673 – 3618)	12	0,173 – 0,283
	Câncer gástrico avançado	274	32,9 (6,1 – 88,9)	131 (72,5 – 251)	1338 (557 – 2875)	9	0,189 – 0,337
4mg/kg +	Câncer de	1195	66,1	109	1765	12	0,201 – 0,244

Washout de Trastuzumabe

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

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 Trastuzumabe 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 Trastuzumabe 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 Trastuzumabe 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.

Crianças

A segurança e a eficácia de Trastuzumabe em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Como devo armazenar o Herzuma?

Antes de aberto, Herzuma® deve ser mantido sob refrigeração (entre 2 e 8°C). O profissional de saúde saberá como armazenar o medicamento depois de aberto.

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

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

Características do medicamento

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

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Mensagens de Alerta do Herzuma

Herzuma® é um medicamento biossimilar ao Herceptin®. Os estudos com Herzuma® foram realizados para demonstrar que Herzuma® é comparável a Herceptin® em relação a características físico-química, estrutural e biológica, além de eficácia e segurança (eventos adversos). Os estudos realizados foram comparativos e mostraram que Herzuma® e Herceptin® são similares.

Dizeres Legais do Herzuma

MS – 1.9216.0002

Farm. Resp.:

Silvia Akemi Kamizaki
CRF-SP no 25.425

Registrado por:

Celltrion Healthcare Distribuição de Produtos Farmacêuticos do Brasil Ltda
Rua Santo Antônio, 175, Centro, Caieiras-SP
CNPJ 05.452.889/0001-61

Fabricado por:

Celltrion, Inc.
20, Academy-ro, 51beon-gil, Yeonsu-gu, Incheon, 22014, Coreia do Sul

Embalado por:

Celltrion, Inc
20, Academy-ro, 51beon-gil, Yeonsu-gu, Incheon, 22014, Coreia do Sul

Ou

Celltrion Pharm, Inc

82, 2-Sandan-ro, Ochang-eup, Cheongwon-gu, Cheongju, 28117, Coreia do Sul

Importado e Comercializado por:

Biommm S.A.

Av. Regent, 705, Alphaville Lagoa dos Ingleses, Nova Lima-MG

Uso restrito a hospitais.

Venda sob prescrição médica.