

**HERZUMA<sup>®</sup>**  
**(trastuzumabe)**

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

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

**trastuzumabe**

**HERZUMA®** é um medicamento biossimilar desenvolvido para ser altamente semelhante ao Herceptin®. O desenvolvimento do **HERZUMA®** demonstrou que ele é comparável ao Herceptin® em termos de qualidade, segurança e eficácia.

**Agente antineoplásico****APRESENTAÇÕES**

Pó liofilizado para solução injetável para infusão.

**HERZUMA®** - pó liofilizado para solução injetável para infusão intravenosa 150 mg: Cada embalagem contém um frasco-ampola de dose única com 150 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para ser reconstituído e, posteriormente, diluído para infusão intravenosa.

**HERZUMA®** - pó liofilizado para solução injetável para infusão intravenosa 440 mg: cada embalagem contém um frasco-ampola multidose com 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para ser reconstituído e, posteriormente, diluído para infusão intravenosa. O medicamento é acompanhado de um frasco-ampola com 20 mL de solução para reconstituição (água bacteriostática para injeção).

**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 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 intravenosa. O concentrado de **HERZUMA®** 440 mg reconstituído contém 21 mg/mL\* de trastuzumabe.

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

**Excipientes:**

Frasco-ampola de **HERZUMA®** 150 mg e 440 mg: cloridrato de histidina, histidina, trealose di-hidratada 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?**

O trastuzumabe 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 trastuzumabe e fornecerá as explicações de que você necessitar sobre a atividade deste medicamento.

O tempo médio para verificar se a ação do trastuzumabe 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?**

O trastuzumabe 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 trastuzumabe 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 do trastuzumabe indicadas para adultos jovens.

### **Crianças**

A segurança e a eficácia do trastuzumabe 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.**

O trastuzumabe deve ser evitado durante a gravidez, a menos que os potenciais benefícios para a mãe superem os riscos potenciais para o feto. O trastuzumabe pode causar dano ao feto quando administrado em mulheres grávidas. No período de póscomercialização do trastuzumabe (Herceptin®), foram relatados casos de problemas de crescimento e/ou insuficiência renal em fetos associados ao oligoâmnio (baixa produção de líquido amniótico) em mulheres grávidas que receberam trastuzumabe (Herceptin®), alguns associados à hipoplasia pulmonar (pulmão pouco desenvolvido) fatal ao feto. As mulheres em idade fértil devem ser instruídas a usar métodos contraceptivos efetivos durante o tratamento com trastuzumabe 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

trastuzumabe, ou se a paciente engravidar enquanto estiver sendo tratada com trastuzumabe ou dentro do período de 7 meses após a última dose do trastuzumabe, é aconselhável monitoramento cuidadoso por uma equipe multidisciplinar. Se ocorrer gravidez durante o uso ou nos 7 meses seguintes da última dose do trastuzumabe, por favor, reporte imediatamente para o Serviço de Atendimento ao Consumidor Celltrion 0800 7714205. Informações adicionais serão requeridas durante a gravidez exposta ao trastuzumabe e no primeiro ano de vida do recém-nascido.

Não se sabe se o trastuzumabe 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 trastuzumabe.

**Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.**

**Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.**

**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 trastuzumabe (vide item “8. 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 trastuzumabe 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.

**Herzuma 440 mg:** Este medicamento contém álcool benzílico, que pode ser tóxico, principalmente para recém-nascidos e crianças de até 3 anos.

**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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup>, 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**<sup>®</sup> até à progressão da doença. Os pacientes com câncer de mama inicial devem ser tratados com **HERZUMA**<sup>®</sup> 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 do trastuzumabe.

**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, trastuzumabe pode causar reações indesejáveis.

A Tabela 1 a seguir resume as reações adversas que foram relatadas em associação com o uso de Herceptin<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 Herceptin<sup>®</sup> em estudos clínicos**

| <b>Classe do sistema orgânico</b> | <b>Reação adversa*</b> | <b>Frequência</b> |
|-----------------------------------|------------------------|-------------------|
| Infecções e infestações           | Nasofaringite          | Muito comum       |
|                                   | Infecção               | Muito comum       |
|                                   | Influenza (gripe)      | Comum             |
|                                   | Faringite              | Comum             |

| Classe do sistema orgânico                    | Reação adversa*                                                                                                                                                                       | Frequência  |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
|                                               | Sinusite                                                                                                                                                                              | Comum       |
|                                               | Rinite                                                                                                                                                                                | Comum       |
|                                               | Infecção do trato respiratório superior                                                                                                                                               | Comum       |
|                                               | Infecção do trato urinário                                                                                                                                                            | Comum       |
|                                               | Sepse neutropênica (infecção associada à diminuição de um dos tipos de glóbulos brancos)                                                                                              | 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       |
|                                               | Choque anafilático (reações alérgicas graves, com dificuldade respiratória e queda brusca da pressão arterial)                                                                        | 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 |
|                                               | 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 |
|                                               | Hipertonia (aumento da rigidez muscular)                                                                                                                                              | Comum       |
|                                               | Neuropatia periférica (distúrbio neurológico periférico)                                                                                                                              | Comum       |
|                                               | Sonolência                                                                                                                                                                            | Comum       |
| Distúrbios oculares                           | Lacrimejamento (aumento)                                                                                                                                                              | Muito comum |
|                                               | Conjuntivite                                                                                                                                                                          | Muito 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 |
|                                               | *Insuficiência cardíaca (congestiva) (incapacidade do coração bombear a quantidade correta de sangue para o corpo, podendo gerar acúmulo de líquido no pulmão, abdômen e nos membros) | Comum       |
|                                               | Cardiomiopatia (distúrbio do músculo cardíaco)                                                                                                                                        | Comum       |
|                                               | +1 Taquiarritmia supraventricular (distúrbio do ritmo cardíaco que ocasiona no aumento dos batimentos cardíacos)                                                                      | Comum       |
|                                               | <sup>1</sup> Palpitação                                                                                                                                                               | Comum       |
|                                               | Efusão pericárdica (acúmulo anormal de fluidos entre as membranas que envolvem o coração, conhecidas como “pericárdio”)                                                               | Incomum     |
|                                               |                                                                                                                                                                                       |             |
| Distúrbios vasculares                         | Linfedema (inchaço provocado pelo acúmulo                                                                                                                                             | Muito comum |

| Classe do sistema orgânico                              | Reação adversa*                                                                                    | Frequência  |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
|                                                         | de um líquido denominado linfa)                                                                    |             |
|                                                         | Fogachos                                                                                           | Muito comum |
|                                                         | <sup>+1</sup> Pressão baixa                                                                        | Comum       |
|                                                         | Pressão alta                                                                                       | Comum       |
|                                                         | Vasodilatação                                                                                      | Comum       |
| Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino     | <sup>+</sup> 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       |
|                                                         | <sup>+</sup> Efusão pleural (acúmulo excessivo de fluido entre as membranas que envolvem o 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       |
|                                                         | Icterícia (aumento de bilirrubinas que provocam coloração amarelada em pele e mucosas)             | Rara        |
| Distúrbios de pele e 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 |
|                                                         | Alterações nas unhas                                                                               | Muito comum |
|                                                         | Acne                                                                                               | Comum       |
|                                                         | Dermatite                                                                                          | Comum       |
|                                                         | Pele seca                                                                                          | Comum       |
|                                                         | Sudorese                                                                                           | Comum       |
|                                                         | <i>Rash</i> maculopapular (erupção cutânea em grande parte do corpo)                               | Comum       |
|                                                         | Coeira                                                                                             | Comum       |
|                                                         | Onicoclasia (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 semelhantes à gripe                                                                      | Muito comum |
|                                                         | Reação relacionada à infusão                                                                       | Muito comum |
|                                                         | Dor                                                                                                | Muito comum |
|                                                         | Febre                                                                                              | Muito comum |
|                                                         | Inchaço de mãos e pés                                                                              | Muito comum |

| Classe do sistema orgânico                         | Reação adversa*      | Frequência  |
|----------------------------------------------------|----------------------|-------------|
|                                                    | Inflamação da mucosa | Muito comum |
|                                                    | Inchaço              | Comum       |
|                                                    | Indisposição         | Comum       |
| 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.

<sup>1</sup> 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**<sup>®</sup> foram avaliadas em 3 estudos durante o desenvolvimento da medicação cujo comparador foi o Herceptin<sup>®</sup>. 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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    |
|                                               | Pericardite                         | Incomum    |
|                                               | Extrassístoles Supraventriculares   | Incomum    |
|                                               | Taquicardia Supraventricular        | Incomum    |
|                                               | Incompetência da válvula tricúspide | Incomum    |
|                                               | Hipocinesia ventricular             | Incomum    |
| Distúrbios oculares                           | Lacrimejamento (aumento)            | Comum      |
|                                               | Blefarite                           | Incomum    |
|                                               | Blefaroespasma                      | Incomum    |
|                                               | Olho seco                           | Incomum    |
|                                               | Corrimento ocular                   | Incomum    |
|                                               | Fotopsia                            | Incomum    |
| Distúrbios gastrintestinais                   | Constipação                         | Comum      |
|                                               | Diarreia                            | Comum      |
|                                               | Náusea                              | Comum      |
|                                               | Estomatite                          | Comum      |
|                                               | Vômito                              | Comum      |
|                                               | Distensão abdominal                 | Incomum    |

| Classe do sistema orgânico                              | Reação adversa                             | Frequência |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------|
|                                                         | Dor abdominal                              | Incomum    |
|                                                         | Dor abdominal superior                     | Incomum    |
|                                                         | Cárie dentária                             | Incomum    |
|                                                         | Dispepsia                                  | Incomum    |
|                                                         | Toxicidade gastrointestinal                | Incomum    |
|                                                         | Hemorragia hemorroidal                     | Incomum    |
|                                                         | Pancreatite aguda                          | Incomum    |
|                                                         | Dor de dente                               | Incomum    |
| Distúrbios gerais e condições no local de administração | Astenia                                    | Comum      |
|                                                         | Fadiga                                     | Comum      |
|                                                         | Mal-estar                                  | Comum      |
|                                                         | Edema periférico                           | Comum      |
|                                                         | Pirexia                                    | Comum      |
|                                                         | Dor torácica                               | Incomum    |
|                                                         | Calafrios                                  | Incomum    |
|                                                         | Edema facial                               | Incomum    |
|                                                         | Pirexia                                    | Incomum    |
|                                                         | Extravasamento no local de infusão         | Incomum    |
|                                                         | Dor no local da infusão                    | Incomum    |
|                                                         | Inflamação da mucosa                       | Incomum    |
|                                                         | Edema periférico                           | Incomum    |
|                                                         | Xerose                                     | Incomum    |
|                                                         | <i>Influenza</i>                           | Comum      |
| Infecções e infestações                                 | 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    |
|                                                         | Reação relacionada à infusão               | Comum      |
| Danos, intoxicação e complicações de procedimentos      |                                            |            |
| 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    |
|                                                         | Ureia no sangue aumentada                  | Incomum    |
|                                                         | QT prolongado no eletrocardiograma         | Incomum    |
|                                                         | Diminuição da contagem de glóbulos brancos | Incomum    |
|                                                         | Redução do apetite                         | Comum      |
| Distúrbios metabólicos e nutricionais                   | Desidratação                               | Incomum    |
|                                                         | Hipocalcemia                               | Incomum    |
|                                                         | Artralgia                                  | Comum      |
| Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo   | Dor nas costas                             | Comum      |
|                                                         | Mialgia                                    | Comum      |
|                                                         | Dor no osso                                | Incomum    |
|                                                         | Espasmos musculares                        | Incomum    |
|                                                         | Dor musculoesquelética                     | Incomum    |
|                                                         | Cefaleia                                   | Comum      |
| Distúrbios do sistema nervoso                           | Tontura                                    | Incomum    |
|                                                         | Disgeusia                                  | Incomum    |
|                                                         | Parestesia                                 | Incomum    |
|                                                         | Neuropatia sensorial periférica            | Incomum    |
|                                                         |                                            |            |

| Classe do sistema orgânico                          | Reação adversa                             | Frequência |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------|
| Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino | Dispneia                                   | Comum      |
|                                                     | Epistaxis                                  | Comum      |
|                                                     | Tosse alérgica                             | Incomum    |
|                                                     | Tosse                                      | Incomum    |
|                                                     | Disfonia                                   | Incomum    |
|                                                     | Dispneia                                   | Incomum    |
|                                                     | Úlcera nasal da mucosa                     | Incomum    |
|                                                     | Dor orofaríngea                            | Incomum    |
|                                                     | Rinorréia                                  | Incomum    |
|                                                     | Inflamação do trato respiratório superior  | Incomum    |
| Distúrbios de pele e tecido subcutâneo              | Alopecia                                   | Comum      |
|                                                     | Dermatite acneiforme                       | Comum      |
|                                                     | Pele seca                                  | Comum      |
|                                                     | Descoloração de unha                       | Comum      |
|                                                     | Prurido generalizado                       | Comum      |
|                                                     | <i>Rash</i>                                | Comum      |
|                                                     | <i>Rash</i> macular                        | Comum      |
|                                                     | <i>Rash</i> maculopapular                  | Comum      |
|                                                     | Dermatite                                  | Incomum    |
|                                                     | Dermatite alérgica                         | Incomum    |
|                                                     | Eritema                                    | Incomum    |
|                                                     | Distrofia ungueal                          | Incomum    |
|                                                     | Onicomadose                                | Incomum    |
|                                                     | Dor de pele                                | Incomum    |
|                                                     | Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar | Incomum    |
|                                                     | Petéquias                                  | Incomum    |
|                                                     | Prurido                                    | Incomum    |
|                                                     | <i>Rash</i> generalizada                   | Incomum    |
|                                                     | <i>Rash</i> papular                        | Incomum    |
|                                                     | <i>Rash</i> prurido                        | Incomum    |
|                                                     | Irritação da pele                          | Incomum    |
|                                                     | Urticaria                                  | Incomum    |
| Distúrbios vasculares                               | Hipertensão                                | Comum      |
|                                                     | Ondas de calor                             | Incomum    |
|                                                     | Hipotensão                                 | Incomum    |
|                                                     | Tromboflebite                              | Incomum    |
|                                                     | doenças vasculares                         | Incomum    |
|                                                     | Vasculite                                  | Incomum    |
| Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático       | Trombocitopenia                            | Incomum    |
|                                                     | Trombocitose                               | Incomum    |
| Distúrbios psiquiátricos                            | Insônia                                    | Incomum    |
| Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama         | Corrimento vaginal                         | Incomum    |
|                                                     | Dor nas mamas                              | Incomum    |
|                                                     | 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 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.

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**<sup>®</sup> 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 “4. O que devo saber antes de usar este medicamento?”).

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<sup>®</sup>. 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**<sup>®</sup>, em comparação com 10,4% dos pacientes no grupo Herceptin<sup>®</sup>. Os sinais e sintomas mais frequentemente relatados no grupo de **HERZUMA**<sup>®</sup> foram rubor, calafrios, cefaleia vascular, hipertensão, taquicardia e dispnéia, principalmente com grau 1 - 2 de intensidade. Frequência respiratória alta (maior ou igual a 20 respirações por minuto) foi frequentemente relatada durante o monitoramento de hipersensibilidade.

#### **Disfunção cardíaca**

Insuficiência cardíaca congestiva (NYHA Classe II-IV) é uma reação adversa comum a Herceptin<sup>®</sup> 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 S<sub>3</sub> (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<sup>®</sup>.

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**<sup>®</sup> e em 2,5% dos pacientes que receberam Herceptin<sup>®</sup>. Observou-se uma diminuição significativa da FEVE para 3,3% dos pacientes que utilizaram **HERZUMA**<sup>®</sup> e 2,5% dos pacientes que utilizaram Herceptin<sup>®</sup> quando o declínio foi reconfirmado no prazo de 3 semanas para considerar a descontinuação do tratamento. Todos os pacientes no grupo de **HERZUMA**<sup>®</sup> foram relatados como assintomáticos enquanto 0,4% dos pacientes no grupo de Herceptin<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> e 165 pacientes (59,4%) no grupo de tratamento com Herceptin<sup>®</sup>.

#### **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<sup>®</sup> + paclitaxel, comparado com 1% - 4% no grupo de pacientes tratados com paclitaxel isolado. Para a monoterapia com Herceptin<sup>®</sup> o índice foi de 6% - 9%. O índice mais elevado de disfunção cardíaca foi observado em pacientes tratados concomitantemente com Herceptin<sup>®</sup> + 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 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 Herceptin® sequencialmente após um taxano (0,3 a 0,4%). O índice foi maior em pacientes que estavam recebendo Herceptin® concomitantemente a um taxano (2,0%). Em 3 anos, o índice de eventos cardíacos em pacientes recebendo AC→P (doxorubicina mais ciclofosfamida seguidos por paclitaxel) + H (trastuzumabe) foi estimado em 3,2%, comparado com 0,8% em pacientes tratados com AC→P. Nenhum aumento na incidência cumulativa de eventos cardíacos foi observado em 5 anos de acompanhamento adicionais.

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

Quando 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 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 Herceptin® por um ano, foi de 0,8%, e o índice de disfunção ventricular esquerda assintomática e sintomática leve foi de 4,6%.

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

Na análise conjunta dos estudos NSABP-B31 e NCCTG N9831, com uma mediana de acompanhamento de 8,1 anos para o grupo AC→PH (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/m<sup>2</sup>). A incidência de disfunção cardíaca sintomática foi de até 1,7% no braço com Herceptin®.

No estudo clínico pivotal BO22227, Herceptin® foi administrado concomitantemente com quimioterapia neoadjuvante incluindo quatro ciclos de epirrubicina (dose cumulativa de 300 mg/m<sup>2</sup>); 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 FEVE (quantidade de sangue que sai do ventrículo esquerdo) 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  $\geq 3$  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  $\geq 3$  frequentemente reportados nos distúrbios do sangue e do sistema linfático**

|                                                                                | <b>fluoropirimidina/cisplatina<br/>(N = 290)<br/>(% de pacientes em cada<br/>braço de tratamento)</b> | <b>trastuzumabe/fluoropirimidina/cisplatina<br/>(N = 294)<br/>(% de pacientes em cada braço de<br/>tratamento)</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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  $\geq 3$  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 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  $\geq 3$  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 5 - Reações adversas relatadas durante a pós-comercialização**

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

### **Eventos adversos**

A Tabela 6 indica os eventos adversos que historicamente foram relatados em pacientes que receberam 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 6 – Eventos adversos**

| <b>Classe do sistema orgânico</b>                       | <b>Evento adverso</b>                                                      |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Infecções e infestações                                 | Meningite                                                                  |
|                                                         | Bronquite                                                                  |
| Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático           | Leucemia (câncer no sangue)                                                |
| Distúrbios do sistema nervoso                           | Distúrbio cerebrovascular (alteração do cérebro por distúrbios vasculares) |
|                                                         | Letargia                                                                   |
|                                                         | Coma                                                                       |
| Distúrbios da orelha e labirinto                        | Vertigem                                                                   |
| Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino     | Soluço                                                                     |
|                                                         | Falta de ar ao realizar esforços                                           |
| Distúrbios gastrintestinais                             | Gastrite                                                                   |
|                                                         | Pancreatite (inflamação do pâncreas)                                       |
| 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 DESTES MEDICAMENTOS?**

É muito pouco provável que você receba dose excessiva do trastuzumabe. 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.**

Rua Cincinato Braga, 340 – 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.Ş.

Istambul - Turquia



**Destinação comercial:**  
**VENDA SOB PRESCRIÇÃO**  
**USO RESTRITO A ESTABELECIMENTO DE SAÚDE**

**Destinação institucional/governamental:**  
**USO SOB PRESCRIÇÃO**  
**PROIBIDA A VENDA AO COMÉRCIO**  
**USO RESTRITO A ESTABELECIMENTO DE SAÚDE**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 18/05/2026.**  
**VP07**