

HERZUMA®
(trastuzumabe)

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

**Pó liofilizado para solução injetável
150 mg / 440 mg**

trastuzumabe**Agente antineoplásico****APRESENTAÇÕES****HERZUMA®** 150 mg: pó liofilizado para solução injetável.

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

HERZUMA® 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****HERZUMA®** 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 **HERZUMA®** 150 mg reconstituído contém 21 mg/mL de trastuzumabe.**HERZUMA®** 440 mg: Cada frasco-ampola 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 (diluente adicionado ao pó liofilizado) é de, aproximadamente, 20,6 mL, portanto, a concentração final do produto é de, aproximadamente, 21 mg/mL (440 mg/20,6 mL).

Excipientes:Frasco-ampola de **HERZUMA®** 150 mg e 440 mg: cloridrato de histidina monoidratado, histidina, trealose dihidratada e polissorbato 20.Frasco de solução para reconstituição de **HERZUMA®** 440 mg: água bacteriostática para injeção (solução estéril aquosa com 1,1% de álcool benzílico).**INFORMAÇÕES AOS PACIENTES****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.**1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?****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.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO 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.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

HERZUMA® 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?

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 Herceptin® (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 póscommercialização 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 de Atendimento ao Consumidor Celltrion 0800 7714205. 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®** (vide item “Quais os males que este medicamento pode me causar?”).

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.

Principais interações medicamentosas

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.

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

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.

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.

6. 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 **HERZUMA®** 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 **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.

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

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.

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

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
	Simusite	Comum
	Rinite	Comum
	Infecção do trato respiratório superior	Comum
	Infecção do trato urinário	Comum
	Sepse neutropênica	Comum
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Anemia	Muito comum
	Trombocitopenia	Muito comum
	Neutropenia febril	Muito comum
	Redução da contagem de células brancas sanguíneas / leucopenia	Muito comum
	Neutropenia	Muito comum
Distúrbios do sistema imune	Hipersensibilidade	Comum
	Choque anafilático	Raro

Distúrbios metabólicos e nutricionais	Redução de peso	Muito comum
	Aumento de peso	Muito comum
	Redução do apetite	Muito comum
Distúrbios psiquiátricos	Insônia	Muito comum
	Depressão	Comum
	Ansiedade	Comum
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura	Muito comum
	Cefaleia	Muito comum
	Parestesia	Muito comum
	Hipoestesia	Muito comum
	Disgeusia	Muito comum
	Hipertonia	Comum
	Neutropatia periférica	Comum
	Sonolência	Comum
	Lacrimejamento (aumento)	Muito comum
Distúrbios oculares	Conjuntivite	Muito comum
	Surdez	Incomum
Distúrbios do ouvido e do labirinto	Diminuição da fração de ejeção	Muito comum
	[†] Insuficiência cardíaca (congestiva)	Comum
	Cardiomiotipatia	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	[†] Dispenia	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
Distúrbios gastrintestinais	Chiado	Incomum
	Diarreia	Muito comum
	Vômito	Muito comum
	Náusea	Muito comum
	Dor abdominal	Muito comum
	Dispepsia	Muito comum
	Constipação	Muito comum
Distúrbios hepatobiliares	Estomatite	Muito comum
	Dano hepatocelular	Comum
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	Icterícia	Rara
	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.

[‡] Denota 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
	Rash 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
	Angina pectoris	Incomum
	Cardiotoxicidade	Incomum
	Doença arterial coronariana	Incomum
	Extrassístoles	Incomum
	Incompetência da valva mitral	Incomum
	Efusão pericárdica	Incomum

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

Classe do sistema orgânico	Reação adversa	Frequência
	Ureia no sangue aumentada	Incomum
	QT prolongado no eletrocardiograma	Incomum
	Diminuição da contagem de glóbulos brancos	Incomum
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Redução do apetite	Comum
	Desidratação	Incomum
	Hipocalcemia	Incomum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Artralgia	Comum
	Dor nas costas	Comum
	Mialgia	Comum
	Dor no osso	Incomum
Distúrbios do sistema nervoso	Espasmos musculares	Incomum
	Dor musculoesquelética	Incomum
	Cefaleia	Comum
	Tontura	Incomum
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Disgeusia	Incomum
	Parestesia	Incomum
	Neuropatia sensorial periférica	Incomum
	Dispneia	Comum
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	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
	Alopecia	Comum
	Dermatite acneiforme	Comum
	Pele seca	Comum
Distúrbios vasculares	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
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Petéquias	Incomum
	Prurido	Incomum
	<i>Rash</i> generalizada	Incomum
	<i>Rash</i> papular	Incomum
Distúrbios psiquiátricos	<i>Rash</i> prurido	Incomum
	Irritação da pele	Incomum
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	Urticaria	Incomum
	Hipertensão	Comum
	Ondas de calor	Incomum
	Hipotensão	Incomum

Classe do sistema orgânico	Reação adversa	Frequência
	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, RRAs) 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 (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 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 dispneia, 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 (doxorrubicina mais ciclofosfamida seguidos por paclitaxel) + H (trastuzumabe) foi estimado em 3,2%, comparado com 0,8% em pacientes tratados com AC→P. Nenhum aumento na incidência cumulativa de eventos cardíacos foi observado em 5 anos de acompanhamento adicionais.

Em 5,5 anos, os índices de eventos cardíacos sintomáticos ou FEVE foram 1,0%, 2,3% e 1,1%, respectivamente, nos braços de tratamento com AC→D (doxorrubicina mais ciclofosfamida seguidos por docetaxel), AC→DH (doxorrubicina mais ciclofosfamida seguidos por docetaxel mais trastuzumabe), e DCarbH (docetaxel, carboplatina e trastuzumabe). Para insuficiência cardíaca congestiva sintomática (NCI-CTC Grau 3-4), os índices de 5 anos foram 0,6%, 1,9% e 0,4%, respectivamente, nos braços de tratamento AC→D, AC→DH e DCarbH. O risco global de desenvolvimento de eventos cardíacos sintomáticos foi baixo e similar para pacientes nos braços de tratamento com AC→D e DCarbH. Com relação aos braços de tratamento AC→D e DCarbH, houve aumento do risco de desenvolvimento de eventos cardíacos sintomáticos para pacientes do braço de tratamento AC→DH, sendo discernível por aumento contínuo no índice cumulativo de eventos cardíacos sintomáticos ou 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 (doxorrubicina mais ciclofosfamida, seguido de paclitaxel mais trastuzumabe), a incidência por paciente de um novo início de disfunção cardíaca, determinada pela FEVE, permaneceu inalterada

em comparação com a análise feita no grupo AC→PH sob mediana de acompanhamento de 2,0 anos: 18,5% dos pacientes no grupo AC→PH com 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% tente 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 doxorrubicina (dose cumulativa de 180 mg/m²). A incidência de disfunção cardíaca sintomática foi de até 1,7% no braço com Herceptin[®].

No estudo clínico pivotal BO22227, 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 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 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 rash 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 cardiógeno (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
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Cistite (inflamação da bexiga)
	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.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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 **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.

DIZERES LEGAIS

Registro 1.9216.0002

Importado e Registrado por:

Celltrion Healthcare Distribuição de Produtos Farmacêuticos do Brasil Ltda.

São Paulo-SP

CNPJ 05.452.889/0001-61

Produzido por:

Para HERZUMA 150 mg e 440 mg

Celltrion, Inc.

Incheon, Coreia do Sul

ou

para HERZUMA 150 mg

Gensenta İlaç Sanayi Ve Ticaret A.S.

Istambul-Turquia

 **SAC CELLTRION**
0800 7714205

**USO RESTRITO A ESTABELECIMENTO DE SAÚDE
VENDA SOB PRESCRIÇÃO**

Para MS

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTO DE SAÚDE

USO SOB PRESCRIÇÃO

PROIBIDA A VENDA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 25/11/2024.

VP06