

Herceptin[®] SC

(trastuzumabe)

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

Agente antineoplásico

APRESENTAÇÃO

Herceptin[®] SC 600 mg/5 mL: solução injetável.

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

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Princípio ativo: cada frasco-ampola de dose fixa contém 600 mg de trastuzumabe em 5 mL de solução injetável.

Excipientes: hialuronidase humana recombinante (rHuPH20)*, histidina, cloridrato de histidina monoidratado, trealose di-hidratada, metionina, polissorbato e água para injetáveis.

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Câncer de mama metastático

Herceptin[®] SC é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático que apresentam tumores 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

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

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

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Herceptin[®] SC 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. O seu médico saberá identificar apropriadamente se você é ou não candidato ao tratamento com **Herceptin[®] SC** e fornecerá as explicações de que você necessitar sobre a atividade deste medicamento.

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

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Herceptin[®] SC é contraindicado a pacientes com alergia conhecida ao trastuzumabe ou a qualquer outro excipiente da fórmula.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

A terapia com **Herceptin[®] SC** 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.

Gravidez e amamentação

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

Herceptin[®] SC deve ser evitado durante a gravidez, a menos que os potenciais benefícios para a mãe superem os riscos potenciais para o feto. No período de pós-comercialização, foram relatados casos de problemas de crescimento e/ou insuficiência renal em fetos associados ao oligoâmnio (baixa produção de líquido amniótico) em mulheres grávidas que receberam **Herceptin[®]** (via intravenosa), 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 **Herceptin[®] SC** 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 **Herceptin[®] SC**, ou se a paciente engravidar enquanto estiver sendo tratada com **Herceptin[®] SC** ou dentro do período de 7 meses após a última dose de **Herceptin[®] SC**, é aconselhável monitoramento cuidadoso por uma equipe multidisciplinar. Se ocorrer gravidez durante o uso ou nos 7 meses seguintes da última dose de **Herceptin[®] SC**, por favor reporte imediatamente para o Serviço Gratuito de Informações Roche 0800 7720 289. Informações adicionais serão requeridas durante a gravidez exposta ao **Herceptin[®] SC** e no primeiro ano de vida do recém-nascido.

Não se sabe se **Herceptin[®] SC** e **Herceptin[®]** (via intravenosa) podem afetar a capacidade de reprodução.

Não se sabe se o trastuzumabe é excretado no leite humano. Informe ao médico se estiver amamentando. Você não deve amamentar enquanto estiver em tratamento com **Herceptin[®] SC** e por 7 meses após a última dose.

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 **Herceptin[®] SC** e **Herceptin[®]** (via intravenosa) indicadas para adultos jovens.

Crianças

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

Pacientes com insuficiência renal (distúrbios nos rins)

Em uma análise de farmacocinética populacional, foi demonstrada que a insuficiência renal não afeta a biodisponibilidade de trastuzumabe. No entanto, não foram realizados estudos específicos em populações de pacientes com insuficiência renal.

Pacientes com insuficiência hepática (distúrbios no fígado)

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

Capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

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

Pacientes que apresentam sintomas relacionados à administração 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 **Herceptin[®] SC** (trastuzumabe) possa causar *doping*. Em caso de dúvida, consulte o seu médico.

Principais interações medicamentosas

Não foram observadas interações clinicamente significativas entre **Herceptin[®] SC** ou **Herceptin[®]** (via intravenosa) e a medicação utilizada concomitantemente nos estudos clínicos. Não foi realizado nenhum estudo formal de interação de **Herceptin[®] SC** ou **Herceptin[®]** (via intravenosa) com outros agentes antitumorais. Se ocorrer alguma reação inesperada, o seu médico saberá como lidar com esses problemas.

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

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.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Herceptin[®] SC deve ser mantido sob refrigeração (entre 2 e 8°C) e armazenado em sua embalagem original para protegê-lo da luz. O frasco não deve ser mantido por mais de 6 horas em temperatura ambiente (não armazenar em temperatura acima de 30°C). Não congelar.

Do ponto de vista microbiológico, uma vez que a solução injetável for transferida do frasco-ampola para a seringa, o medicamento deve ser utilizado imediatamente, considerando que o medicamento não contém conservantes em sua formulação. Do ponto de vista físico-químico, uma vez que a solução injetável for transferida do frasco-ampola para a seringa, o produto é estável por 48 horas a 2 e 8°C e por mais 6 horas em temperatura ambiente (não armazenar em temperatura acima de 30°C), evitando exposição direta à luz solar. Esse tempo de exposição em temperatura ambiente não deve ser cumulativo a outro tempo de exposição anterior do produto em temperatura ambiente.

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.

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

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.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O profissional de saúde saberá como preparar o medicamento.

Este medicamento é de uso hospitalar e de uso único somente como uma injeção subcutânea. A solução de **Herceptin[®] SC** é uma solução pronta para o uso injetável, e não necessita de diluição.

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.

Foi avaliada a troca do tratamento com **Herceptin[®]** (via intravenosa) por **Herceptin[®] SC** e vice-versa, usando um regime de dose a cada três semanas (vide item “Quais os males que este medicamento pode me causar?”).

Posologia

Nenhuma dose de ataque é necessária.

A dose fixa recomendada de **Herceptin[®] SC** é de 600 mg a cada três semanas, independente do peso corpóreo do paciente. Essa dose deve ser administrada em aproximadamente 2 – 5 minutos a cada 3 semanas.

O local de injeção deve ser alternado entre a coxa esquerda e direita. Novas injeções devem ser aplicadas em uma pele saudável pelo menos 2,5 cm distantes do local anterior e nunca em áreas onde a pele está vermelha, machucada, sensível

ou rígida. Durante o tratamento com **Herceptin[®] SC**, outros medicamentos administrados por via subcutânea devem ser, preferencialmente, injetados em locais diferentes. Os pacientes devem ser observados quanto a sinais e sintomas relacionados à administração por 6 horas após a primeira injeção e por 2 horas após injeções subsequentes.

Duração do tratamento

- Pacientes com câncer de mama metastático devem ser tratados com **Herceptin[®] SC** até progressão da doença.
- Pacientes com câncer de mama inicial devem ser tratados por um ano ou até a recaída da doença, o que ocorrer primeiro. Estender o tratamento além de um ano para pacientes com câncer de mama inicial não é recomendado.

Via de administração: via subcutânea. **Herceptin[®] SC** deve ser administrado somente pela via subcutânea e não deve ser administrado pela via intravenosa. É importante conferir a bula e rotulagem do produto para assegurar que a formulação correta [**Herceptin[®]** (via intravenosa) ou **Herceptin[®] SC**] está sendo administrada ao paciente conforme prescrito pelo médico.

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.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Seu médico saberá quando deverá ser aplicada a próxima dose de **Herceptin[®] SC**.

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

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Resumo do perfil de segurança

Entre as reações adversas mais graves e/ou frequentes relatadas com o uso de **Herceptin[®] SC** e **Herceptin[®]** (via intravenosa) até à data encontram-se a disfunção cardíaca, reações relacionadas à administração, hematotoxicidade (em particular neutropenia), infecções e reações adversas pulmonares.

O perfil de segurança de **Herceptin[®] SC** foi semelhante, no geral, ao perfil de segurança conhecido de **Herceptin[®]** (via intravenosa).

Eventos adversos graves [definidos de acordo com o *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE grau ≥ 3) versão 3.0] foram igualmente distribuídos entre **Herceptin[®] SC** e **Herceptin[®]** (via intravenosa).

Algumas reações adversas foram notificadas com uma frequência superior com a formulação subcutânea, incluindo: eventos adversos graves identificados durante a hospitalização do paciente ou em seu prolongamento, infecções de ferida pós-operatória, reações relacionadas à administração e hipertensão.

Lista de reações adversas

Assim como os medicamentos antitumorais de modo geral, **Herceptin[®] SC** pode causar reações indesejáveis.

A Tabela 1 a seguir apresenta as reações adversas que foram relatadas em associação com o uso de **Herceptin[®] SC** ou **Herceptin[®]** (via intravenosa) 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 **Herceptin[®] SC** e **Herceptin[®]** (via intravenosa) são comumente utilizados com outros agentes quimioterápicos e radioterapia, geralmente é difícil de confirmar a relação causal dos eventos adversos para um fármaco/radioterapia em particular.

A categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção:: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito

rara (< 1/10.000), não conhecida (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1 Resumo das reações adversas ao medicamento que ocorreram em pacientes tratados com Herceptin®

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
Infecções e infestações	Nasofaringite	Muito comum
	Infecção	Muito comum
	<i>Influenza</i> (gripe)	Comum
	Faringite	Comum
	Sinusite	Comum
	Rinite	Comum
	Infecção do trato respiratório superior	Comum
	Infecção do trato urinário	Comum
	Sepse neutropênica (infecção generalizada)	Comum
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Anemia	Muito comum
	Trombocitopenia (redução das plaquetas, que auxiliam na coagulação do sangue)	Muito comum
	Neutropenia febril	Muito comum
	Redução da contagem de células brancas sanguíneas / leucopenia	Muito comum
	Neutropenia (redução de um dos tipos de glóbulos brancos, responsável pela defesa de infecções)	Muito comum***
Distúrbios do sistema imune	Hipersensibilidade (reações alérgicas)	Comum
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Redução de peso	Muito comum
	Aumento de peso	Muito comum
	Redução do apetite	Muito comum
Distúrbios psiquiátricos	Insônia	Muito comum
	Depressão	Comum
	Ansiedade	Comum
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura	Muito comum
	Cefaleia (dor de cabeça)	Muito comum
	Parestesia (sensibilidade alterada de uma região do corpo, geralmente com formigamento ou dormência)	Muito comum
	Hipoestesia (perda ou diminuição de sensibilidade em determinada região do corpo)	Muito comum
	Disgeusia (alteração do paladar)	Muito comum
	¹ Tremor	Muito comum
	Hipertonía (aumento da rigidez muscular)	Comum

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
	Neuropatia periférica (lesão nervosa periférica)	Comum
	Sonolência	Comum
Distúrbios oculares	Lacrimejamento (aumento)	Muito comum
	Conjuntivite	Muito comum
	Olho seco (olho sem lágrima)	Comum
Distúrbios do ouvido e do labirinto	Surdez	Incomum
Distúrbios cardíacos	Diminuição da fração de ejeção (quantidade de sangue que o coração consegue enviar para a circulação)	Muito comum
	¹ Palpitação	Muito comum***
	¹ Batimento cardíaco irregular	Muito comum
	¹ Palpitação cardíaca	Muito comum
	⁺ Insuficiência cardíaca (congestiva) (insuficiência do coração com acúmulo de líquido)	Comum
	Cardiomiopatia (alteração do músculo cardíaco)	Comum
	⁺¹ Taquiarritmia supraventricular (arritmia do coração com batimentos muito rápidos)	Comum
Distúrbios vasculares	Linfedema (inchaço provocado pelo acúmulo de um líquido denominado linfa)	Muito comum
	Fogachos	Muito comum
	⁺¹ Hipotensão (pressão baixa)	Muito comum***
	¹ Hipertensão (pressão alta)	Muito comum***
	Vasodilatação	Comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	⁺ Dispneia (falta de ar)	Muito comum
	Epistaxe (sangramento nasal)	Muito comum
	Dor orofaríngea (dor na garganta)	Muito comum
	Tosse	Muito comum
	Rinorreia (coriza)	Muito comum
	⁺¹ Chiado***	Muito comum***
	Asma	Comum
	Distúrbio pulmonar	Comum
	⁺ Efusão pleural (acúmulo de líquido entre as duas camadas da pleura, popularmente chamado de “água no pulmão”)	Comum
	⁺ Pneumonia***	Comum
	Pneumonite (inflamação pulmonar)	Incomum
Distúrbios gastrintestinais	Diarreia	Muito comum

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
	Vômito	Muito comum
	Náusea	Muito comum
	Dor abdominal	Muito comum
	Dispepsia (dificuldade de digestão)	Muito comum
	Constipação	Muito comum
	Estomatite (inflamação da cavidade bucal)	Muito comum
	¹ Inchaço labial (inchaço dos lábios)	Muito comum
	Hemorroida (varizes no reto)	Comum
	Boca seca	Comum
Distúrbios hepatobiliares	Dano hepatocelular (células do fígado)	Comum
	Hepatite (inflamação do fígado)	Comum
	Desconforto hepático (dor no fígado)	Comum
	Icterícia (aumento de bilirrubinas que provoca coloração amarelada de pele e mucosas)	Rara
Distúrbios de pele e de tecido subcutâneo	Eritema (coloração avermelhada da pele)	Muito comum
	<i>Rash</i> (erupção cutânea)	Muito comum
	Alopecia (redução parcial ou total de pelos ou cabelos em uma determinada área de pele)	Muito comum
	Síndrome da eritrodisestesia palmo-plantar	Muito comum
	Distúrbio ungueal (alterações nas unhas)	Muito comum
	¹ Inchaço facial (inchaço do rosto)	Muito comum
	Acne	Comum
	Dermatite	Comum
	Pele seca	Comum
	Hiperidrose (sudorese)	Comum
	<i>Rash</i> maculopapular (manchas vermelhas na pele em grande parte do corpo)	Comum
	Prurido (coceira)	Comum
	Onicólise (descolamento das unhas)	Comum
	Equimose (hematoma)	Comum
	Urticária	Incomum
	Angioedema (inchaço da pele)	Desconhecida
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Artralgia (dor nas articulações)	Muito comum
	Mialgia (dor muscular)	Muito comum
	¹ Rigidez muscular (músculo duro)	Muito comum
	Artrite (inflamação nas articulações)	Comum
	Dor nas costas	Comum

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
	Dor óssea	Comum
	Espasmos musculares (contrações musculares involuntárias)	Comum
	Dor no pescoço	Comum
	Dor nas extremidades	Comum
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Astenia (desânimo)	Muito comum
	Dor torácica	Muito comum
	Calafrios	Muito comum
	Fadiga	Muito comum
	Mal-estar semelhante à gripe	Muito comum
	Reação relacionada à administração	Muito comum
	Dor	Muito comum
	Pirexia (febre)	Muito comum
	Edema periférico (inchaço de mãos e pés)	Muito comum
	Inflamação da mucosa	Muito comum
	Edema (inchaço)	Comum
	Dor no local da injeção**	Comum
	Indisposição	Comum
Danos, intoxicação e complicações de procedimentos	Toxicidade ungueal (danos nas unhas)	Muito comum
Condições renal e urinário	Distúrbio renal (alteração dos rins)	Comum
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	Inflamação mamária / mastite (inflamação da mama)	Comum
Danos, intoxicação e complicações de procedimentos	Contusão	Comum

* As reações adversas ao medicamento são identificadas como eventos que ocorreram com, pelo menos, 2% de diferença, quando comparado ao braço controle em, pelo menos, um dos maiores estudos clínicos randomizados. **Dor no local da injeção foi identificada como uma reação adversa ao medicamento no braço subcutâneo do estudo BO22227. As reações adversas ao medicamento foram adicionadas à categoria apropriada da classe do sistema orgânico e apresentadas em uma única tabela de acordo com a maior incidência observada em qualquer um dos maiores estudos clínicos. ***Informação baseada em dados de estudos clínicos e do período pós-comercialização.

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

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

Imunogenicidade

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

A relevância clínica desses anticorpos é desconhecida. A presença de anticorpos anti-trastuzumabe não teve impacto na farmacocinética, eficácia [determinada pela resposta patológica completa (RpC) e sobrevida livre de doença (SLD)] e

segurança (determinada pela ocorrência de reações relacionadas à administração, RRAs) de **Herceptin[®]** (via intravenosa) e **Herceptin[®] SC**.

Reações relacionadas à administração e hipersensibilidade

As reações relacionadas à administração, tais como calafrios e/ou febre, dispneia, hipotensão, sibilância, broncoespasmo, taquicardia, redução na saturação de oxigênio e insuficiência respiratória foram observadas em todos os estudos clínicos com trastuzumabe e para ambas as formulações IV e SC (vide item “3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?”).

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

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

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

No câncer de mama inicial, o índice das reações relacionadas à administração variou de 18% a 54% no braço com trastuzumabe, em comparação com 6% a 50% no braço comparador (o qual deve incluir 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 administração estiveram de acordo com o descrito acima e foi de 37,2% no braço tratado com **Herceptin[®]** (via intravenosa) e 47,8% no braço com **Herceptin[®] SC**. O índice de reações graves de grau 3 relacionadas à administração foi de 2,0% e 1,7% no braço tratado com **Herceptin[®]** (via intravenosa) e **Herceptin[®] SC**, respectivamente, durante a fase de tratamento. Não houve reações relacionadas à administração de graus 4 ou 5.

Reações anafilactoides foram observadas em casos isolados.

Disfunção cardíaca

Insuficiência cardíaca congestiva (NYHA Classe II-IV) é uma reação adversa comum a **Herceptin[®] SC** e **Herceptin[®]** (via intravenosa) 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 **Herceptin[®] SC** ou **Herceptin[®]** (via intravenosa).

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

Câncer de mama inicial (adjuvância)

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

estimado em 3,2%, comparado com 0,8% em pacientes tratados com AC à 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 à D (doxorubicina mais ciclofosfamida seguidos por docetaxel), AC à 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 à D, AC à DH e DCarbH. O risco global de desenvolvimento de eventos cardíacos sintomáticos foi baixo e similar para pacientes nos braços de tratamento com AC à D e DCarbH. Com relação aos braços de tratamento AC à D e DCarbH, houve aumento do risco de desenvolvimento de eventos cardíacos sintomáticos para pacientes do braço de tratamento AC à 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 à D e DCarbH).

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

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

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

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

Câncer de mama inicial (neoadjuvância-adjuvância)

No estudo clínico pivotal MO16432, **Herceptin**[®] (via intravenosa) 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 1,7% no braço com **Herceptin**[®] (via intravenosa).

No estudo clínico pivotal BO22227, **Herceptin**[®] SC ou **Herceptin**[®] (via intravenosa) foi administrado concomitantemente com quimioterapia neoadjuvante incluindo quatro ciclos de epirrubina (dose cumulativa de 300 mg/m²); na mediana de acompanhamento excedendo 70 meses, a incidência de insuficiência cardíaca / insuficiência cardíaca congestiva foi de 0,3% no braço tratado com **Herceptin**[®] (via intravenosa) e 0,7% no braço com **Herceptin**[®] SC. Em pacientes com peso corpóreo menor (< 59 kg, o menor quartil de peso corpóreo), a dose fixa usada no braço com **Herceptin**[®] SC não foi associado com o aumento do risco de eventos cardíacos ou queda significante da FEVE.

Toxicidade hematológica (relacionada ao sangue)

Câncer de mama

A toxicidade hematológica é infrequente após a administração de **Herceptin**[®] (via intravenosa) como monoterapia nos pacientes em tratamento da doença metastática.

Houve aumento na toxicidade hematológica em pacientes tratados com a combinação de **Herceptin**[®] (via intravenosa) com paclitaxel, comparados com pacientes que receberam paclitaxel isoladamente.

A toxicidade hematológica foi também aumentada em pacientes que receberam **Herceptin**[®] (via intravenosa) 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 **Herceptin**[®] (via intravenosa) mais docetaxel.

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 **Herceptin**[®] (via intravenosa) como agente único, em pacientes que receberam tratamento para a doença metastática. Essa toxicidade foi associada com a progressão da doença no fígado em 60% dos pacientes.

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

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

Diarreia

Câncer de mama

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

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

Infecção

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

Troca de tratamento de **Herceptin**[®] (via intravenosa) para **Herceptin**[®] SC e vice-versa

O estudo MO22982 investigou a troca de **Herceptin**[®] (via intravenosa) para **Herceptin**[®] SC e vice-versa, em pacientes HER2-positivo para câncer de mama inicial, com o objetivo primário de avaliar a preferência do paciente entre a infusão de **Herceptin**[®] (via intravenosa) e a injeção de **Herceptin**[®] SC. Neste estudo, 2 grupos de pacientes (um usando **Herceptin**[®] SC em frasco-ampola e outro usando **Herceptin**[®] SC em dispositivo individual) foram avaliados em uma ou duas sequências de tratamento diferentes a cada três semanas (IV → SC, ou SC → IV). Os pacientes não haviam recebido tratamento anterior com **Herceptin**[®] (via intravenosa) ou já tinham sido pré-expostos ao **Herceptin**[®] (via intravenosa). Em geral, a troca de **Herceptin**[®] (via intravenosa) para **Herceptin**[®] SC e vice-versa foi bem tolerada. As frequências das reações adversas graves antes da troca, eventos adversos de grau 3 e descontinuações de tratamento devido a eventos adversos, foram menores (< 5%) e similares às pós-trocas. Nenhum evento adverso de graus 4 e 5 foi reportado.

Segurança e tolerabilidade de **Herceptin[®] SC nos pacientes com câncer de mama inicial**

A investigação da segurança e tolerabilidade de **Herceptin**[®] SC, realizada por meio do estudo MO28048, como uma terapia adjuvante para pacientes com câncer de mama inicial HER2-positivo, recrutados para a coorte de **Herceptin**[®] SC em frasco-ampola (N = 1868 pacientes, incluindo 20 pacientes recebendo terapia neoadjuvante) ou para uma coorte de **Herceptin**[®] SC em dispositivo individual (N = 710 pacientes, incluindo 21 pacientes recebendo terapia neoadjuvante). A análise primária incluiu pacientes com uma mediana de acompanhamento de até 23,7 meses. Não foram observados novos sinais de segurança e os resultados foram consistentes com o perfil de segurança conhecido para **Herceptin**[®] (via intravenosa) e **Herceptin**[®] SC. Adicionalmente, o tratamento de pacientes com peso corpóreo menor com a dose fixa de **Herceptin**[®] SC no cenário adjuvante para câncer de mama inicial, não foi associado com o aumento do risco de segurança, de eventos adversos e reações adversas graves, quando comparado com pacientes com peso corpóreo maior. Os resultados finais do estudo BO22227 com mediana de acompanhamento excedendo 70 meses também foram consistentes com o perfil de segurança conhecido para **Herceptin**[®] (via intravenosa) e **Herceptin**[®] SC e não foram observados novos sinais de segurança.

Experiência pós-comercialização

Tabela 2 Reações adversas relatadas durante a pós-comercialização

Classe do sistema orgânico	Reação adversa	Frequência
Infecções e infestações	Infecção cutânea (infecção da pele)	Desconhecida

Classe do sistema orgânico	Reação adversa	Frequência
Neoplasmas benignos, malignos e não especificados (incluindo cistos e polipos)	Progressão do neoplasma maligno (aumento do câncer)	Desconhecida
	Progressão do neoplasma	Desconhecida
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Hipoprotrombinemia (redução da protrombina, substância que auxilia a coagulação sanguínea)	Desconhecida
	Trombocitopenia imune	Desconhecida
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)	Desconhecida
	+ Reação anafilática	Desconhecida
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Hipercalemia (aumento do potássio)	Desconhecida
Distúrbios oculares	Madarose (perda ou queda dos cílios)	Desconhecida
	Hemorragia na retina (sangramento no olho)	Desconhecida
	Papiloedema (inchaço do nervo óptico)	Desconhecida
Distúrbios cardíacos	Choque cardiogênico (pressão muito baixa, porque o coração não consegue manter a circulação)	Desconhecida
	Taquicardia (aumento da frequência cardíaca)	Desconhecida
	Ritmo cardíaco de galope (arritmia cardíaca)	Desconhecida
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	+ Broncoespasmo (diminuição do calibre dos brônquios)	Desconhecida
	+ Redução na saturação de oxigênio	Desconhecida
	+ Insuficiência respiratória	Desconhecida
	Doença pulmonar intersticial	Desconhecida
	+ Infiltração pulmonar	Desconhecida
	+ Síndrome do desconforto respiratório agudo	Desconhecida
	+ Desconforto respiratório	Desconhecida
	+ Fibrose pulmonar (substituição do tecido pulmonar normal por cicatriz)	Desconhecida
	+ Hipóxia (concentração reduzida de oxigênio nos tecidos)	Desconhecida
	Edema de laringe (inchaço na garganta)	Desconhecida
	+ Edema pulmonar agudo (edema agudo do pulmão)	Desconhecida
	Ortopneia (falta de ar quando deitado)	Desconhecida
	Edema pulmonar (falta de ar causada por problema cardíaco)	Desconhecida

Classe do sistema orgânico	Reação adversa	Frequência
Distúrbios renais e urinários	Glomerulonefropatia (doença dos glomérulos, unidade funcional dos rins)	Desconhecida
	Insuficiência renal (problema nos rins)	Desconhecida
	Glomerulonefrite membranosa (inflamação dos rins)	Desconhecida
Condições de gravidez, puerpério e perinatal	Hipoplasia pulmonar (pulmão pouco desenvolvido)	Desconhecida
	Hipoplasia renal (rim pouco desenvolvido)	Desconhecida
	Oligoâmnio (baixa produção de líquido amniótico)	Desconhecida

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

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

Eventos adversos

A Tabela 3 indica os eventos adversos que historicamente foram relatados em pacientes que receberam **Herceptin**[®] (via intravenosa). Tendo em vista que não há evidência de relação causal entre **Herceptin**[®] SC e **Herceptin**[®] (via intravenosa) e esses eventos, eles são considerados como não esperados para o propósito de relatórios de segurança de Farmacovigilância.

Tabela 3 **Eventos adversos**

Classe do sistema orgânico	Evento adverso	Frequência
Infecções e infestações	Celulite (inflamação das células do tecido subcutâneo)	Comum
	Erisipela (um tipo de celulite)	Comum
	Sepse (infecção geral do organismo)	Incomum
	Meningite	Desconhecida
	Bronquite	Desconhecida
	Herpes-zóster	Comum
	Cistite (inflamação da bexiga)	Comum
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Leucemia (câncer no sangue)	Desconhecida
Distúrbios do sistema imune	Anafilaxia	Desconhecida
	⁺ Choque anafilático (reações alérgicas graves, com dificuldade respiratória e queda brusca da pressão arterial)	Desconhecida
Distúrbios psiquiátricos	Pensamento anormal	Comum
Distúrbios do sistema nervoso	Ataxia (falta de coordenação motora)	Comum
	Paresia (disfunção ou interrupção dos movimentos de um ou mais membros)	Rara
	Distúrbio cerebrovascular (alteração do cérebro por distúrbios vasculares)	Desconhecida
	Edema cerebral	Desconhecida

	Letargia	Desconhecida
	Coma	Desconhecida
Distúrbios da orelha e labirinto	Vertigem	Desconhecida
Distúrbios cardíacos	Efusão pericárdica (aumento excessivo da quantidade de líquido entre as duas camadas da membrana que reveste o coração, “água” no coração)	Incomum
	Bradicardia (diminuição da frequência cardíaca)	Desconhecida
	Pericardite (inflamação do pericárdio, membrana que reveste o coração)	Desconhecida
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Soluço	Desconhecida
	Falta de ar ao realizar esforços	Desconhecida
Distúrbios gastrintestinais	Gastrite	Desconhecida
	Pancreatite (inflamação do pâncreas)	Desconhecida
Distúrbios hepatobiliares	Insuficiência hepática (problema no fígado)	Desconhecida
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor muscular e nos ossos	Desconhecida
Distúrbios renais e urinários	Disúria (dor ao urinar)	Desconhecida
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	Dor nas mamas	Desconhecida
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Desconforto torácico	Desconhecida

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

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

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

É muito pouco provável que você receba dose excessiva de **Herceptin[®] SC**. 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. Doses únicas de até 960 mg de **Herceptin[®] SC** foram administradas e não houve relatos de efeitos indesejáveis.

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.

MS – 1.0100.0552

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

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

Importado por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2020 CEP 22775-109 – Rio de Janeiro – RJ
CNPJ 33.009.945/0023-39

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br



USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 20/09/2018.

CDS 18.0B_Pac_SC



Herceptin[®]

(trastuzumabe)

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

Agente antineoplásico

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado para solução injetável

Herceptin[®] 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.

Herceptin[®] 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

COMPOSIÇÃO

Princípio ativo:

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

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

Excipientes:

Frasco-ampola de **Herceptin[®]** 150 mg e 440 mg: cloridrato de histidina, histidina, trealose di-hidratada e polissorbato 20. Frasco de solução para reconstituição de **Herceptin[®]** 440 mg: água bacteriostática para injeção (solução estéril aquosa com 1,1% de álcool benzílico).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

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

10. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Câncer de mama metastático

Herceptin[®] é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático que apresentam tumores 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

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

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

Câncer gástrico avançado

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

11. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Herceptin[®] 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 **Herceptin**[®] e fornecerá as explicações de 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, das características do seu organismo e da doença.

12. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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

13. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

A terapia com **Herceptin**[®] 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 **Herceptin**[®] indicadas para adultos jovens.

Crianças

A segurança e a eficácia de **Herceptin**[®] 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 de gravidez.

Herceptin[®] deve ser evitado durante a gravidez, a menos que os potenciais benefícios para a mãe superem os riscos potenciais para o feto. No período de pós-comercialização, foram relatados casos de problemas de crescimento e/ou insuficiência renal em fetos associados ao oligoâmnio (baixa produção de líquido amniótico) em mulheres grávidas que receberam **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 **Herceptin**[®] 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 **Herceptin**[®], ou se a paciente engravidar enquanto estiver sendo

tratada com **Herceptin[®]** ou dentro do período de 7 meses após a última dose de **Herceptin[®]**, é aconselhável monitoramento cuidadoso por uma equipe multidisciplinar. Se ocorrer gravidez durante o uso ou nos 7 meses seguintes da última dose de **Herceptin[®]**, por favor reporte imediatamente para o Serviço Gratuito de Informações Roche 0800 7720 289. Informações adicionais serão requeridas durante a gravidez exposta ao **Herceptin[®]** e no primeiro ano de vida do recém-nascido.

Não se sabe se **Herceptin[®]** pode afetar a capacidade de reprodução.

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

Capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

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

Pacientes que apresentam sintomas relacionados 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 **Herceptin[®]** (trastuzumabe) possa causar *doping*. Em caso de dúvida, consulte o seu médico.

Principais interações medicamentosas

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

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

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.

14. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Antes de aberto, **Herceptin[®]** 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.

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

15. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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.

Posologia

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 **Herceptin[®]** é de 4 mg/kg de peso corpóreo; para as doses seguintes, recomenda-se 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 **Herceptin[®]**, 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

- Pacientes com câncer de mama metastático devem ser tratados com **Herceptin[®]** até progressão da doença.
- Pacientes com câncer de mama inicial devem ser tratados por um ano ou até a recaída da doença, o que ocorrer primeiro. Estender o tratamento além de um ano para pacientes com câncer de mama inicial não é recomendado.
- Pacientes com câncer gástrico avançado devem ser tratados com **Herceptin[®]** até progressão da doença.

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.

16. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Seu médico saberá quando deverá ser aplicada a próxima dose de **Herceptin[®]**.

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

17. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Assim como os medicamentos antitumorais de modo geral, **Herceptin[®]** pode causar reações indesejáveis.

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

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

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

Tabela 1 **Resumo das reações adversas ao medicamento que ocorreram em pacientes tratados com Herceptin® em estudos clínicos**

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
Infecções e infestações	Nasofaringite	Muito comum
	Infecção	Muito comum
	<i>Influenza</i> (gripe)	Comum
	Faringite	Comum
	Sinusite	Comum
	Rinite	Comum
	Infecção do trato respiratório superior	Comum
	Infecção do trato urinário	Comum
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Anemia	Muito comum
	Trombocitopenia (redução das plaquetas, que auxiliam na coagulação do sangue)	Muito comum
	Neutropenia febril	Muito comum
	Redução da contagem de células brancas sanguíneas / leucopenia	Muito comum
	Neutropenia (redução de um dos tipos de glóbulos brancos, responsável pela defesa de infecções)	Comum
Distúrbios do sistema imune	Hipersensibilidade (reações alérgicas)	Comum
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Redução de peso	Muito comum
	Aumento de peso	Muito comum
	Redução do apetite	Muito comum
Distúrbios psiquiátricos	Insônia	Muito comum
	Depressão	Comum
	Ansiedade	Comum
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura	Muito comum
	Dor de cabeça	Muito comum
	Parestesia (sensibilidade alterada de uma região do corpo, geralmente com formigamento ou dormência)	Muito comum
	Hipoestesia (perda ou diminuição de sensibilidade em determinada região do corpo)	Muito comum
	Disgeusia (alteração do paladar)	Muito comum
	Hipertonía (aumento da rigidez muscular)	Comum
	Neuropatia periférica (lesão nervosa periférica)	Comum
	Sonolência	Comum
Distúrbios oculares	Lacrimajamento (aumento)	Muito comum
	Conjuntivite	Muito comum

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
Distúrbios do ouvido e do labirinto	Surdez	Incomum
Distúrbios cardíacos	Diminuição da fração de ejeção (quantidade de sangue que o coração consegue enviar para a circulação)	Muito comum
	+Insuficiência cardíaca (congestiva) (insuficiência do coração com acúmulo de líquido)	Comum
	Cardiomiopatia (alteração do músculo cardíaco)	Comum
	+1 Taquiarritmia supraventricular (arritmia do coração com batimentos muito rápidos)	Comum
	¹ Palpitação	Comum
Distúrbios vasculares	Linfedema (inchaço provocado pelo acúmulo de um líquido denominado linfa)	Muito comum
	Fogachos	Muito comum
	+1 Pressão baixa	Comum
	Pressão alta	Comum
	Vasodilatação	Comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	+Falta de ar	Muito comum
	Epistaxe (sangramento nasal)	Muito comum
	Dor orofaríngea (dor na garganta)	Muito comum
	Tosse	Muito comum
	Rinorreia (coriza)	Muito comum
	Asma	Comum
	Distúrbio pulmonar	Comum
	+Efusão pleural (acúmulo de líquido entre as duas camadas da pleura, popularmente chamado de “água no pulmão”)	Comum
	Pneumonia	Comum
	Pneumonite (inflamação pulmonar)	Incomum
Chiado	Incomum	
Distúrbios gastrintestinais	Diarreia	Muito comum
	Vômito	Muito comum
	Náusea	Muito comum
	Dor abdominal	Muito comum
	Dificuldade de digestão	Muito comum
	Constipação	Muito comum
	Estomatite (inflamação da cavidade bucal)	Muito comum
Distúrbios hepatobiliares	Dano hepatocelular (células do fígado)	Comum

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
	Icterícia (aumento de bilirrubinas que provoca coloração amarelada de pele e mucosas)	Rara
Distúrbios de pele e de tecido subcutâneo	Eritema (coloração avermelhada da pele)	Muito comum
	Erupção cutânea	Muito comum
	Alopecia (redução parcial ou total de <u>pelos</u> ou cabelos em uma determinada área de pele)	Muito comum
	Síndrome da eritrodisestesia palmo-plantar	Muito comum
	Alterações nas unhas	Muito comum
	Acne	Comum
	Dermatite	Comum
	Pele seca	Comum
	Sudorese	Comum
	<i>Rash</i> maculopapular (manchas vermelhas na pele em <u>grande parte</u> do corpo)	Comum
	Coceira	Comum
	Onicólise (descolamento das unhas)	Comum
	Urticária	Incomum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor nas articulações	Muito comum
	Dor muscular	Muito comum
	Artrite (inflamação nas articulações)	Comum
	Dor nas costas	Comum
	Dor óssea	Comum
	Contrações musculares involuntárias	Comum
	Dor no pescoço	Comum
	Dor nas extremidades	Comum
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Astenia (desânimo)	Muito comum
	Dor torácica	Muito comum
	Calafrios	Muito comum
	Fadiga	Muito comum
	Mal-estar semelhante à gripe	Muito comum
	Reação relacionada à infusão	Muito comum
	Dor	Muito comum
	Febre	Muito comum
	Inchaço de mãos e pés	Muito comum
	Inflamação da mucosa	Muito comum
	Inchaço	Comum
	Indisposição	Comum

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
Danos, intoxicação e complicações de procedimentos	Toxicidade nas unhas	Muito comum

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

† Denota as reações adversas que foram relatadas em associação com resultado fatal.

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

Imunogenicidade

No estudo clínico de câncer de mama inicial na neoadjuvância-adjuvância, com mediana de acompanhamento excedendo 70 meses, 10,1% (30/296) dos pacientes do braço tratado com **Herceptin[®] IV** desenvolveram anticorpos contra trastuzumabe. Os anticorpos anti-trastuzumabe neutralizantes foram detectados em amostras pós nível basal em 2 de 30 pacientes do braço tratado com **Herceptin[®] IV**.

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

Informações adicionais sobre reações adversas selecionadas

Reações relacionadas à infusão e hipersensibilidade

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

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

O índice de todas as reações relacionadas à infusão de todos os graus variou entre os estudos dependendo da indicação, se trastuzumabe foi administrado em 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 **Herceptin[®] IV**. Reações graves de grau 3 relacionadas à infusão foi de 2,0% no mesmo braço durante o período de tratamento. Não houve reações relacionadas à infusão de graus 4 ou 5.

Reações anafilactoides foram observadas em casos isolados.

Disfunção cardíaca

Insuficiência cardíaca congestiva (NYHA Classe II-IV) é uma reação adversa comum a **Herceptin[®]** e associada com resultados fatais. Sinais e sintomas de disfunção cardíaca, tais como 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 **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

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

Câncer de mama inicial (adjuvância)

Nos três estudos clínicos principais na adjuvância com a administração de trastuzumabe em combinação com quimioterapia, a incidência de disfunção cardíaca de grau 3/4 (insuficiência cardíaca congestiva sintomática) foi similar em pacientes que estavam recebendo somente quimioterapia e em pacientes que estavam recebendo **Herceptin[®]** sequencialmente após um taxano (0,3 a 0,4%). O índice foi maior em pacientes que estavam recebendo **Herceptin[®]** concomitantemente a um taxano (2,0%). Em 3 anos, o índice de eventos cardíacos em pacientes recebendo AC à P (doxorubicina mais ciclofosfamida seguidos por paclitaxel) + H (trastuzumabe) foi estimado em 3,2%, comparado com 0,8% em pacientes tratados com AC à 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 à D (doxorubicina mais ciclofosfamida seguidos por docetaxel), AC à 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 à D, AC à DH e DCarbH. O risco global de desenvolvimento de eventos cardíacos sintomáticos foi baixo e similar para pacientes nos braços de tratamento com AC à D e DCarbH. Com relação aos braços de tratamento AC à D e DCarbH, houve aumento do risco de desenvolvimento de eventos cardíacos sintomáticos para pacientes do braço de tratamento AC à 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 à D e DCarbH).

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

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

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

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

Câncer de mama inicial (neoadjuvância-adjuvância)

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

No estudo clínico pivotal BO22227, **Herceptin**[®] foi administrado concomitantemente com quimioterapia neoadjuvante incluindo quatro ciclos de 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 **Herceptin**[®] IV.

Câncer gástrico avançado

A maioria das reduções na fração de ejeção do ventrículo esquerdo – quantidade de sangue que sai do ventrículo esquerdo (FEVE) observadas no estudo BO18255 foi assintomática, com exceção de um paciente no braço contendo **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 **Herceptin**[®] IV como monoterapia nos pacientes em tratamento da doença metastática.

Houve aumento na toxicidade hematológica em pacientes tratados com a combinação de **Herceptin**[®] com paclitaxel, comparados com pacientes que receberam paclitaxel isoladamente.

A toxicidade hematológica foi também aumentada em pacientes que receberam **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 **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 abaixo:

Tabela 2 **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(redução de um tipo de glóbulo branco do sangue)	30%	27%
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 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 **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 **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 **Herceptin[®]** em combinação com paclitaxel, em comparação com pacientes que receberam paclitaxel isoladamente.

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

Câncer gástrico avançado

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

Infecção

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

Experiência pós-comercialização

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

Tabela 3 Reações adversas relatadas durante a pós-comercialização

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)
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 (diminuição do calibre dos brônquios)
	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 cicatriz)
Hipóxia (concentração reduzida de oxigênio nos tecidos)	

Classe do sistema orgânico	Reação adversa
	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 (baixa produção de líquido amniótico)

Eventos adversos

A Tabela 4 indica os eventos adversos que historicamente foram relatados em pacientes que receberam **Herceptin®**. Tendo em vista que não há evidência de relação causal entre **Herceptin®** e esses eventos, eles são considerados como não esperados para o propósito de relatórios de segurança de Farmacovigilância.

Tabela 4 **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 (aumento excessivo da quantidade de líquido entre as duas camadas da membrana que reveste o coração, “água” no coração)

	Bradycardia (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

Atenção: este produto é 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.

18. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

É muito pouco provável que você receba dose excessiva de **Herceptin[®]**. 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.

MS – 1.0100.0552

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

Herceptin[®] 440 mg

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

ou Genentech Inc., Hillsboro, EUA

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

Herceptin[®] 150 mg

Fabricado por: Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha

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

ou Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha

Importado por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

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

CNPJ 33.009.945/0023-39

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br



USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 20/09/2018.

CDS 18.0B_Pac_IV



Histórico de alteração para bula

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

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

07/06/2017	1127454/17-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/04/2017	0764843/17-0	1913 - PRODUTO BIOLÓGICO - Aditamento	27/04/2017	Bula do profissional de saúde: - Resultados de eficácia, - Características farmacológicas, - Advertências e precauções, - Posologia e modo de usar. Bula do paciente: - O que devo saber antes de usar este medicamento?, - Como devo usar este medicamento?	VP/VPS	600 mg / 5 mL
22/11/2017	2224631/17-2	10456-PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/9/2017	2025191/17-2	1513 PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO DOS CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO	13/11/2017	Bula do profissional de saúde: - Cuidados de armazenamento do medicamento Bula do paciente: - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP/VPS	600 mg / 5 mL
05/01/2018	0009756/18-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/01/2018	0009756/18-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/01/2018	Bula do profissional da saúde: 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS Bula do paciente: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	440 mg 150 mg 600 mg / 5 mL
20/09/2018	Não disponível	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não disponível	Não disponível	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/09/2018	Bula do profissional da saúde: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES Bula do paciente: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	440 mg 150 mg 600 mg / 5 mL

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