**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Herceptin 150 mg pó para concentrado para solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis contém 150 mg de trastuzumab, um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado, produzido através de cultura em suspensão de células de mamífero (ovário de Hamster chinês) e purificado por cromatografia de afinidade e troca iónica, incluindo procedimentos específicos de inativação e remoção viral.

A solução reconstituída de Herceptin contém 21 mg/ml de trastuzumab.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão.

Pó liofilizado, branco a amarelo pálido.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Cancro da mama

*Cancro da mama metastizado*

Herceptin está indicado no tratamento de doentes adultos com cancro da mama metastizadoHER2 positivo (CMm):

- como monoterapia, no tratamento de doentes com neoplasia metastizada, previamente submetidos a pelo menos dois regimes quimioterápicos para tratamento da neoplasia. A quimioterapia prévia deve incluir pelo menos uma antraciclina e um taxano, a não ser que esse tratamento não seja adequado para o doente. Doentes com tumores que expressam recetores hormonais devem ainda não responder à terapêutica hormonal, a não ser que estes tratamentos não sejam adequados para o doente.

- em associação com paclitaxel, no tratamento de doentes com neoplasia metastizada, não submetidos previamente a quimioterapia e para os quais as antraciclinas não sejam adequadas.

- em associação com docetaxel, no tratamento de doentes com neoplasia metastizada, não submetidos previamente a quimioterapia.

- em associação com um inibidor da aromatase, no tratamento de doentes pós-menopáusicas com cancro da mama metastizado com expressão de recetores hormonais, não tratados previamente com trastuzumab.

*Cancro da mama em estadios precoces*

Herceptin está indicado no tratamento de doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo em estadios precoces (CMp):

- na sequência de cirurgia, quimioterapia (neo-adjuvante ou adjuvante) e radioterapia (se aplicável) (ver secção 5.1).

- em associação com paclitaxel ou docetaxel, na sequência de quimioterapia adjuvante com doxorrubicina e ciclofosfamida.

- em associação com quimioterapia adjuvante constituída por docetaxel e carboplatina.

- em associação com quimioterapia neo-adjuvante, seguido de terapêutica adjuvante com Herceptin, no cancro da mama localmente avançado (incluindo inflamatório) ou tumores de diâmetro > 2 cm (ver secções 4.4 e 5.1).

Herceptin só deve ser utilizado em doentes com cancro da mama metastizado ou em estadios precoces, cujos tumores apresentem sobre-expressão do HER2 ou amplificação do gene HER2, determinadas por um método exato e validado (ver secções 4.4 e 5.1).

*Cancro gástrico metastizado*

Herceptin, em associação com capecitabina ou 5-fluorouracilo, e cisplatina, está indicado no tratamento de doentes adultos com adenocarcinoma metastizado do estômago ou da junção gastroesofágica, HER-2 positivo, que não receberam tratamento anterior para a sua doença metastizada.

Herceptin deve ser apenas utilizado em doentes com cancro gástrico metastizado (CGm) cujos tumores apresentem sobre-expressão do HER2, definida como IHQ2+ confirmado com um resultado por SISH ou FISH, ou como um resultado IHQ3+. Devem ser utilizados métodos de análise exatos e validados (ver secções 4.4 e 5.1).

## 4.2 Posologia e modo de administração

A determinação do HER2 é obrigatória antes do início da terapêutica (ver secções 4.4 e 5.1). O tratamento com Herceptin deverá apenas ser iniciado por um médico com experiência na administração de quimioterapia citotóxica (ver secção 4.4), e deverá ser administrado apenas por um profissional de saúde.

É importante verificar os rótulos do produto de modo a garantir que a formulação correta (intravenosa ou subcutânea de dose fixa) está a ser administrada ao doente, tal como prescrito. A formulação intravenosa de Herceptin não se destina a administração subcutânea e deverá apenas ser administrada através de uma perfusão intravenosa.

No estudo MO22982 foi investigada a mudança do tratamento de Herceptin intravenoso para Herceptin subcutâneo e vice-versa, utilizando um regime de dose de 3 em 3 semanas (ver secção 4.8).

Para prevenir erros de medicação é importante verificar os rótulos do frasco para injetáveis de forma a garantir que o medicamento a ser preparado e administrado é Herceptin (trastuzumab) e não Kadcyla (trastuzumab emtansina).

Posologia

*Cancro da mama metastizado*

*Regime de 3 em 3 semanas*
A dose de carga inicial recomendada é de 8 mg/kg de peso corporal. A dose de manutenção recomendada, com intervalos de 3 semanas, é de 6 mg/kg de peso corporal, iniciando-se 3 semanas após a dose de carga.

*Regime semanal*
A dose de carga inicial recomendada de Herceptin é de 4 mg/kg de peso corporal. A dose de manutenção semanal recomendada de Herceptin é de 2 mg/kg de peso corporal, iniciando-se uma semana após a dose de carga.

*Administração em associação com paclitaxel ou docetaxel*
Nos ensaios principais (H0648g, M77001), o paclitaxel ou o docetaxel foi administrado no dia seguinte à primeira administração de Herceptin (para obter informações sobre a dose consulte o Resumo das Características do Medicamento (RCM) do paclitaxel ou do docetaxel) e imediatamente após as doses subsequentes de Herceptin se a dose anterior de Herceptin tiver sido bem tolerada.

*Administração em associação com um inibidor da aromatase*
No ensaio principal (BO16216), Herceptin e anastrozol foram administrados desde o dia 1. Não houve restrições quanto aos tempos relativos de administração de Herceptin e anastrozol (para obter informações sobre a dose, consulte o RCM do anastrozol ou de outro inibidor da aromatase).

*Cancro da mama em estadios precoces*

*Regime de 3 em 3 semanas e semanal*
No regime de 3 em 3 semanas, a dose de carga inicial recomendada de Herceptin é de 8 mg/kg de peso corporal. A dose de manutenção recomendada de Herceptin, com intervalos de 3 semanas, é de 6 mg/kg de peso corporal, iniciando-se 3 semanas após a dose de carga.
No regime semanal (dose de carga inicial de 4 mg/kg seguida de 2 mg/kg a cada semana) concomitantemente com paclitaxel, na sequência de quimioterapia com doxorrubicina e ciclofosfamida.

Ver as dosagens da quimioterapia da associação na secção 5.1.

*Cancro gástrico metastizado*

*Regime de 3 em 3 semanas*
A dose de carga inicial recomendada é de 8 mg/kg de peso corporal. A dose de manutenção recomendada, com intervalos de 3 semanas, é de 6 mg/kg de peso corporal, iniciando-se 3 semanas após a dose de carga.

Cancro da mama e cancro gástrico

*Duração do tratamento*
Os doentes com cancro da mama metastizado ou com cancro gástrico metastizado devem ser tratados com Herceptin até à progressão da doença. Os doentes com cancro da mama em estadios precoces devem ser tratados com Herceptin 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 cancro da mama em estadios precoces (ver secção 5.1).

*Redução da dose*
No decurso dos ensaios clínicos não foram feitas reduções da dose de Herceptin. Os doentes podem prosseguir a terapêutica durante os períodos de mielossupressão reversível, induzida pela quimioterapia mas devem ser cuidadosamente monitorizados durante esse período, no que se refere às

complicações da neutropenia. Consulte o RCM do paclitaxel, docetaxel ou do inibidor da aromatase para obter informações sobre a redução da dose ou atraso na sua administração.

Se a percentagem da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) baixar ≥ 10 pontos a partir do valor inicial, E para um valor inferior a 50%, o tratamento deverá ser suspenso e dever-se-á efetuar uma nova avaliação da FEVE no prazo de aproximadamente 3 semanas. Se a FEVE não tiver melhorado, ou se tiver diminuído mais, ou se se tiver desenvolvido insuficiência cardíaca congestiva (ICC) sintomática, deve ser fortemente considerada a interrupção de Herceptin, a menos que os benefícios para o doente ultrapassem os riscos. Todos estes doentes deverão ser referenciados para avaliação e seguimento por um cardiologista.

*Omissão de doses*
Se o doente tiver falhado uma dose de Herceptin por uma semana ou menos, então a dose de manutenção habitual (regime semanal: 2 mg/kg; regime de 3 em 3 semanas: 6 mg/kg) deve ser administrada o mais rapidamente possível. Não esperar até ao próximo ciclo planeado. As doses de manutenção subsequentes devem ser administradas 7 dias ou 21 dias mais tarde de acordo com o regime semanal ou de 3 em 3 semanas, respetivamente.

Se o doente tiver falhado uma dose de Herceptin por mais de uma semana, deverá ser administrada uma dose de recarga de Herceptin durante aproximadamente 90 minutos (regime semanal: 4 mg/kg; regime de 3 em 3 semanas: 8 mg/kg) o mais rapidamente possível. As doses de manutenção subsequentes de Herceptin (regime semanal: 2 mg/kg; regime de 3 em 3 semanas: 6 mg/kg, respetivamente) devem ser administradas 7 dias ou 21 dias mais tarde de acordo com o regime semanal ou de 3 em 3 semanas, respetivamente.

*Populações especiais*
Não foram realizados estudos farmacocinéticos específicos em idosos e em insuficientes renais ou hepáticos. Na análise da farmacocinética populacional, a idade e a insuficiência renal não demonstraram afetar a eliminação do trastuzumab.

*População pediátrica*
Não existe utilização relevante de Herceptin na população pediátrica.

Modo de administração

A dose de carga de Herceptin deve ser administrada através de perfusão intravenosa durante 90 minutos. Não administrar através de injeção intravenosa ou bólus. A perfusão intravenosa de Herceptin deve ser administrada por um profissional de saúde com preparação para gerir anafilaxia e deve estar disponível equipamento de emergência. Os doentes devem ser vigiados durante pelo menos seis horas após o início da primeira perfusão e durante duas horas após o início das perfusões subsequentes, relativamente ao aparecimento de sintomas como febre, calafrios ou outros sintomas relacionados com a perfusão (ver secções 4.4 e 4.8). A interrupção ou a diminuição da taxa de perfusão podem ajudar a controlar estes sintomas. A perfusão pode ser retomada quando os sintomas diminuírem.

Se a dose de carga inicial foi bem tolerada, as doses subsequentes podem ser administradas através de perfusão de 30 minutos de duração.

Para instruções sobre a reconstituição da formulação intravenosa de Herceptin antes da administração, ver secção 6.6.

## 4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade ao trastuzumab, proteínas murinas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Dispneia grave em repouso, devido a complicações da neoplasia avançada ou que precisem de terapêutica suplementar com oxigénio.

## 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome de marca e o número de lote do medicamento administrado deve ser claramente registado.

A determinação do HER2 deve ser realizada num laboratório especializado, que assegure uma validação adequada dos procedimentos do teste (ver secção 5.1).

Atualmente não estão disponíveis dados de ensaios clínicos sobre a repetição do tratamento de doentes com exposição anterior ao Herceptin, em contexto adjuvante.

Disfunção cardíaca

*Considerações gerais*

Os doentes tratados com Herceptin estão em maior risco de desenvolver ICC (Classe II-IV da "New York Heart Association [NYHA]) ou disfunção cardíaca assintomática. Estes acontecimentos foram observados em doentes em monoterapia ou em associação com paclitaxel ou docetaxel, particularmente após quimioterapia com uma antraciclina (doxorrubicina ou epirrubicina). Estes podem ser moderados a graves e têm sido associados a morte (ver secção 4.8). Adicionalmente, deve-se ter precaução no tratamento de doentes com risco cardíaco aumentado, p. ex., hipertensão, doença documentada da artéria coronária, ICC, FEVE inferior a 55%, idade avançada.

Todos os candidatos a tratamento com Herceptin, mas especialmente aqueles com exposição prévia a antraciclinas e ciclofosfamida (AC), devem ser submetidos a cuidadosa avaliação da função cardíaca antes do início do tratamento, incluindo história clínica e exame físico, eletrocardiograma (ECG), ecocardiograma, e/ou angiografia de radionuclidos de primeira passagem (MUGA) ou imagiologia por ressonância magnética. A monitorização poderá ajudar a identificar doentes que desenvolvam disfunção cardíaca. A avaliação cardíaca, tal como realizada no início, deverá ser repetida de 3 em 3 meses durante o tratamento e de 6 em 6 meses após a descontinuação do tratamento, até 24 meses desde a última administração de Herceptin. Deve ser efetuada uma cuidadosa avaliação do risco-benefício antes da tomada de decisão para efetuar um tratamento com Herceptin.

Com base na análise farmacocinética populacional de todos os dados disponíveis (ver secção 5.2) o trastuzumab pode permanecer em circulação até 7 meses após o fim do tratamento com Herceptin. Os doentes tratados com antraciclinas após o fim da terapêutica com Herceptin podem apresentar um risco aumentado de disfunção cardíaca. Se possível, o médico deve evitar a terapêutica baseada em antraciclinas durante 7 meses após o fim do tratamento com Herceptin. No caso de se utilizarem antraciclinas, a função cardíaca do doente deverá ser cuidadosamente monitorizada.

Deverá ser considerada uma avaliação cardiológica formal nos doentes para os quais tenham sido detetadas alterações cardiovasculares, aquando da avaliação inicial. A função cardíaca deverá ser monitorizada em todos os doentes durante o tratamento (p. ex. cada 12 semanas). A monitorização pode ajudar a identificar doentes que desenvolvam disfunção cardíaca. Os doentes que desenvolvam disfunção cardíaca assintomática podem beneficiar com uma monitorização mais frequente (p. ex. cada 6 – 8 semanas). Se os doentes apresentarem uma diminuição progressiva da função ventricular esquerda, mas permanecerem assintomáticos, o médico deverá considerar a descontinuação da terapêutica no caso de não se observar benefício clínico da terapêutica com Herceptin.

A segurança da continuação ou recomeço de Herceptin em doentes que apresentem disfunção cardíaca não foi estudada prospetivamente. Se a percentagem de FEVE baixar ≥ 10 pontos a partir do valor inicial, E para um valor inferior a 50 %, o tratamento deverá ser suspenso e dever-se-á efetuar uma nova avaliação da FEVE no prazo de aproximadamente 3 semanas. Se a FEVE não tiver melhorado, ou se tiver diminuído mais, ou se se tiver desenvolvido ICC sintomática deve ser fortemente

considerada a interrupção de Herceptin, a menos que os benefícios para o doente ultrapassem os riscos. Todos estes doentes deverão ser referenciados para avaliação e seguimento por um cardiologista.

Se se desenvolver insuficiência cardíaca sintomática durante a terapêutica com Herceptin, esta deverá ser tratada com a medicação habitual para a ICC. A maior parte dos doentes que desenvolveu ICC ou disfunção cardíaca assintomática nos ensaios principais melhorou com tratamento habitual para a ICC, que consiste num inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou antagonista do recetor da angiotensina (ARA) e um beta-bloqueante. A maioria dos doentes com sintomas cardíacos e evidência de benefício clínico com o tratamento com Herceptin prosseguiu em tratamento sem acontecimentos clínicos cardíacos adicionais.

*Cancro da mama metastizado*

Não se deve administrar Herceptin concomitantemente com antraciclinas, no âmbito do cancro da mama metastizado.

Os doentes com cancro da mama metastizado que tenham recebido previamente antraciclinas também apresentam risco de disfunção cardíaca com o tratamento com Herceptin, apesar do risco ser menor do que com a utilização concomitante de Herceptin e antraciclinas.

*Cancro da mama em estadios precoces*

No caso de doentes com cancro da mama em estadios precoces, a avaliação cardíaca, tal como realizada no início, deverá ser repetida cada 3 meses durante o tratamento, e a cada 6 meses depois da descontinuação do mesmo, até 24 meses após a última administração de Herceptin. Nos doentes que receberam quimioterapia contendo antraciclinas, recomenda-se uma monitorização adicional, que deverá ocorrer anualmente até 5 anos depois da última administração de Herceptin, ou mais longa, caso se observe uma diminuição contínua da FEVE.

Os doentes com história de enfarte do miocárdio, angina de peito que careça de medicação, presença ou história de ICC (NYHA Classe II-IV), FEVE inferior a 55%, outras cardiomiopatias, arritmia cardíaca que careça de medicação, doença valvular cardíaca clinicamente significativa, hipertensão mal controlada (se hipertensão controlada por medicação habitual, é elegível) e derrame pericárdico com repercussão hemodinâmica foram excluídos dos ensaios principais de cancro da mama em estadios precoces com Herceptin adjuvante e neoadjuvante e, consequentemente, não se pode recomendar o tratamento nestes doentes.

*Tratamento adjuvante*

Não se deve administrar Herceptin concomitantemente com antraciclinas em contexto de tratamento adjuvante.

Nos doentes com cancro da mama em estadios precoces, foi observado um aumento da incidência de acontecimentos cardíacos sintomáticos e assintomáticos quando Herceptin foi administrado após quimioterapia contendo antraciclinas, em comparação com a administração com um regime de docetaxel e carboplatina sem antraciclinas, e foi mais marcado quando Herceptin foi administrado concomitantemente com taxanos do que quando administrado sequencialmente a taxanos. Independentemente do regime utilizado, a maioria dos acontecimentos cardíacos sintomáticos ocorreram nos primeiros 18 meses. Num dos 3 estudos principais realizado, com um seguimento mediano de 5,5 anos (BCIRG006), foi observado um aumento contínuo da taxa cumulativa de acontecimentos cardíacos sintomáticos ou de acontecimentos de fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) em doentes aos quais foi administrado Herceptin concomitantemente com um taxano após tratamento com antraciclinas, até 2,37% em comparação com, aproximadamente, 1% nos dois braços comparadores (antraciclinas mais ciclofosfamida seguido de taxano, e taxano, carboplatina e Herceptin).

Os fatores de risco para acontecimentos cardíacos identificados em 4 grandes estudos no contexto adjuvante incluíram a idade avançada (superior a 50 anos), baixa FEVE (inferior a 55%) no início do tratamento, antes de, ou após o início do tratamento com paclitaxel, diminuição na FEVE em 10-15 pontos e utilização anterior ou concomitante de medicamentos anti-hipertensores. Nos doentes que receberam tratamento com Herceptin após a conclusão da quimioterapia adjuvante, o risco de disfunção cardíaca foi associado a uma dose cumulativa maior de antraciclinas administradas antes do início de Herceptin e a um índice de massa corporal (IMC) superior a 25 kg/m$^2$.

*Tratamento neo-adjuvante/adjuvante*

Nos doentes com cancro da mama em estadios precoces candidatos para o tratamento neo-adjuvante/ adjuvante, Herceptin deve ser administrado concomitantemente com antraciclinas apenas em doentes sem tratamento prévio de quimioterapia e apenas com um regime de antraciclina em doses baixas, isto é, doses cumulativas máximas de doxorrubicina 180 mg/m$^2$ ou epirrubicina 360 mg/m$^2$.

Se, em contexto neo-adjuvante, os doentes foram tratados concomitantemente com um ciclo completo de doses baixas de antraciclinas e Herceptin, não se deve administrar quimioterapia citotóxica adicional após a cirurgia. Noutras situações, a decisão sobre a necessidade de quimioterapia citotóxica adicional é determinada com base em fatores individuais.

Atualmente, a experiência de administração concomitante de trastuzumab com regimes de antraciclinas em doses baixas é limitada a dois ensaios (MO16432 e BO22227).

No ensaio principal MO16432, Herceptin foi administrado concomitantemente com quimioterapia neo-adjuvante contendo três ciclos de doxorrubicina (dose cumulativa de 180 mg/m$^2$).

A incidência de disfunção cardíaca sintomática foi de 1,7% no braço de Herceptin.

O ensaio principal BO22227 foi desenhado para demonstrar a não inferioridade do tratamento com a formulação subcutânea de Herceptin *versus* a formulação intravenosa de Herceptin, com base em objetivos coprimários de farmacocinética e de eficácia ($C_{vale}$ de trastuzumab na pré-dose Ciclo 8 e taxa de pCR na cirúrgia definitiva, respectivamente) (ver secção 5.1 do RCM da formulação subcutânea de Herceptin). No ensaio principal BO22227, o Herceptin foi administrado concomitantemente com quimioterapia neoadjuvante que continha quatro ciclos de epirrubicina (dose cumulativa de 300 mg/m$^2$); com uma mediana de seguimento superior a 70 meses, a incidência de insuficiência cardíaca/insuficiência cardíaca congestiva foi de 0,3% no braço de Herceptin intravenoso.

A experiência clínica é limitada em doentes com idade superior a 65 anos.

<u>Reações relacionadas com a perfusão (RRPs) e hipersensibilidade</u>

Foram notificadas RRPs graves à perfusão de Herceptin que incluem dispneia, hipotensão, sibilos, hipertensão, broncospasmo, taquiarritmia supraventricular, diminuição da saturação de oxigénio, anafilaxia, dificuldade respiratória, urticária e angioedema (ver secção 4.8). Poderá ser usada uma medicação prévia para reduzir o risco de ocorrência destes acontecimentos. A maioria destes acontecimentos ocorre durante ou nas 2,5 horas seguintes ao início da primeira perfusão. Se ocorrer uma reação à perfusão, esta deve ser interrompida ou deverá diminuir-se a taxa de perfusão, e o doente deve ser monitorizado até desaparecimento de todos os sintomas observados (ver secção 4.2). Estes sintomas podem ser tratados com um analgésico/antipirético como a meperidina ou paracetamol, ou um anti-histamínico como a difenidramina. Na maioria dos doentes os sintomas desapareceram e, subsequentemente, estes receberam mais perfusões de Herceptin. As reações graves têm sido tratadas com sucesso com terapêutica de suporte, como oxigénio, beta-agonistas e corticosteroides. Em casos raros, estas reações estão associadas a uma evolução clínica com consequência fatal. Os doentes que apresentem dispneia em repouso devido a complicações de neoplasia avançada e comorbilidades podem ter um risco aumentado de reação fatal à perfusão. Consequentemente, estes doentes não devem ser tratados com Herceptin (ver secção 4.3).

Foi também notificada melhoria inicial seguida de deterioração clínica e reações retardadas com deterioração clínica rápida. Ocorreram mortes nas horas que se seguiram à perfusão e até uma semana após a perfusão. Em situações muito raras, os doentes tiveram o aparecimento de sintomas relacionados com a perfusão e de sintomas pulmonares mais de seis horas após o início da perfusão de Herceptin. Os doentes devem ser advertidos da possibilidade deste início tardio de sintomas e devem ser instruídos a contactar o médico caso estes ocorram.

Acontecimentos pulmonares

Após a comercialização do Herceptin foram notificados acontecimentos graves pulmonares com a utilização de Herceptin (ver secção 4.8). Estes acontecimentos foram ocasionalmente fatais. Além disto, foram notificados casos de doença pulmonar intersticial, incluindo infiltrados pulmonares, síndroma de dificuldade respiratória aguda, pneumonia, pneumonite, derrame pleural, dificuldades respiratórias, edema pulmonar agudo e insuficiência respiratória. Os fatores de risco associados à doença pulmonar intersticial incluem tratamento anterior ou concomitante com outros tratamentos antineoplásicos que se sabe estarem associados a esta doença, tais como taxanos, gemcitabina, vinorrelbina e radioterapia. Estes acontecimentos podem ocorrer como parte duma reação à perfusão ou com um início tardio. Os doentes que apresentem dispneia em repouso devido a complicações de neoplasia avançada e comorbilidades podem ter um risco aumentado de ocorrência de acontecimentos pulmonares. Consequentemente, estes doentes não devem ser tratados com Herceptin (ver secção 4.3). Deve ter-se cuidado em relação à pneumonite, especialmente em doentes que estejam a ser tratados concomitantemente com taxanos.

## 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa. Não foram observadas interações clinicamente significativas entre Herceptin e os medicamentos concomitantes utilizados em ensaios clínicos.

*Efeito do trastuzumab na farmacocinética de outros fármacos antineoplásicos*

Os dados de farmacocinética dos estudos BO15935 e M77004 em mulheres com cancro da mama metastizado HER2 positivo sugeriram que a exposição ao paclitaxel e doxorrubicina (e os seus principais metabolitos 6α-hidroxipaclitaxel, POH, e doxorrubicinol, DOL) não era alterada na presença de trastuzumab (dose de carga de 8 mg/kg ou 4 mg/kg IV, seguida de 6 mg/kg IV de 3 em 3 semanas ou de 2 mg/kg IV semanalmente, respetivamente).

No entanto, o trastuzumab pode elevar a exposição global de um metabolito da doxorrubicina (7-desoxi-13 dihidro-doxorrubicinona, D7D). A bioatividade do D7D e o impacto clínico do aumento deste metabolito não foram claros.

Os dados do estudo JP16003, um estudo de um braço de Herceptin (dose de carga de 4 mg/kg IV e 2 mg/kg IV semanalmente) e docetaxel (60 mg/m$^2$ IV) em mulheres Japonesas com cancro da mama metastizado HER2 positivo sugeriram que a administração concomitante de Herceptin não tinha efeito na farmacocinética de dose única do docetaxel. O estudo JP19959 foi um subestudo do BO18255 (ToGA), conduzido em doentes Japoneses masculinos e femininos com cancro gástrico avançado, para avaliação da farmacocinética da capecitabina e cisplatina quando utilizadas com ou sem Herceptin. Os resultados deste subestudo sugeriram que a exposição aos metabolitos bioativos da capecitabina (p. ex., 5-FU) não era afetada pela utilização concomitante da cisplatina nem pela utilização concomitante da cisplatina mais Herceptin. No entanto, a própria capecitabina demonstrou concentrações mais elevadas e uma semivida mais longa quando associada ao Herceptin. Os dados também sugerem que a farmacocinética da cisplatina não foi afetada pela utilização concomitante da capecitabina nem pela utilização concomitante da capecitabina mais Herceptin.

Os dados de farmacocinética do estudo H4613g/GO01305 em doentes com cancro HER2 positivo, inoperável, metastizado ou localmente avançado demonstraram que o trastuzumab não tinha impacto na farmacocinética da carboplatina.

*Efeito de fármacos antineoplásicos na farmacocinética do trastuzumab*
Na comparação de concentrações séricas simuladas de trastuzumab após Herceptin em monoterapia (dose de carga de 4 mg/kg / 2 mg/kg semanalmente, IV) e de concentrações séricas observadas em mulheres Japonesas com cancro da mama metastizado HER2 positivo (estudo JP16003), não foi detetada nenhuma evidência de efeito farmacocinético na farmacocinética do trastuzumab pela administração concomitante de doxetacel.

A comparação dos resultados farmacocinéticos de 2 estudos de fase II (BO15935 e M77004) e de um estudo de fase III (H0648g), nos quais os doentes foram tratados concomitantemente com Herceptin e paclitaxel, e de dois estudos de fase II nos quais o Herceptin foi administrado em monoterapia (W016229 e MO16982), em mulheres com cancro da mama metastizado HER2 positivo, indicam que as concentrações séricas de trastuzumab no vale, individuais e médias, variam nos estudos e entre os estudos, mas não houve um efeito claro na farmacocinética do trastuzumab pela administração concomitante do paclitaxel. A comparação dos dados de farmacocinética do trastuzumab do estudo M77004 em que mulheres com cancro da mama metastizado HER2 positivo foram tratadas concomitantemente com Herceptin, paclitaxel e doxorrubina com dados de farmacocinética do trastuzumab em estudos em que o Herceptin foi administrado em monoterapia (H0649g) ou em associação com antraciclinas e ciclofosfamida or paclitaxel (estudo H0648g) sugeriram não haver efeitos da doxorrubicina e paclitaxel na farmacocinética do trastuzumab.

Os dados de farmacocinética do estudo H4613g/GO01305 demonstraram que a carboplatina não tinha impacto na farmacocinética do trastuzumab.

A administração concomitante de anastrozol não pareceu influenciar a farmacocinética do trastuzumab.

## 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

*Mulheres com potencial para engravidar*
As mulheres com potencial para engravidar devem ser instruídas para utilizarem contraceção eficaz durante o tratamento com Herceptin e durante, pelo menos, 7 meses após a conclusão do tratamento (ver secção 5.2).

*Gravidez*
Foram realizados estudos de reprodução no macaco Cinomolgo, com doses até 25 vezes superiores à dose de manutenção semanal de 2 mg/kg da formulação intravenosa de Herceptin no ser humano, que revelaram a inexistência de diminuição da fertilidade ou de dano no feto. Observou-se que o trastuzumab atravessa a placenta durante o período inicial (dias 20-50 da gestação) e tardio (dias 120-150 da gestação) do desenvolvimento fetal. Desconhece-se se Herceptin pode afetar a capacidade reprodutora. Uma vez que os estudos de reprodução realizados no animal nem sempre permitem prever a resposta humana, deve-se evitar a utilização de Herceptin durante a gravidez, exceto se o benefício potencial para a mãe superar o potencial risco para o feto.

Após a comercialização, foram notificados casos de compromisso da função e/ou crescimento renal fetal associado a oligoidrâmnios, alguns associados a hipoplasia pulmonar fatal do feto, em mulheres grávidas a receber tratamento com Herceptin. As mulheres que fiquem grávidas devem ser informadas sobre a possibilidade de risco para o feto. Se uma mulher grávida for tratada com Herceptin ou se uma doente engravidar durante o tratamento com Herceptin ou nos 7 meses após a última dose de Herceptin, é recomendável uma vigilância apertada por uma equipa multidisciplinar.

*Amamentação*
Um estudo realizado no macaco Cinomolgo lactante, com doses até 25 vezes superiores à dose de manutenção semanal de 2 mg/kg da formulação intravenosa de Herceptin no ser humano, demonstrou que o trastuzumab é secretado no leite. A presença de trastuzumab no plasma do macaco bebé não foi associada a nenhum efeito adverso no seu crescimento ou desenvolvimento entre o nascimento e 1 mês de idade. Desconhece-se se o trastuzumab é secretado no leite humano. Uma vez que a IgG

humana é secretada no leite humano e se desconhece o potencial perigo para o bebé, deve evitar-se o aleitamento durante o tratamento com Herceptin e até 7 meses após a última dose.

*Fertilidade*
Não existe informação disponível sobre a fertilidade.

## 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Herceptin pode ter uma influência ligeira na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas (ver secção 4.8). Os doentes com sintomas relacionados com a perfusão (ver secção 4.4) devem ser aconselhados a não conduzir nem utilizar máquinas até desaparecimento dos sintomas.

## 4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Entre as reações adversas mais graves e/ou frequentes notificadas com a utilização de Herceptin (formulações intravenosa e subcutânea) até à data, encontram-se disfunção cardíaca, reações associadas à perfusão, toxicidade hematológica (em particular neutropenia), infeções e reações adversas pulmonares.

Lista tabelada das reações adversas

Nesta secção foram utilizadas as seguintes categorias de frequência: muito frequente (³ 1/10), frequente (³ 1/100 a <1/10), pouco frequente (³ 1/1.000 a <1/100), raro (³ 1/10.000 a <1/1.000), muito raro (<1/10.000), desconhecido (não pode ser estimada com os dados disponíveis). Em cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

A Tabela 1 apresenta as reações adversas que foram notificadas em relação à utilização de Herceptin por via intravenosa, em monoterapia ou em associação com quimioterapia, nos ensaios clínicos principais e no contexto pós-comercialização.

Todos os termos incluídos são baseados na percentagem mais elevada observada nos ensaios clínicos principais. Adicionalmente, a Tabela 1 inclui os termos notificados no contexto pós-comercialização.

Tabela 1 Efeitos indesejáveis notificados com Herceptin intravenosos em monoterapia ou em associação com quimioterapia em ensaios clínicos principais (N = 8386) e na experiência pós-comercialização

| **Classes de sistemas de órgãos** | **Reação adversa** | **Frequência** |
|---|---|---|
| Infeções e infestações | Infeção | Muito frequente |
| | Nasofaringite | Muito frequente |
| | Sépsis neutropénica | Frequente |
| | Cistite | Frequente |
| | Herpes zoster | Frequente |
| | Gripe | Frequente |
| | Sinusite | Frequente |
| | Infeção cutânea | Frequente |
| | Rinite | Frequente |
| | Infeção das vias respiratórias superiores | Frequente |
| | Infeção do trato urinário | Frequente |
| | Erisipela | Frequente |
| | Celulite | Frequente |
| | Faringite | Frequente |
| | Sépsis | Pouco frequente |

| Classes de sistemas de órgãos | Reação adversa | Frequência |
|---|---|---|
| Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos) | Progressão de neoplasia maligna | Desconhecida |
| | Progressão neoplásica | Desconhecida |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | Neutropenia febril | Muito frequente |
| | Anemia | Muito frequente |
| | Neutropenia | Muito frequente |
| | Número de leucócitos diminuído/ leucopenia | Muito Frequente |
| | Trombocitopenia | Muito frequente |
| | Hipoprotrombinemia | Desconhecida |
| | Trombocitopenia imune | Desconhecida |
| Doenças do sistema imunitário | Hipersensibilidade | Frequente |
| | [+]Reação anafilática | Desconhecida |
| | [+]Choque anafilático | Desconhecida |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | Diminuição do peso / Perda de peso | Muito frequente |
| | Anorexia | Muito frequente |
| | Síndrome de lise tumoral | Desconhecida |
| | Hipercaliemia | Desconhecida |
| Perturbações do foro psiquiátrico | Insónia | Muito frequente |
| | Ansiedade | Frequente |
| | Depressão | Frequente |
| | Pensamento anormal | Frequente |
| Doenças do sistema nervoso | [1]Tremor | Muito frequente |
| | Tonturas | Muito frequente |
| | Cefaleia | Muito frequente |
| | Parestesia | Muito frequente |
| | Disgeusia | Muito frequente |
| | Neuropatia periférica | Frequente |
| | Hipertonia | Frequente |
| | Sonolência | Frequente |
| | Ataxia | Frequente |
| | Paresia | Rara |
| | Edema do cérebro | Desconhecida |
| Afeções oculares | Conjuntivite | Muito frequente |
| | Hipersecreção lacrimal | Muito frequente |
| | Olho seco | Frequente |
| | Edema da papila | Desconhecida |
| | Hemorragia na retina | Desconhecida |
| Afeções do ouvido e do labirinto | Surdez | Pouco frequente |
| Cardiopatias | [1]Hipotensão arterial | Muito frequente |
| | [1]Hipertensão arterial | Muito frequente |
| | [1]Batimento cardíaco irregular | Muito frequente |
| | [1]Palpitações | Muito frequente |
| | [1]*Flutter* cardíaco | Muito frequente |
| | Fração de ejeção diminuída* | Muito frequente |
| | [+]Insuficiência cardíaca (congestiva) | Frequente |
| | [+1]Taquiarritmia supraventricular | Frequente |
| | Cardiomiopatia | Frequente |
| | Derrame pericárdico | Pouco frequente |
| | Choque cardiogénico | Desconhecida |
| | Pericardite | Desconhecida |
| | Bradicardia | Desconhecida |

| Classes de sistemas de órgãos | Reação adversa | Frequência |
|---|---|---|
| | Ritmo de galope presente | Desconhecida |
| Vasculopatias | Afrontamentos | Muito frequente |
| | [+1]Hipotensão | Frequente |
| | Vasodilatação | Frequente |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | [+1]Sibilos | Muito frequente |
| | [+]Dispneia | Muito frequente |
| | Tosse | Muito frequente |
| | Epistaxis | Muito frequente |
| | Rinorreia | Muito frequente |
| | [+]Pneumonia | Frequente |
| | Asma | Frequente |
| | Doenças pulmonares | Frequente |
| | [+]Derrame pleural | Frequente |
| | Pneumonite | Rara |
| | [+]Fibrose pulmonar | Desconhecida |
| | [+]Dificuldade respiratória | Desconhecida |
| | [+]Insuficiência respiratória | Desconhecida |
| | [+]Infiltrados pulmonares | Desconhecida |
| | [+]Edema pulmonar agudo | Desconhecida |
| | [+]Síndrome de dificuldade respiratória aguda | Desconhecida |
| | [+]Broncospasmo | Desconhecida |
| | [+]Hipóxia | Desconhecida |
| | [+]Saturação de oxigénio diminuída | Desconhecida |
| | Edema laríngeo | Desconhecida |
| | Ortopneia | Desconhecida |
| | Edema pulmonar | Desconhecida |
| | Doença pulmonar intersticial | Desconhecida |
| Doenças gastrointestinais | Diarreia | Muito frequente |
| | Vómitos | Muito frequente |
| | Náuseas | Muito frequente |
| | [1]Tumefação labial | Muito frequente |
| | Dor abdominal | Muito frequente |
| | Dispepsia | Muito frequente |
| | Obstipação | Muito frequente |
| | Estomatite | Muito frequente |
| | Hemorroidas | Frequente |
| | Boca seca | Frequente |
| Afeções hepatobiliares | Lesão hepatocelular | Frequente |
| | Hepatite | Frequente |
| | Hipersensibilidade dolorosa do fígado | Frequente |
| | Icterícia | Rara |
| | Insuficiência hepática | Desconhecida |

| Classes de sistemas de órgãos | Reação adversa | Frequência |
|---|---|---|
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Eritema | Muito frequente |
| | Erupção cutânea | Muito frequente |
| | [1]Edema facial | Muito frequente |
| | Alopecia | Muito frequente |
| | Alterações ungueais | Muito frequente |
| | Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar | Muito frequente |
| | Acne | Frequente |
| | Xerose cutânea | Frequente |
| | Equimose | Frequente |
| | Hiperhidrose | Frequente |
| | Erupção cutânea maculopapulosa | Frequente |
| | Prurido | Frequente |
| | Onicoclasia | Frequente |
| | Dermatite | Frequente |
| | Urticária | Pouco frequente |
| | Angioedema | Desconhecida |
| Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos | Artralgia | Muito frequente |
| | [1]Tensão muscular | Muito frequente |
| | Mialgia | Muito frequente |
| | Artrite | Frequente |
| | Lombalgia | Frequente |
| | Dor óssea | Frequente |
| | Espasmos musculares | Frequente |
| | Dor cervical | Frequente |
| | Dor nas extremidades | Frequente |
| Doenças renais e urinárias | Anomalia renal | Frequente |
| | Glomerulonefrite membranosa | Desconhecida |
| | Glomerulonefropatia | Desconhecida |
| | Insuficiência renal | Desconhecida |
| Situações na gravidez, no puerpério e perinatais | Oligoidrâmnios | Desconhecida |
| | Hipoplasia renal | Desconhecida |
| | Hipoplasia pulmonar | Desconhecida |
| Doenças dos órgãos genitais e da mama | Inflamação da mama/mastite | Frequente |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Astenia | Muito frequente |
| | Dor torácica | Muito frequente |
| | Arrepios | Muito frequente |
| | Fadiga | Muito frequente |
| | Síndrome gripal | Muito frequente |
| | Reações associadas à perfusão | Muito frequente |
| | Dor | Muito frequente |
| | Pirexia | Muito frequente |
| | Inflamação da mucosa | Muito frequente |
| | Edema periférico | Muito frequente |
| | Mal-estar geral | Frequente |
| | Edema | Frequente |
| Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações | Contusão | Frequente |

+ Refere-se a reações adversas que foram notificadas em associação com uma consequência fatal.
1 Refere-se a reações adversas que são notificadas prevalentemente em associação com reações associadas à perfusão. As percentagens específicas para estes não estão disponíveis.
* Observado com tratamento em associação, no seguimento de antraciclinas e em associação com taxanos.

Descrição de reações adversas selecionadas

*Disfunção cardíaca*
A insuficiência cardíaca congestiva (NYHA Classe II – IV) é uma reação adversa frequente associada à utilização de Herceptin e tem sido associada a consequência fatal (ver secção 4.4). Foram observados sinais e sintomas de disfunção cardíaca em doentes tratados com Herceptin, tais como dispneia, ortopneia, aumento da tosse, edema pulmonar, galope de S3 ou fração de ejeção ventricular diminuída (ver secção 4.4).

Em 3 ensaios clínicos principais de Herceptin adjuvante administrado em associação com quimioterapia, a incidência de disfunção cardíaca de grau 3/4 (especificamente insuficiência cardíaca congestiva sintomática) foi semelhante nos doentes aos quais foi administrado apenas quimioterapia (ie, que não receberam Herceptin) e nos doentes aos quais foi administrado Herceptin sequencialmente após um taxano (0,3 – 0,4 %). A taxa foi mais elevada em doentes aos quais foi administrado Herceptin concomitantemente com um taxano (2,0 %). No contexto neo-adjuvante, a experiência da administração concomitante de Herceptin e um regime de antraciclinas em dose baixa é limitada (ver secção 4.4).

Quando Herceptin foi administrado após a conclusão de quimioterapia adjuvante, observou-se insuficiência cardíaca Classe III-IV NYHA em 0,6 % dos doentes, no grupo de tratamento de um ano, após um seguimento mediano de 12 meses. No estudo BO16348, após um seguimento mediano de 8 anos, a incidência de insuficiência cardíaca congestiva grave (NYHA Classe III e IV) no grupo de tratamento com 1 ano de Herceptin foi de 0,8 %, e a taxa de disfunção ventricular esquerda sintomática leve e assintomática foi de 4,6 %.

A reversibilidade da ICC grave (definida como uma sequência de pelo menos dois valores consecutivos da FEVE ≥ 50 % após o acontecimento) foi evidente para 71,4 % dos doentes tratados com Herceptin. A reversibilidade da disfunção ventricular esquerda sintomática leve e assintomática foi demonstrada para 79,5 % dos doentes tratados com Herceptin. Aproximadamente 17 % dos acontecimentos relacionados com disfunção cardíaca ocorreram após a conclusão de Herceptin.

Nos ensaios principais de Herceptin intravenoso em contexto metastizado, a incidência de disfunção cardíaca variou entre 9 % e 12 % quando em associação com paclitaxel, em comparação com 1 % – 4 % com apenas paclitaxel. Em monoterapia, a taxa foi de 6 % – 9 %. A taxa mais elevada de disfunção cardíaca foi observada em doentes a receber Herceptin em associação com antraciclina/ciclofosfamida (27 %), e foi significativamente superior do que com apenas antraciclina/ciclofosfamida (7 % – 10 %). Num ensaio subsequente com monitorização prospetiva da função cardíaca, a incidência da ICC sintomática foi de 2,2 % em doentes a receber Herceptin e docetaxel, comparado com 0 % em doentes a receber apenas docetaxel. A maioria dos doentes (79 %) que desenvolveu disfunção cardíaca nestes ensaios melhorou após receber tratamento padrão para a ICC.

*Reações à perfusão, reações do tipo alérgico e hipersensibilidade*
Estima-se que aproximadamente 40% dos doentes que são tratados com Herceptin irão ter alguma forma de reação associada à perfusão. No entanto, a maioria das reações associadas à perfusão são de intensidade ligeira a moderada (sistema de classificação NCI-CTC) e tendem a ocorrer no início do tratamento, isto é, durante a primeira, segunda e terceira perfusões e com menor frequência nas perfusões subsequentes. As reações incluem arrepios, febre, dispneia, hipotensão, sibilos, broncospasmo, taquicardia, saturação de oxigénio diminuída, dificuldade respiratória, erupção cutânea, náuseas, vómitos e cefaleia (ver secção 4.4). A taxa de todas as classes de reações relacionadas com a perfusão variou entre estudos, dependendo da indicação, da metodologia de recolha de dados e se o trastuzumab foi administrado concomitantemente com quimioterapia ou em monoterapia.

Reações anafiláticas graves que requeiram intervenção adicional imediata ocorrem normalmente, durante a primeira ou segunda perfusão de Herceptin (ver secção 4.4) e têm sido associadas a consequência fatal.

Foram observadas reações anafilactóides em casos isolados.

*Toxicidade hematológica*
Ocorreram muito frequentemente neutropenia febril, leucopenia, anemia, trombocitopenia e neutropenia. A frequência da ocorrência de hipoprotrombinemia não é conhecida. O risco de trombocitopenia pode estar ligeiramente aumentado quando trastuzumab é administrado com docetaxel após tratamento com antraciclinas.

*Acontecimentos pulmonares*
Ocorrem reações adversas pulmonares graves em associação com a utilização de Herceptin, tendo sido associadas a consequência fatal. Estas incluem, mas não são limitadas a, infiltrados pulmonares, síndroma de dificuldade respiratória aguda, pneumonia, pneumonite, derrame pleural, dificuldades respiratórias, edema pulmonar agudo e insuficiência respiratória (ver secção 4.4).

Os detalhes das medidas de minimização de risco consistentes com o Plano de Gestão do Risco Europeu são apresentados em Advertências e precauções especiais de utilização (secção 4.4).

Imunogenicidade

No estudo neoadjuvante-adjuvante de cancro da mama em estádios precoces (BO22227), com um seguimento mediano superior a 70 meses, 10,1% (30/296) dos doentes tratados com Herceptin intravenoso desenvolveu anticorpos contra o trastuzumab. Foram detetados anticorpos neutralizantes anti-trastuzumab, após o início do tratamento, em amostas de 2 de 30 doentes no braço de Herceptin intravenoso.

A relevância clínica destes anticorpos não é conhecida. A presença de anticorpos contra o trastuzumab não teve impacto na farmacocinética, eficácia (determinada pela resposta patológica completa [pCR]), sobrevivência livre de eventos [EFS]) ou segurança determinada pela ocorrência de reações relacionadas com a administração de Herceptin intravenoso.

Não estão disponíveis dados de imunogenicidade relativos à utilização de Herceptin no cancro gástrico.

Mudança de tratamento entre a formulação de Herceptin intravenoso e Herceptin subcutâneo e vice-versa

No estudo MO22982 foi investigada a mudança entre a formulação de Herceptin intravenoso e Herceptin subcutâneo com o objetivo primário de avaliar a preferência dos doentes pela via de administração de trastuzumab intravenosa ou subcutânea. Neste ensaio, foram investigados dois coortes (um utilizando a formulação subcutânea em frasco para injetáveis e um outro utilizando a formulação subcutânea em sistema de administração) usando um desenho de 2 braços, cruzado, com 488 doentes aleatorizados para uma de duas sequências diferentes de Herceptin de 3 em 3 semanas (IV [Ciclos 1-4]→ SC [Ciclos 5-8] ou SC [Ciclos 1-4]→ IV [Ciclos 5-8]). Os doentes não tinham recebido tratamento prévio com Herceptin IV (20,3%) ou tinham sido pré-expostos ao Herceptin IV (79,7%). Para a sequência IV→SC (nas coortes combinadas formulação SC em frasco para injetáveis e formulação SC em sistema de administração) as taxas de acontecimentos adversos (todos os graus) foram descritas como sendo de 53,8% vs. 56,4% antes da mudança de tratamento (Ciclos 1-4) e após a mudança (Ciclos 5-8), respectivamente; para a sequência SC→IV (nas coortes combinadas formulação SC em frasco para injetáveis e formulação SC em sistema de administração) as taxas de acontecimentos adversos (todos os graus) foram descritas como sendo de 65,4% vs. 48,7% pré e pós-mudança, respetivamente.

Antes da mudança de tratamento (Ciclos 1-4) as taxas de acontecimentos adversos graves, acontecimentos adversos de grau 3 e descontinuações de tratamento devido a acontecimentos adversos foram baixas (<5%) e semelhantes às taxas após a mudança (Ciclos 5-8). Não foram notificados acontecimentos adversos de grau 4 ou grau 5.

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V*.

### 4.9 Sobredosagem

Não existe experiência de sobredosagem em ensaios clínicos. Nos ensaios clínicos, não foram administradas isoladamente doses únicas de Herceptin superiores a 10 mg/Kg; uma dose de manutenção de 10 mg / kg de 3 em 3 semanas na sequência de uma dose se carga de 8 mg / kg foi estudada num ensaio clínico em doentes com cancro gástrico metastizado. Doses até este limite (10 mg/Kg) foram bem toleradas.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agente antineoplásico, anticorpos monoclonais, código ATC: L01XC03

O trastuzumab é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante do recetor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). Observa-se sobre-expressão do HER2 em 20 %-30 % das neoplasias primárias da mama. Estudos das taxas de positividade HER2 no cancro gástrico, utilizando imunohistoquímica (IHQ) e hibridação *in situ* de fluorescência (FISH) ou hibridação *in situ* cromogénica (CISH), demonstraram que existe uma ampla variação da positividade HER2, variando de 6,8 % a 34,0 % para o IHQ e de 7,1 % a 42,6 % para o FISH. Os estudos indicam que os doentes com cancro de mama cujos tumores apresentam sobre-expressão do HER2, têm um tempo de sobrevivência sem doença menor do que os doentes que não apresentam sobre-expressão do HER2. O domínio extracelular do recetor (ECD, p105) pode libertar-se na corrente sanguínea e pode ser determinado em amostras de soro.

Mecanismo de ação

O trastuzumab liga-se com elevada afinidade e especificidade ao sub-domínio IV, uma região justamembranar do domínio extracelular do HER2. A ligação do trastuzumab ao HER2 inibe a sinalização independente de ligando do HER2 e previne a clivagem proteolítica do seu domínio extracelular, um mecanismo de ativação do HER2. Como resultado, em ensaios *in vitro* e em estudos no animal, o trastuzumab demonstrou inibir a proliferação de células tumorais humanas com sobre-expressão do HER2. Adicionalmente, o trastuzumab é um mediador potente da citotoxicidade mediada por anticorpos (ADCC – antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity). *In vitro*, a ADCC mediada pelo trastuzumab, tem demonstrado exercer-se preferencialmente nas células neoplásicas com sobre-expressão do HER2, comparativamente com células neoplásicas que não apresentam sobre-expressão do HER2.

Deteção da sobre-expressão do HER2 ou da amplificação do gene HER2

*Deteção da sobre-expressão do HER2 ou da amplificação do gene HER2 no cancro da mama*
Herceptin só deve ser usado no tratamento de doentes cujos tumores apresentem sobre-expressão da proteína HER2 ou amplificação do gene HER2 determinadas por um método exato e validado. A sobre-expressão do HER2 deve ser determinada pela avaliação imunohistoquímica (IHQ) de fragmentos de biópsia tumoral fixada (ver secção 4.4). A amplificação do gene HER2 deve ser

determinada em fragmentos de biópsia tumoral fixada, utilizando a hibridação *in situ* de fluorescência (FISH) ou a hibridação *in situ* cromogénica (CISH). Os doentes podem ser recrutados para o tratamento com Herceptin se apresentarem uma sobre-expressão marcada do HER2, com classificação 3+ por IHQ ou apresentarem resultado positivo por FISH ou CISH.

Para garantir resultados precisos e reprodutíveis, a determinação deverá ser efetuada num laboratório especializado, que possa garantir a validação dos procedimentos do teste.

O sistema de classificação recomendado para avaliar o padrão de coloração do ensaio IHQ é como indicado na Tabela 2:

Tabela 2 Sistema de classificação recomendado para avaliar o padrão de coloração por IHQ no cancro da mama

| **Classificação** | **Padrão de coloração** | **Avaliação da sobre-expressão HER2** |
|---|---|---|
| 0 | Não se observa coloração ou observa-se coloração da membrana em < 10 % das células tumorais | Negativo |
| 1+ | Deteta-se uma coloração ligeira/quase impercetível da membrana em > 10 % das células tumorais. Apenas parte da membrana celular se encontra corada. | Negativo |
| 2+ | Deteta-se uma coloração completa, fraca a moderada, da membrana em > 10 % das células tumorais. | Equívoco |
| 3+ | Deteta-se uma coloração completa e forte da membrana em > 10 % das células tumorais. | Positivo |

De um modo geral, o teste FISH considera-se positivo se a razão entre o número de cópias do gene HER2 por célula tumoral e o número de cópias do cromossoma 17 for superior ou igual a 2, ou se existirem mais do que 4 cópias do gene HER2 por célula tumoral, no caso de não ser utilizado cromossoma 17 como controlo.

De um modo geral, o teste CISH considera-se positivo se existirem mais do que 5 cópias do gene HER2 por núcleo, em mais de 50 % das células tumorais.

Para instruções detalhadas sobre o modo de realização e interpretação do teste, consulte o folheto informativo dos testes validados FISH e CISH. Podem também ser aplicáveis as recomendações oficiais para a determinação do HER2.

Para qualquer outro método que possa seja utilizado na determinação da expressão da proteína ou do gene HER2, os testes devem ser efetuados apenas por laboratórios que utilizem métodos validados, de acordo com o estado da arte. Tais métodos devem ser suficientemente precisos e exatos para demonstrar a sobre-expressão do HER2 e devem permitir a distinção entre a sobre-expressão moderada (conformidade com 2+) e a intensa (conformidade com 3+).

*Deteção da sobre-expressão do HER2 ou da amplificação do gene HER2 no cancro gástrico*
Apenas deve ser utilizado um método preciso e validado para detetar a sobre-expressão do HER2 ou a amplificação do gene HER2. A imunohistoquímica (IHQ) é recomendada como primeiro método de teste e, em casos em que também é necessária a determinação da amplificação do gene HER2, deve ser aplicada uma técnica de hibridação *in situ* por prata (SISH) ou uma técnica de hibridação *in situ* de fluorescência (FISH). No entanto, a tecnologia SISH é recomendada de modo a permitir a avaliação paralela da histologia e a morfologia do tumor. Para garantir a validação dos procedimentos do teste e a obtenção de resultados precisos e reprodutíveis, o teste HER2 deve ser efetuado num laboratório com profissionais treinados. As instruções completas para a realização dos testes e interpretação dos resultados devem ser obtidas através do folheto informativo fornecido com os métodos de teste de HER2 utilizados.

No ensaio ToGA (BO18255), os doentes cujos tumores eram IHQ3+ ou FISH positivos foram definidos como sendo HER2 positivos e, assim, incluídos no ensaio. Com base nos resultados de ensaios clínicos, os efeitos benéficos limitaram-se aos doentes com os níveis mais elevados de sobre-expressão da proteína HER2, definido pela classificação 3+ por IHQ, ou pela classificação 2+ por IHQ e resultado positivo por FISH.

Num estudo de comparação de métodos (estudo D008548) foi observado um elevado grau de concordância (> 95 %) para as técnicas SISH e FISH na deteção da amplificação do gene HER2 em doentes com cancro gástrico.

A sobre-expressão do HER2 deve ser detetada utilizando uma avaliação baseada em imunohistoquímica (IHQ) de blocos de tumor fixados; a amplificação do gene HER2 deve ser detetada em blocos de tumor fixados utilizando a hibridação *in situ*, usando quer SISH ou FISH.

O sistema de classificação recomendado para avaliar o padrão de coloração da IHQ é como indicado na Tabela 3:

Tabela 3 Sistema de classificação recomendado para avaliar o padrão de coloração por IHQ no cancro gástrico

| **Classificação** | **Peça operatória - padrão de coloração** | **Biópsia - padrão de coloração** | **Avaliação da sobre-expressão HER2** |
|---|---|---|---|
| 0 | Sem reatividade ou reatividade da membrana em < 10 % das células tumorais | Sem reatividade ou sem reatividade da membrana em qualquer célula tumoral | Negativo |
| 1+ | Reatividade ligeira/quase impercetível da membrana em ≥ 10 % das células tumorais; as células são reativas apenas em parte da sua membrana | Agregado de células tumorais com reatividade ligeira/quase impercetível da membrana, independentemente da percentagem das células tumorais coradas | Negativo |
| 2+ | Reatividade fraca a moderada da membrana, completa, basolateral ou lateral, em ≥ 10 % das células tumorais | Agregado de células tumorais com reatividade fraca a moderada da membrana, completa, basolateral ou lateral, independentemente da percentagem das células tumorais coradas | Equívoco |
| 3+ | Reatividade forte da membrana, completa, basolateral ou lateral, em ≥ 10 % das células tumorais | Agregado de células tumorais com reatividade forte da membrana, completa, basolateral ou lateral, independentemente da percentagem das células tumorais coradas | Positivo |

De um modo geral, o SISH ou FISH são considerados positivos se a razão entre o número de cópias do gene HER2 por célula tumoral e o número de cópias do cromossoma 17 for superior ou igual a 2.

Eficácia clínica e segurança

*Cancro da mama metastizado*

Herceptin tem sido utilizado em ensaios clínicos em monoterapia nos doentes com cancro da mama metastizado, cujos tumores apresentam sobre-expressão do HER2 e que apresentaram falência a um ou a mais regimes de quimioterapia no tratamento da doença metastizada (apenas Herceptin).

Herceptin tem sido também utilizado em associação com paclitaxel ou docetaxel no tratamento de doentes não submetidos anteriormente a quimioterapia para a doença metastizada. Os doentes que tinham anteriormente sido tratados com regimes de quimioterapia adjuvante com antraciclinas, foram tratados com paclitaxel (175 mg/m$^2$ em perfusão durante 3 horas) com ou sem Herceptin. No ensaio principal do docetaxel (100 mg/m$^2$ em perfusão durante 1 hora), com ou sem Herceptin, 60 % dos doentes tinham sido submetidos a quimioterapia adjuvante com antraciclinas. Os doentes foram tratados com Herceptin até progressão da doença.

Não foi estudada a eficácia de Herceptin em associação com paclitaxel em doentes que não foram tratados previamente com antraciclinas em contexto adjuvante. No entanto, Herceptin mais docetaxel foi eficaz em doentes que foram ou não tratados previamente com antraciclinas em contexto adjuvante.

O método para determinação da sobre-expressão do HER2 utilizado para determinar a elegibilidade dos doentes incluídos nos ensaios clínicos principais de Herceptin em monoterapia e de Herceptin mais paclitaxel, implicou a marcação imunohistoquímica para HER2 do material fixado de tumores mamários, utilizando anticorpos monoclonais murinos CB11 e 4D5. Estes tecidos foram fixados em formalina ou agente fixador de Bouin. Este método de investigação do ensaio clínico, realizado num laboratório central, utilizou uma escala de 0 a 3+. Os doentes classificados com colorações 2+ ou 3+ foram incluídos, enquanto que os que apresentavam colorações 0 ou 1+ foram excluídos. Mais de 70 % dos doentes recrutados apresentavam sobre-expressão 3+. Os dados sugerem que os efeitos benéficos foram maiores nos doentes com níveis superiores de sobre-expressão do HER2 (3+).

O principal método de ensaio utilizado para determinar a positividade HER2, no ensaio principal do docetaxel, com ou sem Herceptin, foi a imunohistoquímica. Uma minoria de doentes foi submetida a testes de hibridação *in situ* de fluorescência (FISH). Neste ensaio, 87 % dos doentes recrutados apresentava doença IHQ3+, e 95 % apresentava doença IHQ3+ e/ou FISH-positiva.

*Posologia semanal no cancro da mama metastizado*
Os resultados de eficácia provenientes dos estudos de monoterapia e terapêutica combinada estão resumidos na Tabela 4:

Tabela 4 Resultados de eficácia provenientes dos estudos de monoterapia e terapêutica combinada

| **Parâmetro** | **Monoterapia** | **Terapêutica combinada** | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Herceptin[1]**<br><br>**N = 172** | **Herceptin mais paclitaxel[2]**<br>**N = 68** | **Paclitaxel[2]**<br><br>**N = 77** | **Herceptin mais docetaxel[3]**<br>**N = 92** | **Docetaxel[3]**<br><br>**N = 94** |
| **Taxa de resposta (IC 95 %)** | 18 %<br>(13 – 25) | 49 %<br>(36 – 61) | 17 %<br>(9 – 27) | 61 %<br>(50 – 71) | 34 %<br>(25 – 45) |
| **Duração mediana da resposta (meses) (IC 95 %)** | 9,1<br>(5,6 – 10,3) | 8,3<br>(7,3 – 8,8) | 4,6<br>(3,7 – 7,4) | 11,7<br>(9,3 – 15,0) | 5,7<br>(4,6 – 7,6) |
| **TTP mediana (meses) (IC 95 %)** | 3,2<br>(2,6 – 3,5) | 7,1<br>(6,2 – 12,0) | 3,0<br>(2,0 – 4,4) | 11,7<br>(9,2 – 13,5) | 6,1<br>(5,4 – 7,2) |
| **Sobrevivência mediana (meses) (IC 95 %)** | 16,4<br>(12,3 – ne) | 24,8<br>(18,6 – 33,7) | 17,9<br>(11,2 – 23,8) | 31,2<br>(27,3 – 40,8) | 22,74<br>(19,1 – 30,8) |

TTP= "time to progression" (tempo decorrido até progressão da doença); "ne"= indica que não pode ser estimado ou que não foi ainda obtido.
1. Estudo H0649g: subgrupo de doentes IHQ3+
2. Estudo H0648g: subgrupo de doentes IHQ3+
3. Estudo M77001: Análise global (*intent-to-treat*), resultados a 24 meses

*Tratamento com Herceptin e anastrozol em associação*
Herceptin foi estudado em associação com anastrozol no tratamento de primeira linha de doentes pós-menopáusicas com cancro da mama metastizado HER2 positivo, com expressão de recetores hormonais (i.e. recetores do estrogénio (RE) e/ou recetores da progesterona (RP)). No grupo do Herceptin com anastrozol, a sobrevivência livre de progressão duplicou, quando comparada com o anastrozol (4,8 meses *versus* 2,4 meses). Relativamente aos outros parâmetros, com a associação obtiveram: resposta global (16,5 % *versus* 6,7 %); taxa de benefício clínico (42,7 % *versus* 27,9 %); tempo até progressão (4,8 meses *versus* 2,4 meses). No que diz respeito ao tempo até resposta e duração da resposta, não foram registadas diferenças entre os grupos. Nos doentes do grupo da associação, a sobrevivência global mediana foi aumentada em 4,6 meses. A diferença não foi estatisticamente significativa; no entanto, mais de metade dos doentes do grupo de anastrozol (em monoterapia), mudaram para um regime contendo Herceptin, após progressão da doença.

*Posologia de 3 em 3 semanas no cancro da mama metastizado*
Os resultados de eficácia provenientes dos estudos não comparativos de monoterapia e terapêutica combinada estão resumidos na Tabela 5:

Tabela 5 Resultados de eficácia provenientes dos estudos não comparativos de monoterapia e terapêutica combinada

| **Parâmetro** | **Monoterapia** | | **Terapêutica combinada** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Herceptin[1]**<br><br>**N = 105** | **Herceptin[2]**<br><br>**N = 72** | **Herceptin mais paclitaxel[3]**<br>**N = 32** | **Herceptin mais docetaxel[4]**<br>**N = 110** |
| **Taxa de resposta (IC 95 %)** | 24%<br>(15 – 35) | 27%<br>(14 – 43) | 59%<br>(41 – 76) | 73%<br>(63 – 81) |
| **Duração mediana da resposta (meses) (intervalo)** | 10,1<br>(2,8 – 35,6) | 7,9<br>(2,1 – 18,8) | 10,5<br>(1,8 – 21) | 13,4<br>(2,1 – 55,1) |
| **TTP mediana (meses) (IC 95 %)** | 3,4<br>(2,8 – 4,1) | 7,7<br>(4,2 – 8,3) | 12,2<br>(6,2 – ne) | 13,6<br>(11 – 16) |
| **Sobrevivência mediana (meses) (IC 95 %)** | ne | ne | ne | 47,3<br>(32 – ne) |

TTP= "time to progression" (tempo decorrido até progressão da doença); "ne" indica que não pode ser estimado ou que não foi ainda obtido.
1. Estudo WO16229: dose de carga de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg no regime de 3 em 3 semanas
2. Estudo MO16982: dose de carga de 6 mg/kg semanal x 3; seguida de 6 mg/kg no regime de 3 em 3 semanas
3. Estudo BO15935
4. Estudo MO16419

*Locais de progressão*
A frequência de progressão hepática foi significativamente reduzida em doentes tratados com a associação Herceptin e paclitaxel, em comparação com paclitaxel em monoterapia (21,8% *versus* 45,7%; p=0,004). Mais doentes tratados com Herceptin e paclitaxel tiveram progressão no sistema nervoso central, do que os tratados com paclitaxel em monoterapia (12,6% *versus* 6,5%; p=0,377).

*Cancro da mama em estadios precoces (contexto adjuvante)*

O cancro da mama em estadios precoces é definido como um carcinoma da mama primário invasivo, não metastizado.
No contexto de tratamento adjuvante, o Herceptin foi investigado em 4 ensaios de grande dimensão, multicêntricos e aleatorizados:
- O estudo BO16348 foi desenhado para comparar um e dois anos de tratamento com Herceptin administrado de 3 em 3 semanas *versus* observação em doentes com cancro da mama HER2 positivo em estadios precoces, na sequência de cirurgia, quimioterapia estabelecida e radioterapia (se aplicável). Além disso, foi feita a comparação do tratamento de Herceptin de dois anos *versus* tratamento com Herceptin de 1 ano. Aos doentes recrutados para receberem Herceptin foi-lhes administrado uma dose de carga inicial de 8 mg/kg, seguido de 6 mg/kg de 3 em 3 semanas durante um ou dois anos.
- Os estudos NSABP B-31 e NCCTG N9831, que abrangem a análise conjunta, foram desenhados para investigar a utilidade clínica da associação do tratamento com Herceptin e paclitaxel, no seguimento de quimioterapia com AC; adicionalmente, o estudo NCCTG N9831 também investigou a adição sequencial de Herceptin a quimioterapia com AC→P, após cirurgia em doentes com cancro da mama HER2 positivo em estadios precoces.

- O estudo BCIRG 006 foi desenhado para investigar a associação do tratamento com Herceptin e docetaxel no seguimento de quimioterapia com AC, ou a associação com docetaxel e carboplatina, após cirurgia em doentes com cancro da mama HER2 positivo em estadios precoces.

No ensaio HERA, o cancro da mama em estadios precoces foi limitado a adenocarcinoma da mama primário operável, invasivo, com gânglios axilares positivos ou gânglios axilares negativos se os tumores tivessem pelo menos 1 cm de diâmetro.

Na análise conjunta dos estudos NSABP B-31 e NCCTG N9831, o cancro da mama em estadios precoces foi limitado a mulheres com cancro da mama operável em risco elevado, definido como HER2 positivo e gânglios linfáticos axilares positivos, ou como HER2 positivo e gânglios linfáticos negativos com características de risco elevado (dimensão do tumor > 1 cm e RE negativos ou dimensão do tumor > 2 cm independentemente da classificação hormonal).

No estudo BCIRG 006, o cancro da mama em estadios precoces HER2 positivo foi definido como gânglios linfáticos positivos, ou doentes com gânglios negativos em risco elevado sem envolvimento de gânglios linfáticos (pN0) e, pelo menos, um dos seguintes fatores: dimensão do tumor superior a 2 cm, recetores de estrogénio ou recetores de progesterona negativos, grau histológico e/ou nuclear 2-3 ou idade < 35 anos).

Os resultados de eficácia do ensaio BO16348, após um seguimento mediano de 12 meses* e de 8 anos**, encontram-se resumidos na Tabela 6:

Tabela 6 Resultados de eficácia do estudo BO16348

| | Seguimento mediano 12 meses* | | Seguimento mediano 8 anos** | |
|---|---|---|---|---|
| Parâmetro | Observação N = 1693 | Herceptin 1 Ano N = 1693 | Observação N = 1697*** | Herceptin 1 Ano N = 1702*** |
| Sobrevivência livre de doença | | | | |
| - No. doentes com acontecimento | 219 (12,9 %) | 127 (7,5 %) | 570 (33,6 %) | 471 (27,7 %) |
| - No. doentes sem acontecimento | 1474 (87,1 %) | 1566 (92,5 %) | 1127 (66,4 %) | 1231 (72,3 %) |
| Valor de P *versus* Observação | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Probabilidade de risco *versus* Observação | 0,54 | | 0,76 | |
| Sobrevivência livre de recorrência | | | | |
| - No. doentes com acontecimento | 208 (12,3 %) | 113 (6,7 %) | 506 (29,8 %) | 399 (23,4 %) |
| - No. doentes sem acontecimento | 1485 (87,7 %) | 1580 (93,3 %) | 1191 (70,2 %) | 1303 (76,6 %) |
| Valor de P *versus* Observação | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Probabilidade de risco *versus* Observação | 0,51 | | 0,73 | |
| Sobrevivência livre de metastização à distância | | | | |
| - No. doentes com acontecimento | 184 (10,9 %) | 99 (5,8 %) | 488 (28,8 %) | 399 (23,4 %) |
| - No. doentes sem acontecimento | 1508 (89,1 %) | 1594 (94,6 %) | 1209 (71,2 %) | 1303 (76,6 %) |
| Valor de P *versus* Observação | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Probabilidade de risco *versus* Observação | 0,50 | | 0,76 | |
| Sobrevivência global (morte) | | | | |
| - No. doentes com acontecimento | 40 (2,4 %) | 31 (1,8%) | 350 (20,6 %) | 278 (16,3 %) |
| - No. doentes sem acontecimento | 1653 (97,6 %) | 1662 (98,2 %) | 1347 (79,4 %) | 1424 (83,7 %) |
| Valor de P *versus* Observação | 0,24 | | 0,0005 | |
| Probabilidade de risco *versus* Observação | 0,75 | | 0,76 | |

*Objetivo coprimário de 1 ano de sobrevivência livre de doença *versus* observação atingiu o limite estatístico pré-definido
**Análise final (incluindo o tratamento com Herceptin (*crossover*) de 52% dos doentes do grupo de observação)
***Existe uma discrepância no tamanho geral da amostra devido a um pequeno número de doentes ter sido aleatorizado após a data de corte, para a análise do seguimento mediano de 12 meses

Os resultados de eficácia da análise de eficácia interina ultrapassaram o limite estatístico pré-definido no protocolo na comparação de 1 ano de Herceptin *versus* observação. Após um seguimento mediano de 12 meses, a probabilidade de risco (HR) para a sobrevivência livre de doença foi de 0,54 (95 % IC 0,44; 0,67), que se traduz num benefício absoluto, em termos de taxa de sobrevivência livre de doença a 2 anos, de 7,6 pontos percentuais (85,8 % *versus* 78,2 %) a favor do grupo com Herceptin.

Foi realizada uma análise final após o seguimento mediano de 8 anos, que demonstrou que 1 ano de terapêutica com Herceptin está associado a uma redução do risco de 24 % quando comparado com a observação apenas (HR = 0,76, 95 % IC 0,67; 0,86). Isto traduz-se num benefício absoluto em termos de taxa de sobrevivência livre de doença a 8 anos de 6,4 pontos percentuais a favor de 1 ano de terapêutica com Herceptin.

Nesta análise final, a extensão da terapêutica com Herceptin para uma duração de dois anos não demonstrou um benefício adicional em relação à terapêutica de 1 ano [probabilidade de risco para a sobrevivência livre de doença na população de intenção de tratar de 2 anos *versus* 1 ano = 0,99 (95 %

IC: 0,87; 1,13), valor de P = 0,90 e probabilidade de risco para a sobrevivência global = 0,98 (0,83; 1,15), valor de P = 0,78]. A taxa da disfunção cardíaca assimtomática sofreu um aumento no grupo da terapêutica de dois anos (8,1 % *versus* 4,6 % no grupo da terapêutica de um ano). Um maior número de doentes experimentou pelo menos um acontecimento adverso de grau 3 ou 4 no grupo da terapêutica de dois anos (20,4 %) quando comparado com o grupo da terapêutica de um ano (16,3 %).

Nos estudos NSABP B-31 e NCCTG N9831, Herceptin foi administrado em associação com paclitaxel, no seguimento de quimioterapia com AC.

A doxorrubicina e a ciclofosfamida foram administradas concomitantemente do seguinte modo:

- injeção intravenosa de doxorrubicina, 60 mg/m$^2$, administrada a cada 3 semanas durante 4 ciclos.

- ciclofosfamida intravenosa, 600 mg/m$^2$ durante 30 minutos, administrada a cada 3 semanas durante 4 ciclos.

O paclitaxel, em associação com Herceptin, foi administrado do seguinte modo:

- paclitaxel intravenoso - 80 mg/m$^2$ como perfusão intravenosa contínua, administrado semanalmente durante 12 semanas

ou

- paclitaxel intravenoso - 175 mg/m$^2$ como perfusão intravenosa contínua, administrado a cada 3 semanas durante 4 ciclos (dia 1 de cada ciclo)

Os resultados de eficácia da análise conjunta dos ensaios NSABP B-31 e NCCTG N9831 aquando da análise definitiva da sobrevivência livre de doença* encontram-se resumidos na Tabela 7. A duração mediana do seguimento foi de 1,8 anos para os doentes no braço AC→P e 2,0 anos para os doentes no braço AC→PH.

Tabela 7 Sumário dos resultados de eficácia da análise conjunta dos ensaios NSABP B-31 e NCCTG N983 aquando da análise definitiva da sobrevivência livre de doença*

| Parâmetro | AC→P (n = 1679) | AC→PH (n = 1672) | Probabilidade de risco *vs.* AC→P (IC 95 %) valor de p |
|---|---|---|---|
| Sobrevivência livre de doença<br>Nº doentes com acontecimento (%) | 261 (15,5) | 133 (8,0) | 0,48 (0,39; 0,59)<br>p < 0,0001 |
| Recorrência à distância<br>Nº doentes com acontecimento | 193 (11,5) | 96 (5,7) | 0,47 (0,37; 0,60)<br>p < 0,0001 |
| Morte (acontecimento sobrevivência global)<br>Nº doentes com acontecimento | 92 (5,5) | 62 (3,7) | 0.67 (0,48; 0,92)<br>p = 0,014** |

A: doxorrubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; H: trastuzumab
* Duração mediana de seguimento de 1,8 anos para os doentes no braço AC→P e de 2,0 anos para os doentes no braço AC→PH
** Valor de p para a sobrevivência global não atingiu o limite estatístico pré-definido para a comparação de AC→PH *vs.* AC→P

Para o objetivo principal, sobrevivência livre de doença, a adição de Herceptin a quimioterapia com paclitaxel originou uma redução de 52 % no risco de recorrência da doença. A probabilidade de risco traduz-se num benefício absoluto, em termos de taxa de sobrevivência livre de doença a 3 anos, de 11,8 pontos percentuais (87,2 % *versus* 75,4 %), a favor do braço AC→PH (Herceptin).
No momento da atualização de segurança após um seguimento mediano de 3,5-3,8 anos, uma análise

da sobrevivência livre de doença reconfirma a magnitude do benefício demonstrado na análise definitiva da sobrevivência livre de doença. Apesar do *crossover* para Herceptin no braço controlo, a adição de Herceptin a quimioterapia com paclitaxel resultou numa diminuição de 52 % do risco de recorrência de doença. A adição de Herceptin a quimioterapia com paclitaxel também resultou numa diminuição de 37 % do risco de morte.

A análise final pré-definida da sobrevivência global da análise conjunta dos ensaios NSABP B-31 e NCCTG N9831foi realizada quando ocorreram 707 mortes (seguimento mediano de 8,3 anos no grupo AC→P H). O tratamento com AC→PH resultou na melhoria estatisticamente significativa da sobrevivência global comparativamente a AC→P (HR estratificado = 0,64; IC 95% [0,55, 0,74]; valor de p log –rank < 0,0001). Aos 8 anos, a taxa de sobrevivência foi estimada em 86,9% para o braço AC→PH e em 79,4% no braço AC→P, um benefício absoluto de 7,4% (IC 95% 4,9%, 10,0%).

Os resultados finais de sobrevivência global da análise conjunta dos ensaios NSABP B-31 e NCCTG N9831 estão resumidos na Tabela 8 abaixo:

Tabela 8 Análise final da sobrevivência global da análise conjunta dos ensaios NSABP B-31 e NCCTG N9831

| Parâmetro | AC→P (N=2032) | AC→PH (N=2031) | Valor de p *versus* AC→P | Probabilidade de risco *versus* AC→P (95% CI) |
|---|---|---|---|---|
| Morte (evento OS):<br>Nº de doentes com o evento (%) | 418 (20,6%) | 289 (14,2%) | < 0,0001 | 0,64<br>(0,55, 0,74) |

A: doxorrubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; H: trastuzumab

Foi também realizada a análise da sobrevivência livre de doença na análise final da sobrevivência global da análise conjunta dos ensaios NSABP B-31 e NCCTG N9831. Os resultados atualizados da análise da sobrevivência livre de doença (HR estratificado = 0,61; IC 95% [0,54, 0,69]) demonstraram um benefício da sobrevivência livre de doença semelhante ao da análise primária definitiva, apesar do *crossover* para Herceptin de 24,8% dos doentes do braço AC→P. Aos 8 anos, a taxa de sobrevivência livre de doença foi estimada em 77,2% (IC 95%: 75,4, 79,1) para o braço AC→PH, um benefício absoluto de 11,8% comparativamente ao braço AC→P.

No estudo BCIRG 006, o Herceptin foi administrado em combinação com docetaxel no seguimento de quimioterapia com AC (AC→DH), ou em combinação com docetaxel e carboplatina (DCarbH).

O docetaxel foi administrado do seguinte modo:
- docetaxel intravenoso - 100 mg/m$^2$ como perfusão intravenosa durante 1 hora, administrada de 3 em 3 semanas durante 4 ciclos (dia 2 do primeiro ciclo de docetaxel, e depois dia 1 de cada ciclo subsequente)

ou
- docetaxel intravenoso - 75 mg/m$^2$ como perfusão intravenosa durante 1 hora, administrada de 3 em 3 semanas durante 6 ciclos (dia 2 do ciclo 1, e depois dia 1 de cada ciclo)

que foi seguido por:
- carboplatina - com um objetivo de AUC = 6 mg/ml/min, administrada por perfusão intravenosa, durante 30-60 minutos, repetida a cada 3 semanas durante um total de 6 ciclos.

Herceptin foi administrado semanalmente com quimioterapia, e depois de 3 em 3 semanas durante um total de 52 semanas.

Os resultados de eficácia do BCIRG 006 estão resumidos nas Tabelas 9 e 10. A duração mediana do seguimento foi de 2,9 anos para o braço AC→D e 3,0 anos para cada um dos braços AC→DH e DCarbH.

Tabela 9 Síntese da análise de eficácia BCIRG 006 AC→D *versus* AC→DH

| Parâmetro | AC→D (n = 1073) | AC→DH (n = 1074) | Probabilidade de risco *vs.* AC→D (IC 95 %) valor de p |
|---|---|---|---|
| Sobrevivência livre de doença Nº doentes com acontecimento | 195 | 134 | 0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001 |
| Recorrência à distância Nº doentes com acontecimento | 144 | 95 | 0,59 (0,46; 0,77) p < 0,0001 |
| Morte (acontecimento sobrevivência global) Nº doentes com acontecimento | 80 | 49 | 0,58 (0,40; 0,83) p = 0,0024 |

AC→D = doxorrubicina mais ciclofosfamida, seguido de docetaxel; AC→DH = doxorrubicina mais ciclofosfamida, seguido de docetaxel mais trastuzumab; IC = intervalo de confiança

Tabela 10 Síntese da análise de eficácia BCIRG 006 AC→D *versus* DCarbH

| Parâmetro | AC→D (n = 1073) | DCarbH (n = 1074) | Probabilidade de risco *vs.* AC→D (IC 95 %) valor de p |
|---|---|---|---|
| Sobrevivência livre de doença Nº doentes com acontecimento | 195 | 145 | 0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003 |
| Recorrência à distância Nº doentes com acontecimento | 144 | 103 | 0,65 (0,50; 0,84) p = 0,0008 |
| Morte (acontecimento sobrevivência global) Nº doentes com acontecimento | 80 | 56 | 0,66 (0,47; 0,93) p = 0,0182 |

AC→D = doxorrubicina mais ciclofosfamida, seguido de docetaxel; DCarbH = docetaxel, carboplatina e trastuzumab; IC = intervalo de confiança

No estudo BCIRG 006, para o objetivo principal, sobrevivência livre de doença, a probabilidade de risco traduz-se num benefício absoluto, em termos de taxa de sobrevivência livre de doença a 3 anos, estimado em 5,8 pontos percentuais (86,7 % *versus* 80,9 %) a favor do braço AC→DH (Herceptin) e 4,6 pontos percentuais (85,5 % *versus* 80,9 %) a favor do braço DCarbH (Herceptin), em comparação com AC→D.

No estudo BCIRG 006, 213/1075 doentes no braço DCarbH (TCH), 221/1074 doentes no braço AC® DH (AC® TH), e 217/1073 no braço AC→D (AC® T) apresentavam um Índice de Desempenho de Karnofsky (*performance status*) ≤90 (quer 80 ou 90). Não se identificou benefício de sobrevivência livre de doença neste sub-grupo de doentes (probabilidade de risco = 1,16; 95 % IC [0,73; 1,83] para DCarbH (TCH) *versus* AC® D (AC® T); probabilidade de risco 0,97; 95 % IC [0,60; 1,55] para AC® DH (AC® TH) *versus* AC® D).

Adicionalmente foi realizada uma análise exploratória *post-hoc* dos conjuntos de dados da análise conjunta dos estudos clínicos NSABP B-31/NCCTG N9831 e BCIRG006, combinando os acontecimentos sobrevivência livre de doença (DFS) e os acontecimentos cardíacos sintomáticos, resumida na Tabela 11:

Tabela 11 Resultados da análise exploratória *post-hoc* da análise conjunta dos estudos clínicos NSABP B-31/NCCTG N9831* e BCIRG006, combinando os acontecimentos sobrevivência livre de doença e os acontecimentos cardíacos sintomáticos

| | AC® PH (*vs.* AC® P) (NSABP B-31 e NCCTG N9831)* | AC® DH (*vs.* AC® D) (BCIRG 006) | DCarbH (*vs.* AC® D) (BCIRG 006) |
|---|---|---|---|
| Análise primária de eficácia<br>Probabilidade de risco de DFS<br>(IC 95 %)<br>valor de p | 0,48<br>(0,39; 0,59)<br>p < 0,0001 | 0,61<br>(0,49; 0,77)<br>p < 0,0001 | 0,67<br>(0,54; 0,83)<br>p = 0,0003 |
| Análise de eficácia no seguimento a longo prazo**<br>Probabilidade de risco de DFS<br>(IC 95 %)<br>Valor de p | 0,61<br>(0,54, 0,69)<br>p < 0,0001 | 0,72<br>(0,61, 0,85)<br>p < 0,0001 | 0,77<br>(0,65, 0,90)<br>p= 0,0011 |
| Análise exploratória *post-hoc* com DFS e acontecimentos cardíacos sintomáticos<br>Seguimento a longo-prazo**<br>Probabilidade de risco<br>(IC 95 %) | 0,67<br>(0,60; 0,75) | 0,77<br>(0,66; 0,90) | 0,77<br>(0,66; 0,90) |

A: doxorrubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; D: docetaxel; Carb: carboplatina; H: trastuzumab
IC = intervalo de confiança
* A quando da análise definitiva da sobrevivência livre de doença. A duração mediana do seguimento foi de 1,8 anos no braço AC→P e de 2,0 anos no braço AC→PH
** A duração mediana de seguimento a longo prazo para a Análise Conjunta dos estudos clínicos foi de 8,3 anos (intervalo: 0,1 a 12,1) para o braço AC→PH e 7,9 anos (intervalo: 0,0 a 12,2) para o braço AC→P; A duração mediana de seguimento a longo prazo para o estudo BCIRG 006 foi de 10,3 anos para o braço AC→D (intervalo: 0,0 a 12,6) e braço DCarbH (intervalo: 0,0 a 13,1) e foi de 10,4 anos (intervalo: 0,0 a 12,7) no braço AC→DH.

*Cancro da mama em estadios precoces (contexto neo-adjuvante/adjuvante)*

Até ao momento, não estão disponíveis resultados que comparem a eficácia de Herceptin administrado com quimioterapia em contexto adjuvante com a obtida em contexto neo-adjuvante/adjuvante.

Em contexto de tratamento neo-adjuvante/adjuvante, o estudo MO16432, um ensaio multicêntrico aleatorizado, foi desenhado para investigar a eficácia clínica da administração concomitante de Herceptin com quimioterapia neo-adjuvante incluindo uma antraciclina e um taxano, seguido de Herceptin adjuvante, até 1 ano de duração total de tratamento. Foram recrutados doentes com cancro da mama localmente avançado recém-diagnosticados (estadio III) ou com cancro da mama em estadios precoces inflamatório. Os doentes com tumores HER2+ foram aleatorizados para receber quimioterapia neo-adjuvante concomitantemente com Herceptin neo-adjuvante/adjuvante, ou apenas quimioterapia neo-adjuvante.

No estudo MO16432, Herceptin (8 mg/kg dose de carga, seguido de 6 mg/kg de manutenção, cada 3 semanas) foi administrado concomitantemente com 10 ciclos de quimioterapia neo-adjuvante

do seguinte modo:

- Doxorrubicina 60 mg/m$^2$ e paclitaxel 150 mg/m$^2$, administrado de 3 em 3 semanas durante 3 ciclos

seguido de

- Paclitaxel 175 mg/m$^2$ administrado de 3 em 3 semanas durante 4 ciclos,

seguido de

- CMF no dia 1 e 8, a cada 4 semanas durante 3 ciclos

seguido após a cirurgia de

- ciclos adicionais de Herceptin adjuvante (para completar 1 ano de tratamento)

A Tabela 12 resume os resultados de eficácia do estudo MO16432. No grupo Herceptin a duração do seguimento mediano foi de 3,8 anos.

Tabela 12 Resultados de eficácia do estudo MO16432

| Parâmetro | Quimioterapia + Herceptin (n = 115) | Apenas quimioterapia (n = 116) | |
|---|---|---|---|
| Sobrevivência livre de acontecimento<br><br>Nº de doentes com acontecimento | 46 | 59 | Probabilidade de risco (95 % IC)<br>0,65 (0,44; 0,96)<br>p = 0,0275 |
| Total resposta patológica completa* (95 % IC) | 40 %<br>(31,0; 49,6) | 20,7 %<br>(13,7; 29,2) | p = 0,0014 |
| Sobrevivência global<br><br>Nº de doentes com acontecimento | 22 | 33 | Probabilidade de risco (95 % IC)<br>0,59 (0,35; 1,02)<br>p = 0,0555 |

*definido como qualquer ausência de cancro invasivo tanto na mama como nos gânglios axilares

Um benefício absoluto de 13 pontos percentuais, a favor do grupo Herceptin, foi estimado em termos de taxa de sobrevivência livre de acontecimento a 3 anos (65% *versus* 52%).

*Cancro gástrico metastizado*

Herceptin foi estudado no ensaio ToGA (BO18255), aberto, de fase III, aleatorizado, em associação com quimioterapia, *versus* quimioterapia apenas.

A quimioterapia foi administrada do seguinte modo:

- capecitabina - 1000 mg/m$^2$ por via oral, duas vezes por dia durante 14 dias, de 3 em 3 semanas, durante 6 ciclos (da noite do dia 1 até à manhã do dia 15 de cada ciclo)

ou

- 5-fluorouracilo endovenoso - 800 mg/m$^2$/dia em perfusão intravenosa contínua durante 5 dias, administrada de 3 em 3 semanas durante 6 ciclos (dias 1 a 5 de cada ciclo)

Cada um do qual foi administrado com:

- cisplatina – 80 mg/m$^2$ de 3 em 3 semanas durante 6 ciclos, no dia 1 de cada ciclo.

A Tabela 13 resume os resultados de eficácia do estudo BO18225:

Tabela 13 Resultados de eficácia do estudo BO18225

| Parâmetro | FP<br>N = 290 | FP+H<br>N = 294 | HR (IC de 95%) | valor de p |
|---|---|---|---|---|
| Sobrevivência global,<br>Mediana (meses) | 11,1 | 13,8 | 0,74 (0,60-0,91) | 0,0046 |
| Sobrevivência livre de progressão,<br>Mediana (meses) | 5,5 | 6,7 | 0,71 (0,59-0,85) | 0,0002 |
| Tempo até à progressão da doença,<br>Mediana (meses) | 5,6 | 7,1 | 0,70 (0,58-0,85) | 0,0003 |
| Taxa de resposta global,<br>% | 34,5 % | 47,3 % | 1,70[a] (1,22, 2,38) | 0,0017 |
| Duração da resposta,<br>Mediana (meses) | 4,8 | 6,9 | 0,54 (0,40-0,73) | < 0,0001 |

FP+H: Fluoropirimidina/cisplatina + Herceptin
FP: Fluoropirimidina/cisplatina
[a] Razão de probabilidade (*odds ratio*)

Foram recrutados para o ensaio doentes com tumores HER-2 positivos sem indicação cirúrgica, que não tenham sido tratados anteriormente para o adenocarcinoma do estômago ou da junção gastroesofágica localmente avançado ou recorrente e/ou metastizado, sem critérios para tratamento curativo. O objetivo primário foi a sobrevivência global, que foi definida como o tempo desde a data da aleatorização até à data de morte por qualquer causa. Aquando da análise, um total de 349 doentes aleatorizados tinha morrido: 182 doentes (62,8 %) do grupo controlo e 167 doentes (56,8 %) no grupo de tratamento. A maioria das mortes foi devida a acontecimentos relacionados com o cancro subjacente.

Uma análise de sub-grupo *post-hoc* indica que os efeitos positivos do tratamento são limitados aos tumores com níveis mais elevados de proteína HER2 (IHQ 2+/FISH+ ou IHQ 3+). A sobrevivência global mediana do grupo com expressão elevada de HER2 foi de 11,8 meses *versus* 16 meses, razão de risco (HR) 0,65 (IC de 95 %; 0,51-0,83), e a sobrevivência livre de progressão mediana foi de 5,5 meses *versus* 7,6 meses, HR 0,64 (IC de 95 %; 0,51-0,79), para FP *versus* FP + H, respetivamente. Para a sobrevivência global, o HR foi de 0,75 (IC de 95%; 0,51-1,11) no grupo IHQ 2+/FISH+ e o HR foi de 0,58 (IC de 95%; 0,41-0,81) no grupo IHQ 3+/FISH+.

Numa análise de sub-grupo exploratória realizada no ensaio ToGA (BO18255), não houve benefício aparente na sobrevivência global com a adição de Herceptin a doentes com ECOG PS 2 no início [HR 0,96 (IC de 95%; 0,51-1,79)], doença não mesurável [HR 1,78 (IC de 95%; 0,87-3,66)] e localmente avançada [HR 1,20 (IC de 95%; 0,29-4,97)].

<u>População pediátrica</u>

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Herceptin em todos os sub-grupos da população pediátrica para o cancro da mama e cancro gástrico, (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do trastuzumab foi avaliada numa análise de modelo de farmacocinética populacional utilizando dados agrupados de 1.582 doentes, incluindo doentes com cancro da mama metastizado HER2 positivo (CMm), cancro da mama HER2 positivo em estadios precoces (CMp),

cancro gástrico avançado HER2 positivo (CGa) ou outros tipos de tumor, e voluntários saudáveis, em 18 ensaios de Fase I, II e III a receber Herceptin IV. Um modelo de dois compartimentos com eliminação do compartimento central linear paralela e não-linear, descreveu o perfil de concentração-tempo de trastuzumab. Devido à eliminação não-linear, a depuração total aumentou com a diminuição da concentração.

Consequentemente, não se pode inferir um valor constante para a semi-vida do trastuzumab. O tempo de semi-vida diminui com a diminuição das concentrações dentro de um intervalo posológico (ver Tabela 16). Os doentes com CMm e CMp tiveram semelhantes parâmetros farmacocinéticos (ex. depuração (CL), volume do compartimento central ($V_c$)) e exposições de estado estacionário previstas para a população ($C_{min}$, $C_{max}$ e AUC). A depuração linear foi de 0,136 l/dia para o CMm, 0,112 l/dia para o CMp e 0,176 l/dia para o CGa. Os valores do parâmetro eliminação não-linear foram de 8,81 mg/dia para a taxa de eliminação máxima ($V_{max}$) e de 8,92 mcg/ml para a constante de Michaelis-Menten ($K_m$) nos doentes com CMm, CMp e CGa. O volume do compartimento central foi de 2,62 l para doentes com CMm e CMp e 3,63 l para doentes com CGa. No modelo final de farmacocinética populacional, adicionalmente ao tipo de tumor primário, foram identificadas como estatisticamente significativas, afetando a exposição ao trastuzumab, as co-variáveis peso corporal, aspartato aminotransferase e albumina séricas. No entanto, a magnitude do efeito destas co-variáveis na exposição ao trastuzumab sugere ser pouco provável um efeito clinicamente significativo nas concentrações de trastuzumab.

Os valores da exposição farmacocinética previstos para a população (mediana com percentis 5º - 95º) e os valores dos parâmetros farmacocinéticos (Cmax e Cmin) em concentrações clinicamente relevantes para doentes com CMm, CMp e CGa, tratados com os regimes semanal e de 3 em 3 semanas aprovados são apresentados na Tabela 14 (Ciclo 1), Tabela 15 (estado estacionário) e Tabela 16 (parâmetros farmacocinéticos) abaixo.

Tabela 14 Valores da exposição farmacocinética previstos para a populacão no ciclo 1 (mediana com percentis 5º - 95º) para os regimes de dose de Herceptin IV nos doentes com CMm, CMp e CGa

| Regime | Tipo de tumor primário | N | $C_{min}$ (mcg/ml) | $C_{max}$ (mcg/ml) | $AUC_{0\text{-}21\ dias}$ (mcg.dia/ml) |
|---|---|---|---|---|---|
| 8mg/kg + 6mg/kg q3w | CMm | 805 | 28,7 (2,9 – 46,3) | 182 (134 - 280) | 1376 (728 - 1998) |
| | CMp | 390 | 30,9 (18,7 - 45,5) | 176 (127 - 227) | 1390 (1039 - 1895) |
| | CGa | 274 | 23,1 (6,1 - 50,3) | 132 (84,2 – 225) | 1109 (588 – 1938) |
| 4mg/kg + 2mg/kg qw | CMm | 805 | 37,4 (8,7 - 58,9) | 76,5 (49,4 - 114) | 1073 (597 – 1584) |
| | CMp | 390 | 38,9 (25,3 - 58,8) | 76,0 (54,7 - 104) | 1074 (783 - 1502) |

Tabela 15 Valores da exposição farmacocinética previstos para a populacão no estado estacionário (mediana com percentis 5º - 95º) para os regimes de dose de Herceptin IV nos doentes com CMm, CMp e Cga

| Regime | Tipo de tumor primário | N | $C_{min,ss}$* (mcg/ml) | $C_{max,ss}$** (mcg/ml) | $AUC_{ss0-21\ dias}$ (mcg.dia/ml) | Tempo até estado estacionário*** (Semanas) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 8mg/kg + 6mg/kg q3w | CMm | 805 | 44,2 (1,8 - 85,4) | 179 (123 - 266) | 1736 (618 - 2756) | 12 |
| | CMp | 390 | 53,8 (28,7 - 85,8) | 184 (134 - 247) | 1927 (1332 -2771) | 15 |
| | CGa | 274 | 32,9 (6,1 – 88,9) | 131 (72,5 -251) | 1338 (557 - 2875) | 9 |
| 4mg/kg + 2mg/kg qw | CMm | 805 | 63,1 (11,7 - 107) | 107 (54,2 - 164) | 1710 (581 - 2715) | 12 |
| | CMp | 390 | 72,6 (46 - 109) | 115 (82,6 - 160) | 1893 (1309 -2734) | 14 |

*$C_{min,ss}$ – $C_{min}$ no estado estacionário
**$C_{max,ss}$ = $C_{max}$ no estado estacionário
*** tempo para 90% no estado estacionário

Tabela 16 Valores da exposição farmacocinética previstos para a populacão no estado estacionário para os regimes de dose de Herceptin IV nos doentes com CMm, CMp e CGa

| Regime | Tipo de tumor primário | N | Intervalo de CL total de $C_{max,ss}$ a $C_{min,ss}$ (l/dia) | Intervalo de $t_{1/2}$ de $C_{max,ss}$ a $C_{min,ss}$ (dia) |
|---|---|---|---|---|
| 8mg/kg + 6mg/kg q3w | CMm | 805 | 0,183 - 0,302 | 15,1 - 23,3 |
| | CMp | 390 | 0,158 - 0,253 | 17,5 – 26,6 |
| | CGa | 274 | 0,189 - 0,337 | 12,6 - 20,6 |
| 4mg/kg + 2mg/kg qw | CMm | 805 | 0,213 - 0,259 | 17,2 - 20,4 |
| | CMp | 390 | 0,184 - 0,221 | 19,7 - 23,2 |

*Período de eliminação de Trastuzumab*

O período de eliminação de trastuzumab foi avaliado, utilizando o modelo de farmacocinética populacional, após administração intravenosa semanal ou de 3 em 3 semanas. Os resultados destas simulações indicam que pelo menos 95% dos doentes atingirão concentrações <1 µg/ml (aproximadamente 3% da $C_{min,ss}$ prevista para a população ou cerca de 97% de período de eliminação) aos 7 meses.

*HER2-ECD livre em circulação*

A análise exploratória de co-variáveis com informação em apenas um sub-grupo de doentes sugeriu que doentes com níveis superiores de antigénio livre HER2-ECD tiveram uma depuração não-linear mais rápida ($K_m$ menor) ($p < 0,001$). Houve uma correlação entre o antigénio livre e os níveis de SGOT/AST; parte do impacto do antigénio livre na depuração pode ter sido explicado pelos níveis de SGOT/AST.

Níveis basais de HER2-ECD livre observados em doentes com CGm foram comparáveis aos dos doentes com CMm e CMp e não se observou impacto evidente na *clearance* do trastuzumab.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos com duração até 6 meses, não se observaram indícios de existência de toxicidade aguda ou de toxicidade relacionada com a administração de doses múltiplas, nem se observou toxicidade reprodutiva em estudos de teratogenicidade, de fertilidade da fêmea ou de toxicidade na fase tardia da gestação/passagem através da placenta. Herceptin não é genotóxico. Um estudo da trealose, um dos principais excipientes da formulação, não revelou toxicidade.

Não foram realizados estudos no animal, a longo prazo, para estabelecer o potencial carcinogénico de Herceptin nem para determinar os seus efeitos na fertilidade do macho.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1. Lista dos excipientes

Cloridrato de L-histidina monohidratado
L-histidina
a,a-trealose, di-hidratada
polissorbato 20

### 6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado nem diluído com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

Não diluir com soluções de glucose uma vez que pode ocorrer a agregação das proteínas.

### 6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado
4 anos.

Reconstituição e diluição assética:
Após reconstituição assética com água estéril para preparações injetáveis, foi demonstrada estabilidade química e física da solução reconstituída durante 48 horas a 2 ºC-8 ºC.

Após diluição assética em sacos de cloreto de polivinilo, de polietileno ou de polipropileno, contendo cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) solução injetável, foi demonstrada a estabilidade química e física de Herceptin até 30 dias a 2 ºC - 8 ºC, e 24 horas a temperatura não superior a 30 ºC.

Do ponto de vista microbiológico, a solução reconstituída e a solução para perfusão de Herceptin deverão ser utilizadas imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, as condições e os tempos de conservação anteriores à utilização serão da responsabilidade do utilizador e normalmente não deverão ser superiores a 24 horas a 2 ºC - 8 ºC, exceto se a reconstituição e diluição tiverem ocorrido sob condições asséticas controladas e validadas.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar a solução reconstituída.

Em relação às condições de conservação do medicamento aberto, ver secção 6.3 e 6.6.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

*Frasco para injetáveis com Herceptin:*
Um frasco para injetáveis, de 15 ml, de vidro transparente do tipo I, com tampa de borracha butílica laminada com um filme de fluororesina, contendo 150 mg de trastuzumab.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Herceptin IV é fornecido em frascos para injetáveis para administração única, estéreis, isentos de conservantes e de pirogénios.

Deve utilizar-se uma técnica assética adequada nos procedimentos de reconstituição e diluição. Deve-se ter precaução de forma a garantir a esterilidade das soluções preparadas. Deve-se cumprir uma técnica assética, uma vez que o medicamento não contém conservantes antimicrobianos nem agentes bacteriostáticos.

Preparação, manuseamento e armazenamento asséticos:
Deve ser assegurado o manuseamento assético na preparação da perfusão. A preparação deve ser:
- realizada sob condições asséticas por pessoal treinado, de acordo com as regras de boas práticas, especialmente no que respeita à preparação assética de produtos para administração parentérica.
- preparada numa câmara de fluxo laminar ou numa cabine de segurança biológica, utilizando precauções padronizadas para o manuseamento seguro de agentes intravenosos.
- seguido do armazenamento adequado da solução preparada para perfusão intravenosa, de forma a assegurar a manutenção das condições asséticas.

Cada frasco para injetáveis com Herceptin deve ser reconstituído com 7,2 ml de água estéril para preparações injetáveis (não é fornecida). Deverá ser evitada a utilização de outros solventes para a reconstituição.

Obter-se-á uma solução de 7,4 ml para utilização única contendo aproximadamente 21 mg/ml de trastuzumab com um pH de, aproximadamente, 6,0. Uma sobrecarga de volume de 4 % garante que se possa retirar de cada frasco para injetáveis a dose de 150 mg.

Herceptin deve ser cuidadosamente manipulado durante a reconstituição. Provocar a formação de uma quantidade excessiva de espuma durante a reconstituição ou agitar a solução reconstituída de solução pode dar origem a problemas relativamente à quantidade de Herceptin que pode ser retirada do frasco para injetáveis.

A solução reconstituída não deve ser congelada.

Instruções para a reconstituição assética:
1) Utilizando uma seringa estéril, injetar lentamente 7,2 ml de água estéril para preparações injetáveis no frasco para injetáveis que contém Herceptin liofilizado, dirigindo o jato para o liofilizado.
2) Rodar suavemente o frasco para injetáveis para promover a reconstituição. NÃO AGITE!

Não é invulgar a formação de alguma espuma com a reconstituição. Deixe o frasco para injetáveis em repouso durante aproximadamente 5 minutos. Herceptin reconstituído apresenta-se como uma solução transparente, incolor a amarelo pálido, e deverá apresentar-se essencialmente isenta de partículas visíveis.

Instruções para a diluição assética da solução reconstituída
Determine o volume de solução necessário:

- com base numa dose de carga de 4 mg de trastuzumab/kg de peso corporal ou uma dose subsequente semanal de 2 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

$$\textbf{Volume}\ (\text{ml}) = \frac{\textbf{Peso corporal}\ (\text{kg})\ \text{x}\ \textbf{dose}\ (\textbf{4}\ \text{mg/kg dose de carga ou}\ \textbf{2}\ \text{mg/kg dose de manutenção})}{\textbf{21}\ (\text{mg/ml, concentração da solução reconstituída})}$$

- com base numa dose de carga de 8 mg de trastuzumab/kg de peso corporal ou uma dose subsequente de 3 em 3 semanas de 6 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

$$\textbf{Volume}\ (\text{ml}) = \frac{\textbf{Peso corporal}\ (\text{kg})\ \text{x}\ \textbf{dose}\ (\textbf{8}\ \text{mg/kg dose de carga ou}\ \textbf{6}\ \text{mg/kg dose de manutenção})}{\textbf{21}\ (\text{mg/ml, concentração da solução reconstituída})}$$

Deve retirar a quantidade adequada de solução do frasco para injetáveis e adicioná-la a um saco de perfusão contendo 250 ml de cloreto de sódio a 0,9 %. Não utilize soluções com glucose (ver secção 6.2). O saco deve ser invertido suavemente para misturar a solução, de forma a evitar a formação de espuma.

Antes da administração, os medicamentos para administração parentérica devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas ou alterações de coloração.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Não se observou incompatibilidade entre Herceptin e os sacos de cloreto de polivinil, de polietileno ou de polipropileno.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

## 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/145/001

## 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 28 de agosto de 2000
Data da última renovação: 28 de agosto de 2010

## 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Herceptin 600 mg solução injetável em frasco para injetáveis

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis de 5 ml contém 600 mg de trastuzumab, um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado, produzido através de cultura em suspensão de células de mamífero (ovário de Hamster chinês) e purificado por cromatografia de afinidade e troca iónica, incluindo procedimentos específicos de inativação e remoção viral.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução clara a opalescente, incolor a amarelada.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Cancro da mama

*Cancro da mama metastizado*

Herceptin está indicado no tratamento de doentes com cancro da mama metastizado HER2 positivo:

- como monoterapia, no tratamento de doentes com neoplasia metastizada, previamente submetidos a, pelo menos, dois regimes quimioterápicos para tratamento da neoplasia. A quimioterapia prévia deve incluir pelo menos uma antraciclina e um taxano, a não ser que esse tratamento não seja adequado para o doente. Doentes cujos tumores expressam recetores hormonais, devem ainda não responder à terapêutica hormonal, a não ser que estes tratamentos não sejam adequados para o doente.

- em associação com paclitaxel, no tratamento de doentes com neoplasia metastizada, não submetidos previamente a quimioterapia e para os quais as antraciclinas não sejam adequadas.

- em associação com docetaxel, no tratamento de doentes com neoplasia metastizada, não submetidos previamente a quimioterapia.

- em associação com um inibidor da aromatase, no tratamento de doentes pós-menopáusicas com cancro da mama metastizado com expressão de recetores hormonais, não tratados previamente com trastuzumab.

*Cancro da mama em estadios precoces*

Herceptin está indicado no tratamento de doentes com cancro da mama HER2 positivo em estadios precoces:

- na sequência de cirurgia, quimioterapia (neoadjuvante ou adjuvante) e radioterapia (se aplicável) (ver secção 5.1).

- em associação com paclitaxel ou docetaxel, na sequência de quimioterapia adjuvante com doxorrubicina e ciclofosfamida.

- em associação com quimioterapia adjuvante constituída por docetaxel e carboplatina.

- em associação com quimioterapia neoadjuvante, seguido de terapêutica adjuvante com Herceptin, no cancro da mama localmente avançado (incluindo inflamatório) ou tumores de diâmetro > 2 cm (ver secções 4.4 e 5.1).

Herceptin só deve ser utilizado em doentes com cancro da mama metastizado ou em estadios precoces, cujos tumores apresentem sobre-expressão do HER2 ou amplificação do gene HER2, determinadas por um método exato e validado (ver secções 4.4 e 5.1).

## 4.2 Posologia e modo de administração

A determinação do HER2 é obrigatória antes do início da terapêutica (ver secções 4.4 e 5.1). O tratamento com Herceptin deverá apenas ser iniciado por um médico com experiência na administração de quimioterapia citotóxica (ver secção 4.4), e apenas deverá ser administrado por um profissional de saúde.

É importante verificar a rotulagem do medicamento para garantir que a formulação correta (intravenosa ou subcutânea em dose fixa) está a ser administrada ao doente como prescrita. A formulação subcutânea de Herceptin não se destina a administração intravenosa e deve ser administrada apenas por injeção subcutânea.

No estudo MO22982 foi investigada a mudança do tratamento de Herceptin intravenoso para Herceptin subcutâneo e vice-versa, utilizando um regime de dose de 3 em 3 semanas (ver secção 4.8).

Para prevenir erros de medicação é importante verificar os rótulos do frasco para injetáveis de forma a garantir que o medicamento a ser preparado e administrado é Herceptin (trastuzumab) e não Kadcyla (trastuzumab emtansina).

Posologia

A dose recomendada da formulação subcutânea de Herceptin é de 600 mg, independentemente do peso corporal do doente. Não é necessária dose de carga. Esta dose deve ser administrada por via subcutânea durante 2-5 minutos, de 3 em 3 semanas.

No ensaio principal (BO22227), a formulação subcutânea de Herceptin foi administrada em contexto neoajduvante/adjuvante, a doentes com cancro da mama em estadios precoces. O regime de quimioterapia pré-operatório consistiu em docetaxel (75 mg/m$^2$) seguido de FEC (5-FU, epirrubicina e ciclofosfamida), na dose padrão.

Ver as dosagens da quimioterapia da associação na secção 5.1.

*Duração do tratamento*
Os doentes com cancro da mama metastizado devem ser tratados com Herceptin até à progressão da doença. Os doentes com cancro da mama em estadios precoces devem ser tratados com Herceptin durante 1 ano ou até à recorrência da doença, o que acontecer primeiro; não se recomenda prolongar o tratamento além de um ano no cancro da mama em estadios precoces (ver secção 5.1).

*Redução da dose*
No decurso dos ensaios clínicos não foram feitas reduções da dose de Herceptin. Os doentes podem prosseguir a terapêutica durante os períodos de mielossupressão reversível, induzida pela quimioterapia mas devem ser cuidadosamente monitorizados durante esse período, no que se refere às complicações da neutropenia. Consulte o Resumo das Características do Medicamento (RCM) do

paclitaxel, docetaxel ou do inibidor da aromatase para obter informações sobre a redução da dose ou atraso na sua administração.

Se a percentagem de fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) baixar ≥ 10 pontos em relação ao valor inicial, E para um valor inferior a 50 %, o tratamento deverá ser suspenso e dever-se-á efetuar uma nova avaliação da FEVE no prazo de aproximadamente 3 semanas. Se a FEVE não tiver melhorado, ou se tiver diminuído mais, ou se se desenvolver insuficiência cardíaca congestiva (ICC) sintomática, deve ser fortemente considerada a interrupção de Herceptin, a menos que os benefícios para o doente ultrapassem os riscos. Todos estes doentes deverão ser referenciados para avaliação e seguimento por um cardiologista.

*Omissão de doses*
Se o doente falhar uma dose da formulação subcutânea de Herceptin, recomenda-se administrar a próxima dose de 600 mg (ou seja, a dose omitida) o mais rapidamente possível. O intervalo para administrações consecutivas da formulação subcutânea de Herceptin não deve ser inferior a 3 semanas.

*Populações especiais*
Não foram realizados estudos farmacocinéticos específicos em idosos e em insuficientes renais ou hepáticos. Na análise da farmacocinética populacional, a idade e a insuficiência renal não demonstraram afetar a eliminação do trastuzumab.

*População pediátrica*
Na população pediátrica, não há utilização relevante com o Herceptin.

Modo de administração

A dose de 600 mg deve ser administrada apenas como uma injeção subcutânea durante 2-5 minutos, a cada três semanas. O local da injeção deve ser alternado entre a coxa direita e esquerda. As novas injeções devem ser administradas pelo menos a 2,5 cm de distância de um local anterior e nunca em zonas onde a pele se apresente vermelha, com equimose, com sensibilidade dolorosa ou com tumefação. Durante o decurso do tratamento com a formulação subcutânea de Herceptin, outros medicamentos de administração subcutânea devem ser preferencialmente injetados em locais diferentes. Os doentes devem ser vigiados durante seis horas após a primeira injeção, e durante duas horas após as injeções subsequentes, relativamente a sinais e sintomas de reações relacionadas com a administração (ver secções 4.4 e 4.8).

Para instruções de utilização e manuseamento da formulação subcutânea de Herceptin, ver a secção 6.6.

## 4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade ao trastuzumab, proteínas murinas, hialuronidase ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Dispneia grave em repouso, devido a complicações da neoplasia avançada ou que precisem de terapêutica suplementar com oxigénio.

## 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome de marca e o número de lote do medicamento administrado deve ser claramente registado.

A determinação do HER2 deve ser realizada num laboratório especializado, que assegure uma validação adequada dos procedimentos do teste (ver secção 5.1).

Atualmente não estão disponíveis dados de ensaios clínicos sobre a repetição do tratamento de doentes com exposição anterior ao Herceptin, em contexto adjuvante.

Disfunção cardíaca

*Considerações gerais*

Os doentes tratados com Herceptin têm um risco acrescido de desenvolver ICC (Classe II/IV da *New York Heart Association* [NYHA]) ou disfunção cardíaca assintomática. Estes acontecimentos têm sido observados em doentes em tratamento apenas com Herceptin ou em associação com paclitaxel ou docetaxel, particularmente no seguimento de quimioterapia com antraciclinas (doxorrubicina ou epirrubicina). Estes acontecimentos podem ser moderados a graves e têm sido associados a morte (ver secção 4.8). Adicionalmente, deve-se ter precaução no tratamento de doentes com risco cardíaco aumentado, p. ex., hipertensão, doença documentada da artéria coronária, ICC, FEVE inferior a 55%, idade avançada.

Todos os candidatos a tratamento com Herceptin, mas especialmente aqueles com exposição prévia a antraciclinas e ciclofosfamida, devem ser submetidos a cuidadosa avaliação da função cardíaca antes do início do tratamento, incluindo história clínica e exame físico, eletrocardiograma (ECG), ecocardiograma e/ou angiografia de radionuclidos de primeira passagem (MUGA) ou imagiologia por ressonância magnética. A monitorização pode ajudar a identificar doentes que desenvolvam disfunção cardíaca. As avaliações cardíacas efetuadas antes do início do tratamento devem ser repetidas durante o tratamento, de 3 em 3 meses, e após o fim do tratamento, de 6 em 6 meses, até 24 meses após a última administração de Herceptin. Deve ser efetuada uma cuidadosa avaliação do risco-benefício antes de se decidir efetuar um tratamento com Herceptin.

Com base na análise farmacocinética populacional de todos os dados disponíveis (ver secção 5.2) o trastuzumab pode permanecer em circulação até 7 meses após o fim do tratamento com Herceptin. Os doentes tratados com antraciclinas após o fim da terapêutica com Herceptin podem apresentar um risco aumentado de disfunção cardíaca. Se possível, os médicos devem evitar a terapêutica baseada em antraciclinas até 7 meses após o fim do tratamento com Herceptin. No caso de se utilizarem antraciclinas, a função cardíaca do doente deverá ser cuidadosamente monitorizada.

Deverá ser considerada uma avaliação cardiológica formal nos doentes para os quais existam preocupações cardiovasculares aquando da avaliação inicial. A função cardíaca deverá ser monitorizada em todos os doentes durante o tratamento (p. ex., a cada 12 semanas). A monitorização pode ajudar a identificar doentes que desenvolvam disfunção cardíaca. Os doentes que desenvolvam disfunção cardíaca assintomática podem beneficiar com uma monitorização mais frequente (p. ex., a cada 6-8 semanas). Se os doentes apresentarem uma diminuição progressiva da função ventricular esquerda, mas permanecerem assintomáticos, o médico deve considerar a descontinuação da terapêutica no caso de não se observar benefício clínico da terapêutica com Herceptin.

A segurança da continuação ou do reinício de Herceptin em doentes que apresentem disfunção cardíaca não foi estudada prospectivamente. Se a percentagem de fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) baixar ≥ 10 pontos a partir do valor inicial, E para um valor inferior a 50 %, o tratamento deverá ser suspenso e dever-se-á efetuar uma nova avaliação da FEVE no prazo de aproximadamente 3 semanas. Se a FEVE não tiver melhorado, ou se tiver diminuído mais, ou se se desenvolver ICC sintomática, deve ser fortemente considerada a interrupção de Herceptin, a menos que os benefícios para o doente ultrapassem os riscos. Todos estes doentes deverão ser referenciados para avaliação e seguimento por um cardiologista.

Se se desenvolver insuficiência cardíaca sintomática, durante a terapêutica com Herceptin, esta deverá ser tratada com a medicação habitual para a ICC. A maior parte dos doentes que desenvolveu ICC ou disfunção cardíaca assintomática nos ensaios principais melhorou com o tratamento médico habitual para a ICC, consistindo de um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou antagonista do recetor da angiotensina (ARA) e um beta-bloqueante. A maioria dos doentes com sintomas

cardíacos e evidência de benefício clínico com o tratamento com Herceptin prosseguiu o tratamento sem acontecimentos clínicos cardíacos adicionais.

*Cancro da mama metastizado*

Não se deve administrar Herceptin concomitantemente com antraciclinas, no contexto do cancro da mama metastizado.

Os doentes com cancro da mama metastizado que tenham recebido previamente antraciclinas também apresentam risco de disfunção cardíaca com o tratamento com Herceptin, apesar do risco ser menor do que com a utilização concomitante de Herceptin e antraciclinas.

*Cancro da mama em estadios precoces*

No caso de doentes com cancro da mama em estadios precoces, avaliações cardíacas efetuadas antes do início do tratamento devem ser repetidas durante o tratamento, de 3 em 3 meses, e após o fim do tratamento, de 6 em 6 meses, até 24 meses após a última administração de Herceptin. Nos doentes que receberam quimioterapia contendo antraciclinas, recomenda-se uma monitorização adicional, que deverá ocorrer anualmente até 5 anos depois da última administração de Herceptin, ou mais longa, caso se observe uma diminuição contínua da FEVE.

Os doentes com história de enfarte do miocárdio, angina de peito que careça de medicação, presença ou história de ICC (NYHA Classe II-IV), FEVE inferior a 55%, outras cardiomiopatias, arritmia cardíaca que careça de medicação, doença valvular cardíaca clinicamente significativa, hipertensão mal controlada (se hipertensão controlada por medicação habitual, é elegível) e derrame pericárdico com repercussão hemodinâmica foram excluídos dos ensaios principais de cancro da mama em estadios precoces com Herceptin adjuvante e neoadjuvante e, consequentemente, não se pode recomendar o tratamento nestes doentes.

*Tratamento adjuvante*

Não se deve administrar Herceptin concomitantemente com antraciclinas no tratamento em contexto adjuvante.

Nos doentes com cancro da mama em estadios precoces, foi observado um aumento da incidência de acontecimentos cardíacos sintomáticos e assintomáticos quando Herceptin (formulação intravenosa) foi administrado após quimioterapia contendo antraciclinas, em comparação com a administração com um regime de docetaxel e carboplatina sem antraciclinas, e foi mais marcado quando Herceptin (formulação intravenosa) foi administrado concomitantemente com taxanos, do que quando administrado sequencialmente a taxanos. Independentemente do regime utilizado, a maioria dos acontecimentos cardíacos sintomáticos ocorreram nos primeiros 18 meses. Num dos 3 estudos principais realizado, com um seguimento mediano de 5,5 anos (BCIRG006), foi observado um aumento contínuo da taxa cumulativa de acontecimentos cardíacos sintomáticos ou de acontecimentos de FEVE (até 2,37%) em doentes aos quais foi administrado Herceptin concomitantemente com um taxano após tratamento com antraciclinas, em comparação com aproximadamente 1% nos dois braços comparadores (antraciclinas mais ciclofosfamida seguido de taxano e taxano mais carboplatina e Herceptin).

Os fatores de risco para acontecimentos cardíacos identificados em 4 grandes estudos no contexto adjuvante incluíram a idade avançada (superior a 50 anos), baixa FEVE (inferior a 55%) no início do tratamento, antes de, ou após o início do tratamento com paclitaxel, diminuição na FEVE em 10-15 pontos e utilização anterior ou concomitante de medicamentos anti-hipertensores. Nos doentes que receberam tratamento com Herceptin após a conclusão da quimioterapia adjuvante, o risco de disfunção cardíaca foi associado a uma dose cumulativa maior de antraciclinas administradas antes do início de Herceptin e a um índice de massa corporal (IMC) superior a 25 kg/m$^2$.

*Tratamento neoadjuvante-adjuvante*

Nos doentes com cancro da mama em estadios precoces elegíveis para o tratamento neoadjuvante-adjuvante, Herceptin apenas deve ser administrado concomitantemente com antraciclinas em doentes sem tratamento prévio de quimioterapia e apenas com regimes de doses baixas de antraciclinas, ou seja, doses cumulativas máximas de 180 mg/m$^2$ de doxorrubicina , ou de 360 mg/m$^2$ de epirrubicina.

Se, em contexto neoadjuvante, os doentes foram tratados concomitantemente com um ciclo completo de doses baixas de antraciclinas e Herceptin, não se deve administrar quimioterapia citotóxica adicional após a cirurgia. Noutras situações, a decisão sobre a necessidade de quimioterapia citotóxica adicional é determinada com base em fatores individuais.

Atualmente, a experiência de administração concomitante de trastuzumab com regimes de antraciclinas em doses baixas é limitada a dois ensaios (MO16432 e BO22227).

No ensaio principal MO16432, Herceptin foi administrado concomitantemente com quimioterapia neoadjuvante contendo três ciclos de doxorrubicina (dose cumulativa de 180 mg/m$^2$). A incidência de disfunção cardíaca sintomática foi de 1,7% no braço de Herceptin.

No ensaio principal BO22227, Herceptin foi administrado concomitantemente com quimioterapia neoadjuvante que continha quatro ciclos de epirrubicina (dose cumulativa de 300 mg/m$^2$); com uma mediana de seguimento superior a 70 meses, a incidência de insuficiência cardíaca/insuficiência cardíaca congestiva foi de 0,3% no braço de Herceptin intravenoso e 0,7% no braço de Herceptin subcutâneo. A dose fixa utilizada no braço de Herceptin subcutâneo em doentes com baixo peso corporal (<59 kg, o quartil de peso corporal mais baixo) não foi associada a um aumento do risco de eventos cardíacos ou a uma descida significativa da FEVE .

A experiência clínica é limitada nos doentes com idade superior a 65 anos.

Reações relacionadas com a administração

É conhecida a ocorrência de reações relacionadas com a administração com a formulação subcutânea de Herceptin, Pode-se utilizar pré-medicação para reduzir o risco de ocorrência de reações relacionadas com a administração.

Embora nos ensaios clínicos não tenham sido notificadas reações graves relacionadas com a administração, tais como dispneia, hipotensão, sibilos, broncospasmo, taquicardia, diminuição da saturação de oxigénio e sofrimento respiratório, com a formulação subcutânea de Herceptin, deve-se ter precaução pois estas têm sido associadas à formulação intravenosa. Os doentes devem ser observados em relação à ocorrência de reações relacionadas com a administração durante seis horas após a primeira injeção e durante duas horas após injeções subsequente. Estes podem ser tratados com analgésicos/antipiréticos, tais como a petidina ou o paracetamol, ou com um anti-histamínico como a difenidramina. As reações graves ao Herceptin intravenoso têm sido tratadas com sucesso com terapêutica de suporte, como oxigénio, beta-agonistas e corticosteroides. Em casos raros, estas reações foram associadas a uma evolução clínica com consequência fatal. Os doentes que apresentem dispneia em repouso devido a complicações de neoplasia avançada e comorbilidades podem ter um risco aumentado de reação fatal relacionada com a administração. Consequentemente, estes doentes não devem ser tratados com Herceptin (ver secção 4.3).

Acontecimentos pulmonares

Recomenda-se precaução com a formulação subcutânea de Herceptin pois foram notificados acontecimentos pulmonares graves com a utilização da formulação intravenosa no contexto pós-comercialização (ver secção 4.8). Estes acontecimentos foram ocasionalmente fatais e podem ocorrer como parte duma reação à perfusão ou com um início tardio. Adicionalmente, foram notificados casos de doença intersticial pulmonar, incluindo infiltrados pulmonares, síndroma de sofrimento respiratório agudo, pneumonia, pneumonite, derrame pleural, sofrimento respiratório, edema pulmonar agudo e

insuficiência respiratória. Os fatores de risco associados à doença pulmonar intersticial incluem tratamento anterior ou concomitante com outras terapêuticas antineoplásicas conhecidas por estarem associadas a esta doença, tais como taxanos, gemcitabina, vinorrelbina e radioterapia. Os doentes que apresentem dispneia em repouso devido a complicações de neoplasia avançada e comorbilidades podem ter um risco aumentado de ocorrência de acontecimentos pulmonares. Consequentemente, estes doentes não devem ser tratados com Herceptin (ver secção 4.3). Deve ter-se precaução em relação à pneumonite, especialmente em doentes que estejam a ser tratados concomitantemente com taxanos.

## 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa. Não foram observadas interações clinicamente significativas entre Herceptin e os medicamentos concomitantes utilizados em ensaios clínicos.

*Efeito do trastuzumab na farmacocinética de outros fármacos antineoplásicos*

Os dados de farmacocinética dos estudos BO15935 e M77004 em mulheres com cancro da mama metastizado HER2 positivo sugeriram que a exposição ao paclitaxel e doxorrubicina (e os seus principais metabolitos 6α-hidroxipaclitaxel, POH, e doxorrubicinol, DOL) não era alterada na presença de trastuzumab (dose de carga de 8 mg/kg ou 4 mg/kg IV, seguida de 6 mg/kg IV de 3 em 3 semanas ou de 2 mg/kg IV semanalmente, respetivamente).

No entanto, o trastuzumab pode elevar a exposição global de um metabolito da doxorrubicina (7-desoxi-13 dihidro-doxorrubicinona, D7D). A bioatividade do D7D e o impacto clínico do aumento deste metabolito não foram claros.

Os dados do estudo JP16003, um estudo de um braço de Herceptin (dose de carga de 4 mg/kg IV e 2 mg/kg IV semanalmente) e docetaxel (60 mg/m$^2$ IV) em mulheres Japonesas com cancro da mama metastizado HER2 positivo sugeriram que a administração concomitante de Herceptin não tinha efeito na farmacocinética de dose única do docetaxel. O estudo JP19959 foi um subestudo do BO18255 (ToGA), conduzido em doentes Japoneses masculinos e femininos com cancro gástrico avançado, para avaliação da farmacocinética da capecitabina e cisplatina quando utilizadas com ou sem Herceptin. Os resultados deste subestudo sugeriram que a exposição aos metabolitos bioativos da capecitabina (p. ex., 5-FU) não foi afetada pela utilização concomitante da cisplatina nem pela utilização concomitante da cisplatina mais Herceptin. No entanto, a própria capecitabina demonstrou concentrações mais elevadas e uma semivida mais longa quando associada ao Herceptin. Os dados também sugerem que a farmacocinética da cisplatina não foi afetada pela utilização concomitante da capecitabina nem pela utilização concomitante da capecitabina mais Herceptin.

Os dados de farmacocinética do estudo H4613g/GO01305 em doentes com cancro HER2 positivo, inoperável, metastizado ou localmente avançado demonstraram que o trastuzumab não tinha impacto na farmacocinética da carboplatina.

*Efeito de fármacos antineoplásicos na farmacocinética do trastuzumab*

Na comparação de concentrações séricas simuladas de trastuzumab após Herceptin em monoterapia (dose de carga de 4 mg/kg / 2 mg/kg semanalmente, IV) e de concentrações séricas observadas em mulheres Japonesas com cancro da mama metastizado HER2 positivo (estudo JP16003), não foi detetada nenhuma evidência de efeito farmacocinético na farmacocinética do trastuzumab pela administração concomitante de doxetacel.

A comparação dos resultados farmacocinéticos de 2 estudos de fase II (BO15935 e M77004) e de um estudo de fase III (H0648g), nos quais os doentes foram tratados concomitantemente com Herceptin e paclitaxel, e de dois estudos de fase II nos quais o Herceptin foi administrado em monoterapia (W016229 e MO16982), em mulheres com cancro da mama metastizado HER2 positivo, indicam que as concentrações séricas de trastuzumab no vale, individuais e médias, variam nos estudos e entre os estudos, mas não houve um efeito claro na farmacocinética do trastuzumab pela administração

concomitante do paclitaxel. A comparação dos dados de farmacocinética do trastuzumab do estudo M77004 em que mulheres com cancro da mama metastizado HER2 positivo foram tratadas concomitantemente com Herceptin, paclitaxel e doxorrubina com dados de farmacocinética do trastuzumab em estudos em que o Herceptin foi administrado em monoterapia (H0649g) ou em associação com antraciclinas e ciclofosfamida or paclitaxel (estudo H0648g) sugeriram não haver efeitos da doxorrubicina e paclitaxel na farmacocinética do trastuzumab.

Os dados de farmacocinética do estudo H4613g/GO01305 demonstraram que a carboplatina não tinha impacto na farmacocinética do trastuzumab.

A administração concomitante de anastrozol não pareceu influenciar a farmacocinética do trastuzumab.

## 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

*Mulheres com potencial para engravidar/contraceção*
As mulheres com potencial para engravidar devem ser instruídas para utilizarem contraceção eficaz durante o tratamento com Herceptin e durante, pelo menos, 7 meses após a conclusão do tratamento (ver secção 5.2).

*Gravidez*
Foram realizados estudos de reprodução em macacos Cinomolgos, com doses até 25 vezes superiores à dose de manutenção semanal no ser humano de 2 mg/kg da formulação intravenosa de Herceptin, que revelaram a inexistência de evidência da diminuição da fertilidade ou de dano no feto. Observou-se que o trastuzumab atravessa a placenta durante o período inicial (dias 20-50 da gestação) e tardio (dias 120-150 da gestação) do desenvolvimento fetal. Desconhece-se se Herceptin pode afetar a capacidade reprodutora. Uma vez que os estudos de reprodução realizados no animal nem sempre permitem prever a resposta humana, deve-se evitar a utilização de Herceptin durante a gravidez, exceto se o benefício potencial para a mãe superar o potencial risco para o feto.

Após a comercialização, foram notificados casos de compromisso da função e/ou crescimento renal fetal associado a oligoidrâmnios, alguns associados a hipoplasia pulmonar fatal, em mulheres grávidas a receber tratamento com Herceptin. As mulheres que fiquem grávidas devem ser informadas sobre a possibilidade de risco para o feto. Se uma mulher grávida for tratada com Herceptin ou se uma doente engravidar durante o tratamento com Herceptin ou nos 7 meses após a última dose de Herceptin, é recomendável uma vigilância apertada por uma equipa multidisciplinar.

*Amamentação*
Um estudo realizado em macacos Cinomolgos lactantes, com doses até 25 vezes superiores à dose de manutenção semanal no ser humano de 2 mg/kg da formulação intravenosa de Herceptin, demonstrou que o trastuzumab é segregado para o leite. A presença de trastuzumab no plasma do macaco bebé não foi associada a nenhum efeito adverso no seu crescimento ou desenvolvimento entre o nascimento e 1 mês de idade. Desconhece-se se o trastuzumab é segregado para o leite humano. Uma vez que a IgG1 humana é segregada no leite humano e se desconhece o potencial perigo para o lactente, deve evitar-se a amamentação durante o tratamento com Herceptin e até 7 meses após a última dose.

*Fertilidade*
Não existem dados disponíveis sobre a fertilidade.

## 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Herceptin pode ter uma influência ligeira na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas (ver secção 4.8). Os doentes com sintomas relacionados com a administração (ver secção 4,4) devem ser aconselhados a não conduzir nem utilizar máquinas até desaparecimento dos sintomas.

## 4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Entre as reações adversas mais graves e/ou frequentes notificadas com a utilização de Herceptin (formulações intravenosa e subcutânea) até à data encontram-se a disfunção cardíaca, reações associadas à administração, hematoxicidade (em particular neutropenia), infeções e reações adversas pulmonares.

O perfil de segurança da formulação subcutânea de Herceptin (avaliado em 298 e 297 doentes tratados com as formulações intravenosa e subcutânea, respetivamente), do estudo principal no cancro da mama em estadios precoces foi semelhante, no geral, ao perfil de segurança conhecido da formulação intravenosa.

Acontecimentos adversos graves (definidos de acordo com o *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE grau ≥ 3) versão 3.0) foram igualmente distribuídos entre as duas formulações de Herceptin (52,3 % *versus* 53,5 % na formulação intravenosa *versus* a formulação subcutânea, respetivamente).

Foram notificadas algumas reações/ acontecimentos adversas(os) com uma frequência superior com a formulação subcutânea:

- Acontecimentos adversos graves (a maioria dos quais foram identificados devido à hospitalização do doente ou prolongação da corrente hospitalização): 14,1 % com a formulação intravenosa *versus* 21,5 % com a formulação subcutânea. A diferença nas taxas de acontecimentos adversos graves entre formulações foi principalmente devida a infeções, com ou sem neutropenia (4,4 % *versus* 8,1 %) e acontecimentos cardíacos (0,7 % *versus* 1,7 %,);
- Infeções de ferida pós-operatória (severas e/ou graves): 1,7 % *versus* 3,0 % com a formulação intravenosa *versus* a formulação subcutânea, respetivamente.
- Reações relacionadas com a administração: 37,2 % *versus* 47,8 % com a formulação intravenosa *versus* a formulação subcutânea, respetivamente, durante a fase de tratamento;
- Hipertensão: 4,7 % *versus* 9,8 % com a formulação intravenosa *versus* a formulação subcutânea, respetivamente.

Lista tabelar das reações adversas com a formulação intravenosa

Nesta secção foram utilizadas as seguintes categorias de frequência: muito frequente (³ 1/10), frequente (³ 1/100 a < 1/10), pouco frequente (³ 1/1.000 a < 1/100), rara (³ 1/10.000 a < 1/1.000), muito raro (< 1/10.000), desconhecida (não pode ser estimada com os dados disponíveis). Em cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

As reações adversas que foram notificadas em relação à utilização de Herceptin intravenoso, em monoterapia ou em associação com quimioterapia, nos ensaios clínicos principais e no contexto pós-comercialização, estão apresentadas na Tabela 1.

Todos os termos incluídos são baseados na percentagem mais elevada observada nos ensaios clínicos principais. Adicionalmente, a Tabela 1 inclui os termos notificados no contexto pós-comercialização.

Tabela 1: Efeitos indesejáveis notificados com Herceptin intravenoso, em monoterapia ou em associação com quimioterapia, nos ensaios clínicos principais (N = 8386) e no contexto pós-comercialização

| **Classes de sistemas de órgãos** | **Reação adversa** | **Frequência** |
|---|---|---|
| Infeções e infestações | Infeção | Muito frequente |
| | Nasofaringite | Muito frequente |
| | Sépsis neutropénica | Frequente |
| | Cistite | Frequente |
| | Herpes zoster | Frequente |
| | Gripe | Frequente |
| | Sinusite | Frequente |
| | Infeção cutânea | Frequente |
| | Rinite | Frequente |
| | Infeção das vias respiratórias superiores | Frequente |
| | Infeção do trato urinário | Frequente |
| | Erisipela | Frequente |
| | Celulite | Frequente |
| | Faringite | Frequente |
| | Sépsis | Pouco frequente |
| Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos) | Progressão de neoplasia maligna | Desconhecida |
| | Progressão neoplásica | Desconhecida |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | Neutropenia febril | Muito frequente |
| | Anemia | Muito frequente |
| | Neutropenia | Muito frequente |
| | Número de leucócitos diminuído/ leucopenia | Muito Frequente |
| | Trombocitopenia | Muito frequente |
| | Hipoprotrombinemia | Desconhecida |
| | Trombocitopenia imune | Desconhecida |
| Doenças do sistema imunitário | Hipersensibilidade | Frequente |
| | +Reação anafilática | Desconhecida |
| | +Choque anafilático | Desconhecida |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | Diminuição do peso / Perda de peso | Muito frequente |
| | Anorexia | Muito frequente |
| | Síndrome de lise tumoral | Desconhecida |
| | Hipercaliemia | Desconhecida |
| Perturbações do foro psiquiátrico | Insónia | Muito frequente |
| | Ansiedade | Frequente |
| | Depressão | Frequente |
| | Pensamento anormal | Frequente |

| Classes de sistemas de órgãos | Reação adversa | Frequência |
|---|---|---|
| Doenças do sistema nervoso | [1]Tremor | Muito frequente |
| | Tonturas | Muito frequente |
| | Cefaleia | Muito frequente |
| | Parestesia | Muito frequente |
| | Disgeusia | Muito frequente |
| | Neuropatia periférica | Frequente |
| | Hipertonia | Frequente |
| | Sonolência | Frequente |
| | Ataxia | Frequente |
| | Paresia | Rara |
| | Edema do cérebro | Desconhecida |
| Afeções oculares | Conjuntivite | Muito frequente |
| | Hipersecreção lacrimal | Muito frequente |
| | Olho seco | Frequente |
| | Edema da papila | Desconhecida |
| | Hemorragia na retina | Desconhecida |
| Afeções do ouvido e do labirinto | Surdez | Pouco frequente |
| Cardiopatias | [1]Hipotensão arterial | Muito frequente |
| | [1]Hipertensão arterial | Muito frequente |
| | [1]Batimento cardíaco irregular | Muito frequente |
| | [1]Palpitações | Muito frequente |
| | [1]*Flutter* cardíaco | Muito frequente |
| | Fração de ejeção diminuída* | Muito frequente |
| | [+]Insuficiência cardíaca (congestiva) | Frequente |
| | [+1]Taquiarritmia supraventricular | Frequente |
| | Cardiomiopatia | Frequente |
| | Derrame pericárdico | Pouco frequente |
| | Choque cardiogénico | Desconhecida |
| | Pericardite | Desconhecida |
| | Bradicardia | Desconhecida |
| | Ritmo de galope presente | Desconhecida |
| Vasculopatias | Afrontamentos | Muito frequente |
| | [+1]Hipotensão | Frequente |
| | Vasodilatação | Frequente |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | [+1]Sibilos | Muito frequente |
| | [+]Dispneia | Muito frequente |
| | Tosse | Muito frequente |
| | Epistaxis | Muito frequente |
| | Rinorreia | Muito frequente |
| | [+]Pneumonia | Frequente |
| | Asma | Frequente |
| | Doenças pulmonares | Frequente |
| | [+]Derrame pleural | Frequente |
| | Pneumonite | Rara |
| | [+]Fibrose pulmonar | Desconhecida |
| | [+]Dificuldade respiratória | Desconhecida |
| | [+]Insuficiência respiratória | Desconhecida |
| | [+]Infiltrados pulmonares | Desconhecida |
| | [+]Edema pulmonar agudo | Desconhecida |
| | [+]Síndrome de dificuldade respiratória aguda | Desconhecida |
| | [+]Broncospasmo | Desconhecida |

| Classes de sistemas de órgãos | Reação adversa | Frequência |
|---|---|---|
| | [+]Hipóxia | Desconhecida |
| | [+]Saturação de oxigénio diminuída | Desconhecida |
| | Edema laríngeo | Desconhecida |
| | Ortopneia | Desconhecida |
| | Edema pulmonar | Desconhecida |
| | Doença pulmonar intersticial | Desconhecida |
| Doenças gastrointestinais | Diarreia | Muito frequente |
| | Vómitos | Muito frequente |
| | Náuseas | Muito frequente |
| | [1]Tumefação labial | Muito frequente |
| | Dor abdominal | Muito frequente |
| | Dispepsia | Muito frequente |
| | Obstipação | Muito frequente |
| | Estomatite | Muito frequente |
| | Hemorroidas | Frequente |
| | Boca seca | Frequente |
| Afeções hepatobiliares | Lesão hepatocelular | Frequente |
| | Hepatite | Frequente |
| | Hipersensibilidade dolorosa do fígado | Frequente |
| | Icterícia | Rara |
| | Insuficiência hepática | Desconhecida |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Eritema | Muito frequente |
| | Erupção cutânea | Muito frequente |
| | [1]Edema facial | Muito frequente |
| | Alopecia | Muito frequente |
| | Alterações ungueais | Muito frequente |
| | Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar | Muito frequente |
| | Acne | Frequente |
| | Xerose cutânea | Frequente |
| | Equimose | Frequente |
| | Hiperhidrose | Frequente |
| | Erupção cutânea maculopapulosa | Frequente |
| | Prurido | Frequente |
| | Onicoclasia | Frequente |
| | Dermatite | Frequente |
| | Urticária | Pouco frequente |
| | Angioedema | Desconhecida |
| Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos | Artralgia | Muito frequente |
| | [1]Tensão muscular | Muito frequente |
| | Mialgia | Muito frequente |
| | Artrite | Frequente |
| | Lombalgia | Frequente |
| | Dor óssea | Frequente |
| | Espasmos musculares | Frequente |
| | Dor cervical | Frequente |
| | Dor nas extremidades | Frequente |
| Doenças renais e urinárias | Anomalia renal | Frequente |
| | Glomerulonefrite membranosa | Desconhecida |
| | Glomerulonefropatia | Desconhecida |
| | Insuficiência renal | Desconhecida |

| Classes de sistemas de órgãos | Reação adversa | Frequência |
|---|---|---|
| Situações na gravidez, no puerpério e perinatais | Oligoidrâmnios | Desconhecida |
| | Hipoplasia renal | Desconhecida |
| | Hipoplasia pulmonar | Desconhecida |
| Doenças dos órgãos genitais e da mama | Inflamação da mama/mastite | Frequente |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Astenia | Muito frequente |
| | Dor torácica | Muito frequente |
| | Arrepios | Muito frequente |
| | Fadiga | Muito frequente |
| | Síndrome gripal | Muito frequente |
| | Reações associadas à perfusão | Muito frequente |
| | Dor | Muito frequente |
| | Pirexia | Muito frequente |
| | Inflamação da mucosa | Muito frequente |
| | Edema periférico | Muito frequente |
| | Mal-estar geral | Frequente |
| | Edema | Frequente |
| Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações | Contusão | Frequente |

+ Refere-se a reações adversas que foram notificadas em associação com uma consequência fatal.
1 Refere-se a reações adversas que são notificadas maioritariamente em associação com reações relacionadas com a administração. As percentagens específicas para estes não estão disponíveis.
* Observado com tratamento em associação, no seguimento de antraciclinas e em associação com taxanos.

Descrição de reações adversas selecionadas

*Disfunção cardíaca*

A insuficiência cardíaca congestiva (NYHA Classe II-IV) é uma reação adversa frequente ao Herceptin. Foi associada a consequência fatal. Foram observados sinais e sintomas de disfunção cardíaca em doentes tratados com Herceptin, tais como dispneia, ortopneia, aumento da tosse, edema pulmonar, galope de S3 ou fração de ejeção ventricular diminuída (ver secção 4.4).

Em 3 ensaios clínicos principais de Herceptin intravenoso administrado em associação com quimioterapia, em adjuvante no cancro da mama em estadio precoce, a incidência de disfunção cardíaca de grau 3/4 (insuficiência cardíaca congestiva especificamente sintomática) foi semelhante à dos que receberam apenas quimioterapia (ie, que não receberam Herceptin) e à dos doentes que receberam Herceptin sequencialmente após um taxano (0,3-0,4%). A taxa foi mais elevada nos doentes aos quais foi administrado Herceptin concomitantemente com um taxano (2,0%). No contexto neo-adjuvante, a experiência de administração concomitante de Herceptin com regimes de antraciclinas em doses baixas é limitada (ver secção 4.4).

Quando Herceptin foi administrado após a conclusão de quimioterapia adjuvante, observou-se insuficiência cardíaca Classe III-IV NYHA em 0,6 % dos doentes, no grupo de tratamento de um ano, após um seguimento mediano de 12 meses. No estudo BO16348, após um seguimento mediano de 8 anos, a incidência de insuficiência cardíaca congestiva grave (NYHA Classe III e IV) no grupo de tratamento com 1 ano de Herceptin foi de 0,8 %, e a taxa de disfunção ventricular esquerda sintomática leve e assintomática foi de 4,6 %.

A reversibilidade da ICC grave (definida como uma sequência de pelo menos dois valores consecutivos da FEVE ≥ 50 % após o acontecimento) foi evidente para 71,4 % dos doentes tratados com Herceptin. A reversibilidade da disfunção ventricular esquerda sintomática leve e assintomática

foi demonstrada para 79,5 % dos doentes tratados com Herceptin. Aproximadamente 17 % dos acontecimentos relacionados com disfunção cardíaca ocorreram após a conclusão de Herceptin.

Nos ensaios principais de Herceptin intravenoso em contexto metastizado, a incidência de disfunção cardíaca variou entre 9 % e 12 % quando em associação com paclitaxel, em comparação com 1 % – 4 % com apenas paclitaxel. Em monoterapia, a taxa foi de 6 % – 9 %. A taxa mais elevada de disfunção cardíaca foi observada em doentes a receber Herceptin em associação com antraciclina/ciclofosfamida (27 %) e foi significativamente superior do que com apenas antraciclina/ciclofosfamida (7 % – 10 %). Num ensaio subsequente com monitorização prospetiva da função cardíaca, a incidência da ICC sintomática foi de 2,2 % em doentes a receber Herceptin e docetaxel, comparado com 0 % em doentes a receber apenas docetaxel. A maioria dos doentes (79 %) que desenvolveu disfunção cardíaca nestes ensaios melhorou após receber tratamento padrão para a ICC.

*Reações relacionadas com a administração/hipersensibilidade*

Nos ensaios clínicos de Herceptin foram observadas reações relacionadas com a administração/hipersensibilidade, tais como arrepios e/ou febre, dispneia, hipotensão, sibilos, broncospasmo, taquicardia, saturação de oxigénio diminuída, sofrimento respiratório, erupção cutânea, náuseas, vómitos e cefaleia (ver secção 4.4). A taxa de reações relacionadas com a administração de todos os graus variou entre os estudos, dependendo da indicação, da metodologia de recolha de dados, e da administração de trastuzumab em monoterapia ou em associação com quimioterapia.

Foram observadas reações anafilactóides em casos isolados.

*Hematotoxicidade*

Ocorreram muito frequentemente neutropenia febril, leucopenia, anemia, trombocitopenia e neutropenia. A frequência da ocorrência de hipoprotrombinemia é desconhecida. O risco de trombocitopenia pode estar ligeiramente aumentado quando trastuzumab é administrado com docetaxel após tratamento com antraciclinas.

*Acontecimentos pulmonares*

Ocorrem reações adversas pulmonares graves em associação com a utilização de Herceptin, tendo sido associadas a consequência fatal. Estas incluem, mas não são limitadas a, infiltrados pulmonares, síndroma de sofrimento respiratório aguda, pneumonia, pneumonite, derrame pleural, sofrimento respiratório, edema pulmonar agudo e insuficiência respiratória (ver secção 4.4).

Descrição de reações adversas selecionadas com a formulação subcutânea

*Reações relacionadas com a administração*

No ensaio principal, a taxa de todos os graus de reações relacionadas com a administração foi 37,2 % com a formulação intravenosa de Herceptin e 47,8% com a formulação subcutânea de Herceptin; foram notificadas reações graves de grau 3 em 2,0 % e 1,7 % dos doentes, respetivamente durante a fase de tratamento; não foram observadas reações graves de grau 4 e 5.

Todas as reações graves relacionadas com a administração com a formulação subcutânea de Herceptin ocorreram durante a administração concomitante com quimioterapia. A reação grave mais frequente foi hipersensibilidade ao fármaco.

As reações sistémicas incluíram hipersensibilidade, hipotensão, taquicardia, tosse e dispneia. As reações locais incluíram eritema, prurido, edema, erupção cutânea e dor no local da injeção.

*Infeções*

A taxa de infeções graves (NCI CTCAE grau ≥ 3) foi de 5,0 % *versus* 7,1 %, no braço da formulação intravenosa de Herceptin e no braço da formulação subcutânea de Herceptin, respetivamente.

A taxa de infeções graves (a maioria dos quais foram identificados devido à hospitalização do doente ou prolongação da corrente hospitalização) foi de 4,4 % no braço da formulação intravenosa de Herceptin e 8,1 % no braço da formulação subcutânea de Herceptin. A diferença entre formulações foi observada principalmente durante a fase de tratamento adjuvante (monoterapia) e deveu-se principalmente a infeções de ferida pós-operatória, mas também a várias outras infeções como as infeções do trato respiratório, pielonefrite aguda e sépsis. Estes efeitos adversos resolveram dentro de uma média de 13 dias no braço de tratamento de Herceptin intravenoso e uma média de 17 no braço de tratamento de Herceptin subcutâneo.

*Acontecimentos hipertensivos*

No ensaio principal BO22227, houve mais do que o dobro de doentes a notificar todos os graus de hipertensão com a formulação subcutânea de Herceptin (4,7 % *versus* 9,8 % na formulação intravenosa e subcutânea, respetivamente), com uma maioria de doentes com efeitos graves (NCI CTCAE grau ≥ 3) menos de 1,0 % *versus* 2,0 % na formulação intravenosa e subcutânea, respetivamente. Todos os doentes, à exceção de um, que tinham notificado hipertensão grave, tinham uma história de hipertensão antes de iniciarem o estudo. Alguns dos efeitos graves ocorreram no dia da injeção.

*Imunogenicidade*

No estudo neoadjuvante-adjuvante de cancro da mama em estádios precoces (BO22227), com um seguimento mediano superior a 70 meses, 10,1% (30/296) dos doentes tratados com Herceptin intravenoso e 15,9 % (47/295) dos doentes que receberam frasco para injectáveis de Herceptin subcutâneo desenvolveu anticorpos contra o trastuzumab. Foram detetados anticorpos neutralizantes anti-trastuzumab, após o início do tratamento, em amostras de 2 de 30 doentes no braço de Herceptin intravenoso e de 3 de 47 doentes no braço de Herceptin subcutâneo. Dos doentes tratados com a formulação subcutânea de Herceptin 21,0 % desenvolveram anticorpos contra o excipiente hialuronidase (rHuPH20).

A relevância clínica destes anticorpos não é conhecida. A presença de anticorpos contra o trastuzumab não teve impacto na farmacocinética, eficácia (determinada pela resposta patológica completa [pCR]), sobrevivência livre de eventos [EFS]) ou segurança determinada pela ocorrência de reações relacionadas com a administração de Herceptin intravenoso e de Herceptin subcutâneo.

Os detalhes das medidas de minimização de risco consistentes com o Plano de Gestão do Risco Europeu são apresentados na secção 4.4.

Mudança de tratamento entre a formulação de Herceptin intravenoso e Herceptin subcutâneo e vice-versa

No estudo MO22982 foi investigada a mudança entre a formulação de Herceptin intravenoso e Herceptin subcutâneo com o objetivo primário de avaliar a preferência dos doentes pela via de administração de trastuzumab intravenosa ou subcutânea. Neste ensaio, foram investigados dois coortes (um utilizando a formulação subcutânea em frasco para injetáveis e um outro utilizando a formulação subcutânea em sistema de administração) usando um desenho de 2 braços, cruzado com 488 doentes aleatorizados em uma de duas diferentes sequências de Herceptin de 3 em 3 semanas (IV [Ciclos 1-4]→ SC [Ciclos 5-8], ou SC [Ciclos 1-4]→ IV [Ciclos 5-8]). Os doentes não tinham recebido tratamento prévio com Herceptin IV (20,3%) ou foram pré-expostos ao Herceptin IV (79,7%). Para a sequência IV→SC (nas coortes combinadas formulação SC em frasco para injetáveis e formulação SC em sistema de administração) a taxa de acontecimentos adversos (todos os graus) foi descrita como 53,8% *vs.* 56,4% antes da mudança de tratamento (Ciclos 1-4) e após a mudança (Ciclos

5-8), respectivamente; para a sequência SC→IV (nas coortes combinadas formulação SC em frasco para injetáveis e formulação SC em sistema de administração) as taxas de acontecimentos adversos (todos os graus) foram descritas como sendo de 65,4% *vs.* 48,7% pré e pós mudança respetivamente.

Antes da mudança de tratamento (Ciclos 1-4) as taxas de acontecimentos adversos graves, acontecimentos adversos de grau 3 e a descontinuação do tratamento devido a acontecimentos adversos foram baixas (<5%) e semelhantes às taxas após a mudança (Ciclos 5-8). Não foram notificados acontecimentos adversos de grau 4 ou grau 5.

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

### 4.9 Sobredosagem

Foram administradas doses únicas até 960 mg da formulação subcutânea de Herceptin, sem notificação de efeitos nocivos.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Fármaco antineoplásico, anticorpos monoclonais, código ATC: L01XC03

A formulação subcutânea de Herceptin contém hialuronidase humana recombinante (rHuPH20), uma enzima utilizada para aumentar a dispersão e absorção de fármacos coadministrados quando administrados por via subcutânea.

O trastuzumab é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante do recetor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). Observa-se sobre-expressão do HER2 em 20 %-30 % das neoplasias primárias da mama. Os estudos indicam que os doentes com cancro de mama cujos tumores apresentam sobre-expressão do HER2 têm um tempo de sobrevivência livre de doença menor do que os doentes cujos tumores não apresentem sobre-expressão do HER2. O domínio extracelular do recetor (ECD, p105) pode libertar-se na corrente sanguínea e pode ser determinado em amostras de soro.

Mecanismo de ação

O trastuzumab liga-se com elevada afinidade e especificidade ao sub-domínio IV, uma região justamembranar do domínio extracelular do HER2. A ligação do trastuzumab ao HER2 inibe a sinalização independente de ligando do HER2 e previne a clivagem proteolítica do seu domínio extracelular, um mecanismo de ativação do HER2. Como resultado, em ensaios *in vitro* e em estudos no animal, o trastuzumab demonstrou inibir a proliferação de células tumorais humanas com sobre-expressão do HER2. Adicionalmente, o trastuzumab é um mediador potente da citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos (ADCC). *In vitro*, a ADCC mediada pelo trastuzumab tem demonstrado exercer-se preferencialmente nas células cancerígenas com sobre-expressão do HER2, comparativamente com células cancerígenas que não apresentam sobre-expressão do HER2.

Deteção da sobre-expressão do HER2 ou da amplificação do gene HER2

*Deteção da sobre-expressão do HER2 ou da amplificação do gene HER2 no cancro da mama*
Herceptin só deve ser utilizado em doentes cujos tumores apresentem sobre-expressão da proteína HER2 ou amplificação do gene HER2 determinadas por um método exato e validado. A sobre-expressão do HER2 deve ser determinada pela avaliação imunohistoquímica (IHQ) de fragmentos de

biópsia tumoral fixada (ver secção 4.4). A amplificação do gene HER2 deve ser determinada em fragmentos de biópsia tumoral fixada, utilizando a hibridação *in situ* de fluorescência (FISH) ou a hibridação *in situ* cromogénica (CISH). Os doentes são elegíveis para tratamento com Herceptin se apresentarem uma sobre-expressão marcada do HER2, com classificação 3+ por IHQ ou apresentarem resultado positivo por FISH ou CISH.

Para garantir resultados precisos e reprodutíveis, a determinação deverá ser efetuada num laboratório especializado, que possa garantir a validação dos procedimentos do teste.

O sistema de classificação recomendado para avaliar os padrões de coloração do ensaio IHQ encontra-se indicado na tabela 2:

Tabela 2: Sistema de classificação recomendado para avaliar os padrões de coloração do ensaio IHQ

| **Classificação** | **Padrão de coloração** | **Avaliação da sobre-expressão HER2** |
|---|---|---|
| 0 | Não se observa coloração ou observa-se coloração da membrana em < 10 % das células tumorais | Negativo |
| 1+ | Deteta-se uma coloração ligeira/quase impercetível da membrana em > 10 % das células tumorais. Apenas parte da membrana celular se encontra corada. | Negativo |
| 2+ | Deteta-se uma coloração completa, fraca a moderada, da membrana em > 10 % das células tumorais. | Equívoco |
| 3+ | Deteta-se uma coloração completa e forte da membrana em > 10 % das células tumorais. | Positivo |

De um modo geral, o teste FISH considera-se positivo se a razão entre o número de cópias do gene HER2 por célula tumoral e o número de cópias do cromossoma 17 for superior ou igual a 2, ou se existirem mais do que 4 cópias do gene HER2 por célula tumoral, no caso de não ser utilizado cromossoma 17 como controlo.

De um modo geral, o teste CISH considera-se positivo se existirem mais do que 5 cópias do gene HER2 por núcleo, em mais de 50 % das células tumorais.

Para instruções detalhadas sobre o modo de realização e interpretação do teste, consulte o folheto informativo dos testes validados FISH e CISH. Podem também ser aplicáveis as recomendações oficiais para a determinação do HER2.

Para qualquer outro método que possa seja utilizado na determinação da expressão da proteína ou do gene HER2, os testes devem ser efetuados apenas por laboratórios que utilizem métodos validados, de acordo com o estado da arte. Tais métodos devem ser suficientemente precisos e exatos para demonstrar a sobre-expressão do HER2 e devem permitir a distinção entre a sobre-expressão moderada (conformidade com 2+) e intensa (conformidade com 3+) do HER2.

Eficácia clínica e segurança

*Cancro da mama metastizado*

*Formulação intravenosa*

Herceptin tem sido utilizado em ensaios clínicos em monoterapia nos doentes com neoplasia da mama metastizada, cujos tumores apresentam sobre-expressão do HER2 e que progrediram após um ou mais regimes de quimioterapia para o tratamento da doença metastática (Herceptin em monoterapia).

Herceptin tem sido também utilizado em associação com paclitaxel ou docetaxel no tratamento de doentes não submetidos anteriormente a quimioterapia para a doença metastática. Os doentes que tinham sido tratados anteriormente com quimioterapia adjuvante contendo antraciclinas, foram

tratados com paclitaxel (175 mg/m$^2$ em perfusão durante 3 horas) com ou sem Herceptin. No ensaio principal com docetaxel (100 mg/m$^2$ em perfusão durante 1 hora) com ou sem Herceptin, 60 % dos doentes tinham sido submetidos a quimioterapia adjuvante com antraciclinas. Os doentes foram tratados com Herceptin até progressão da doença.

Não foi estudada a eficácia de Herceptin em associação com paclitaxel em doentes que não foram tratados previamente com quimioterapia adjuvante com antraciclinas. No entanto, Herceptin mais docetaxel foi eficaz em doentes que foram e que não foram tratados previamente com antraciclinas em contexto adjuvante.

O método para determinação da sobre-expressão do HER2 utilizado para determinar a elegibilidade dos doentes incluídos nos ensaios clínicos principais de Herceptin em monoterapia e de Herceptin associado a paclitaxel, envolveu a marcação imunohistoquímica para HER2 do material fixado de tumores mamários, utilizando anticorpos monoclonais murinos CB11 e 4D5. Estes tecidos foram fixados em formalina ou agente fixador de Bouin. Este método de investigação do ensaio clínico, realizado num laboratório central, utilizou uma escala de 0 a 3+. Os doentes classificados com colorações 2+ ou 3+ foram incluídos, enquanto que os que apresentavam colorações 0 ou 1+ foram excluídos. Mais de 70 % dos doentes recrutados apresentavam sobre-expressão 3+. Os dados sugerem que os efeitos benéficos foram maiores nos doentes com níveis superiores de sobre-expressão do HER2 (3+).

No ensaio principal com docetaxel, com ou sem Herceptin, o principal método de teste utilizado para determinar a positividade HER2, foi a imunohistoquímica. Uma minoria de doentes foi submetida a testes de hibridação *in situ* de fluorescência (FISH). Neste ensaio, 87 % dos doentes recrutados apresentava doença IHQ3+, e 95 % apresentava doença IHQ3+ e/ou FISH-positiva.

*Posologia semanal no cancro da mama metastizado*
Os resultados de eficácia dos estudos em monoterapia e em associação encontram-se resumidos na tabela 3:

Tabela 3: Resultados de eficácia dos estudos em monoterapia e em associação

| **Parâmetro** | **Monoterapia** | **Tratamento em associação** | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Herceptin[1]**<br>**N = 172** | **Herceptin mais paclitaxel[2]**<br>**N = 68** | **Paclitaxel[2]**<br>**N = 77** | **Herceptin mais docetaxel[3]**<br>**N = 92** | **Docetaxel[3]**<br>**N = 94** |
| **Taxa de resposta (IC 95 %)** | 18 %<br>(13 – 25) | 49 %<br>(36 – 61) | 17 %<br>(9 – 27) | 61 %<br>(50 – 71) | 34 %<br>(25 – 45) |
| **Duração mediana da resposta (meses) (IC 95 %)** | 9,1<br>(5,6 – 10,3) | 8,3<br>(7,3 – 8,8) | 4,6<br>(3,7 – 7,4) | 11,7<br>(9,3 – 15,0) | 5,7<br>(4,6 – 7,6) |
| **TTP mediana (meses) (IC 95 %)** | 3,2<br>(2,6 – 3,5) | 7,1<br>(6,2 – 12,0) | 3,0<br>(2,0 – 4,4) | 11,7<br>(9,2 – 13,5) | 6,1<br>(5,4 – 7,2) |
| **Sobrevivência mediana (meses) (IC 95 %)** | 16,4<br>(12,3 – ne) | 24,8<br>(18,6 – 33,7) | 17,9<br>(11,2 – 23,8) | 31,2<br>(27,3 – 40,8) | 22,74<br>(19,1 – 30,8) |

TTP = tempo decorrido até progressão da doença; "ne"= indica que não pode ser estimado ou que não foi ainda obtido.
1. Estudo H0649g: subgrupo de doentes IHQ3+
2. Estudo H0648g: subgrupo de doentes IHQ3+
3. Estudo M77001: Análise global (intenção de tratar), resultados a 24 meses

*Tratamento com Herceptin e anastrozol em associação*
Herceptin foi estudado em associação com anastrozol no tratamento de primeira linha do cancro da mama metastizado com sobre-expressão do HER2, em doentes pós-menopáusicas com expressão de recetores hormonais (i.e. recetores do estrogénio (RE) e/ou recetores da progesterona (RP)). No grupo Herceptin mais anastrozol, a sobrevivência livre de progressão duplicou, quando comparada com o do anastrozol (4,8 meses *versus* 2,4 meses). Relativamente aos outros parâmetros, com a associação observaram-se benefícios na resposta global (16,5 % *versus* 6,7 %); na taxa de benefício clínico (42,7 % *versus* 27,9 %); no tempo até progressão (4,8 meses *versus* 2,4 meses). No que diz respeito ao tempo até resposta e duração da resposta, não foram registadas diferenças entre os grupos. Nos doentes do grupo da associação, a sobrevivência global mediana aumentou 4,6 meses. A diferença não foi estatisticamente significativa, no entanto, após progressão da doença, mais de metade dos doentes do grupo de anastrozol em monoterapia mudaram para um regime contendo Herceptin.

*Posologia de 3 em 3 semanas no cancro da mama metastizado*
Os resultados de eficácia dos estudos não comparativos em monoterapia e em associação encontram-se resumidos na tabela 4:

Tabela 4: Resultados de eficácia dos estudos não comparativos em monoterapia e em associação

| **Parâmetro** | **Monoterapia** | | **Tratamento em associação** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Herceptin[1]**<br><br>**N = 105** | **Herceptin[2]**<br><br>**N = 72** | **Herceptin mais paclitaxel[3]**<br>**N = 32** | **Herceptin mais docetaxel[4]**<br>**N = 110** |
| **Taxa de resposta (IC 95 %)** | 24%<br>(15 – 35) | 27%<br>(14 – 43) | 59%<br>(41 – 76) | 73%<br>(63 – 81) |
| **Duração mediana da resposta (meses) (intervalo)** | 10,1<br>(2,8 – 35,6) | 7,9<br>(2,1 – 18,8) | 10,5<br>(1,8 – 21) | 13,4<br>(2,1 – 55,1) |
| **TTP mediana (meses) (IC 95 %)** | 3,4<br>(2,8 – 4,1) | 7,7<br>(4,2 – 8,3) | 12,2<br>(6,2 – ne) | 13,6<br>(11 – 16) |
| **Sobrevivência mediana (meses) (IC 95 %)** | ne | ne | ne | 47,3<br>(32 – ne) |

TTP = tempo decorrido até progressão da doença; "ne" indica que não pode ser estimado ou que não foi ainda obtido.
1. Estudo WO16229: dose de carga de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg de 3 em 3 semanas
2. Estudo MO16982: dose de carga de 6 mg/kg semanal x 3; seguida de 6 mg/kg de 3 em 3 semanas
3. Estudo BO15935
4. Estudo MO16419

*Locais de progressão*
A frequência de progressão hepática foi significativamente reduzida em doentes tratados com a associação Herceptin e paclitaxel, em comparação com paclitaxel em monoterapia (21,8 % *versus* 45,7 %; p = 0,004). Mais doentes tratados com Herceptin e paclitaxel tiveram progressão no sistema nervoso central, do que os tratados com paclitaxel em monoterapia (12,6 % *versus* 6,5 %; p = 0,377).

*Cancro da mama em estadios precoces (contexto adjuvante)*

*Formulação intravenosa*

O cancro da mama em estadio precoce é definido como um carcinoma invasivo primário da mama, não metastizado.
No contexto de tratamento adjuvante, o Herceptin foi estudado em 4 ensaios de grande dimensão, multicêntricos e aleatorizados:

- O estudo BO16348 foi desenhado para comparar um ano e dois anos de tratamento com Herceptin administrado de 3 em 3 semanas *versus* observação, em doentes com cancro da mama em estadios precoces HER2 positivo, no seguimento de cirurgia, quimioterapia estabelecida e radioterapia (se aplicável). Adicionalmente, realizou-se a comparação de dois anos de tratamento com Herceptin *versus* um ano de tratamento com Herceptin. Aos doentes recrutados para receberem Herceptin foi-lhes administrado uma dose de carga inicial de 8 mg/kg, seguido de 6 mg/kg de 3 em 3 semanas, durante um ou dois anos.
- Os estudos NSABP B-31 e NCCTG N9831, que integram a análise conjunta, foram desenhados para investigar a utilidade clínica da associação do tratamento com Herceptin mais paclitaxel (P), no seguimento de quimioterapia com AC; adicionalmente, o estudo NCCTG N9831 também investigou a adição sequencial de Herceptin a quimioterapia com AC→P, após cirurgia em doentes com cancro da mama em estadios precoces HER2 positivo.
- O estudo BCIRG 006 foi desenhado para investigar o tratamento com a associação de Herceptin mais docetaxel, após quimioterapia com AC ou em associado com docetaxel e carboplatina, no seguimento de cirurgia em doentes com cancro da mama em estadios precoces, HER2 positivo.

No estudo BO16348, o cancro da mama em estadios precoces foi limitado a adenocarcinoma invasivo primário da mama operável, com metastização ganglionar na axila, ou sem metastização ganglionar axilar se os tumores tivessem pelo menos 1 cm de diâmetro.

Na análise conjunta dos estudos NSABP B-31 e NCCTG N9831, o cancro da mama em estadios precoces foi limitado a mulheres com cancro da mama operável, com risco elevado, definido como HER2 positivo e gânglios linfáticos axilares metastizados, ou como HER2 positivo e sem gânglios linfáticos metastizados com características de risco elevado (dimensão do tumor > 1 cm e recetores de estrogénio negativos ou dimensão do tumor > 2 cm independentemente da classificação hormonal).

No estudo BCIRG 006, o cancro da mama em estadios precoces HER2 positivo foi definido como doentes com metastização ganglionar, ou doentes com risco elevado sem envolvimento de gânglios linfáticos (pN0) e, pelo menos, um dos seguintes fatores: dimensão do tumor superior a 2 cm, recetores de estrogénio ou recetores de progesterona negativos, grau histológico e/ou nuclear 2-3 ou idade < 35 anos.

Os resultados de eficácia do estudo BO16348, após um seguimento mediano de 12 meses* e de 8 anos**, encontram-se resumidos na tabela 5:

Tabela 5: Resultados de eficácia do estudo BO16348

| | Seguimento mediano 12 meses* | | Seguimento mediano 8 anos** | |
|---|---|---|---|---|
| Parâmetro | Observação N = 1693 | Herceptin 1 ano N = 1693 | Observação N = 1697*** | Herceptin 1 ano N = 1702*** |
| Sobrevivência livre de doença | | | | |
| - Nº doentes com acontecimento | 219 (12,9 %) | 127 (7,5 %) | 570 (33,6 %) | 471 (27,7 %) |
| - Nº doentes sem acontecimento | 1474 (87,1 %) | 1566 (92,5 %) | 1127 (66,4 %) | 1231 (72,3 %) |
| Valor de p *versus* Observação | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Probabilidade de risco (HR) *versus* Observação | 0,54 | | 0,76 | |
| Sobrevivência livre de recorrência | | | | |
| - Nº doentes com acontecimento | 208 (12,3 %) | 113 (6,7 %) | 506 (29,8 %) | 399 (23,4 %) |
| - Nº doentes sem acontecimento | 1485 (87,7 %) | 1580 (93,3 %) | 1191 (70,2 %) | 1303 (76,6 %) |
| Valor de p *versus* Observação | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Probabilidade de risco (HR) *versus* Observação | 0,51 | | 0,73 | |
| Sobrevivência livre de metastização à distância | | | | |
| - Nº doentes com acontecimento | 184 (10,9 %) | 99 (5,8 %) | 488 (28,8 %) | 399 (23,4 %) |
| - Nº doentes sem acontecimento | 1508 (89,1 %) | 1594 (94,6 %) | 1209 (71,2 %) | 1303 (76,6 %) |
| Valor de p *versus* Observação | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Probabilidade de risco (HR) *versus* Observação | 0,50 | | 0,76 | |
| Sobrevivência global (morte) | | | | |
| - Nº doentes com acontecimento | 40 (2,4 %) | 31 (1,8 %) | 350 (20,6 %) | 278 (16,3 %) |
| - Nº doentes sem acontecimento | 1653 (97,6 %) | 1662 (98,2 %) | 1347 (79,4 %) | 1424 (83,7 %) |
| Valor de p *versus* Observação | 0,24 | | 0,0005 | |
| Probabilidade de risco (HR) *versus* Observação | 0,75 | | 0,76 | |

*Objetivo coprimário de 1 ano de sobrevivência livre de doença *versus* observação atingiu o limite estatístico pré-definido
**Análise final (incluindo o tratamento com Herceptin (*crossover*) de 52% dos doentes do grupo de observação)
***Existe uma discrepância no tamanho geral da amostra devido a um pequeno número de doentes ter sido aleatorizado após a data de corte, para a análise do seguimento mediano de 12 meses

Os resultados de eficácia da análise de eficácia interina ultrapassaram o limite estatístico pré-definido no protocolo na comparação de 1 ano de Herceptin *versus* observação. Após um seguimento mediano de 12 meses, a probabilidade de risco (HR) para a sobrevivência livre de doença foi de 0,54 (95 % IC 0,44; 0,67), que se traduz num benefício absoluto, em termos de taxa de sobrevivência livre de doença a 2 anos, de 7,6 pontos percentuais (85,8 % *versus* 78,2 %), a favor do grupo com Herceptin.

Foi realizada uma análise final após o seguimento mediano de 8 anos, que demonstrou que 1 ano de terapêutica com Herceptin está associado a uma redução do risco de 24 % quando comparado com a observação apenas (HR = 0,76, 95 % IC 0,67; 0,86). Isto traduz-se num benefício absoluto em termos de taxa de sobrevivência livre de doença a 8 anos de 6,4 pontos percentuais a favor de 1 ano de terapêutica com Herceptin.

Nesta análise final, a extensão da terapêutica com Herceptin para uma duração de dois anos não demonstrou um benefício adicional em relação à terapêutica de 1 ano [probabilidade de risco para a sobrevivência livre de doença na população de intenção de tratar de 2 anos *versus* 1 ano = 0,99 (95 % IC: 0,87; 1,13), valor de P = 0,90 e probabilidade de risco para a sobrevivência global = 0,98 (0,83;

1,15), valor de P = 0,78]. A taxa da disfunção cardíaca assimtomática sofreu um aumento no grupo da terapêutica de dois anos (8,1 % *versus* 4,6 % no grupo da terapêutica de um ano). Um maior número de doentes experimentou pelo menos um acontecimento adverso de grau 3 ou 4 no grupo da terapêutica de dois anos (20,4 %) quando comparado com o grupo da terapêutica de um ano (16,3 %).

Nos estudos NSABP B-31 e NCCTG N9831, Herceptin foi administrado em associação com paclitaxel, no seguimento de quimioterapia com AC.

A doxorrubicina e a ciclofosfamida foram administradas concomitantemente do seguinte modo:

- injeção intravenosa de doxorrubicina, 60 mg/m$^2$, administrada a cada 3 semanas durante 4 ciclos.
- ciclofosfamida intravenosa, 600 mg/m$^2$ durante 30 minutos, administrada a cada 3 semanas durante 4 ciclos.

O paclitaxel, em associação com Herceptin, foi administrado do seguinte modo:

- paclitaxel intravenoso - 80 mg/m$^2$ como perfusão IV contínua, administrado semanalmente durante 12 semanas.

ou

- paclitaxel intravenoso - 175 mg/m$^2$ como perfusão IV contínua, administrado a cada 3 semanas durante 4 ciclos (dia 1 de cada ciclo).

Os resultados de eficácia da análise conjunta dos ensaios NSABP B-31 e NCCTG N9831 aquando da análise definitiva da sobrevivência livre de doença* encontram-se resumidos na tabela 6. A duração mediana do seguimento foi de 1,8 anos para os doentes no braço AC→P e 2,0 anos para os doentes no braço AC→PH.

Tabela 6: Sumário dos resultados de eficácia da análise conjunta dos ensaios NSABP B-31 e NCCTG N983 aquando da análise definitiva da sobrevivência livre de doença*

| Parâmetro | AC→P (n = 1697) | AC→PH (n = 1672) | Probabilidade de risco *vs.* AC→P (IC 95 %) valor de p |
|---|---|---|---|
| Sobrevivência livre de doença<br>Nº doentes com acontecimento (%) | 261 (15,5) | 133 (8,0) | 0,48 (0,39; 0,59)<br>p < 0,0001 |
| Recorrência à distância<br>Nº doentes com acontecimento | 193 (11,5) | 96 (5,7) | 0,47 (0,37; 0,60)<br>p < 0,0001 |
| Morte (acontecimento sobrevivência global)<br>Nº doentes com acontecimento | 92 (5,5) | 62 (3,7) | 0,67 (0,48; 0,92)<br>p = 0,014** |

A: doxorrubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; H: trastuzumab

* Duração mediana de seguimento de 1,8 anos para os doentes no braço AC→P e de 2,0 anos para os doentes no braço AC→PH

** Valor de p para a sobrevivência global não atingiu o limite estatístico pré-definido para a comparação de AC→PH *vs.* AC→P

Para o objetivo principal, sobrevivência livre de doença, a adição de Herceptin a quimioterapia com paclitaxel originou uma redução de 52 % no risco de recorrência da doença. A probabilidade de risco (HR) traduz-se num benefício absoluto, em termos de taxa de sobrevivência livre de doença a 3 anos, de 11,8 pontos percentuais (87,2 % *versus* 75,4 %), a favor do braço AC→PH (Herceptin).
No momento da atualização de segurança após um seguimento mediano de 3,5 – 3,8 anos, uma análise da sobrevivência livre de doença reconfirma a magnitude do benefício demonstrado na análise definitiva da sobrevivência livre de doença. Apesar do cruzamento para Herceptin do braço controlo, a adição de Herceptin a quimioterapia com paclitaxel resultou numa diminuição de 52 % do risco de recorrência de doença. A adição de Herceptin a quimioterapia com paclitaxel também resultou numa diminuição de 37 % do risco de morte.

A análise final pré-definida da sobrevivência global da análise conjunta dos ensaios NSABP B-31 e NCCTG N9831foi realizada quando ocorreram 707 mortes (seguimento mediano de 8,3 anos no grupo AC→P H). O tratamento com AC→PH resultou na melhoria estatisticamente significativa da sobrevivência global comparativamente a AC→P (HR estratificado = 0,64; IC 95% [0,55, 0,74]; valor de p log –rank < 0,0001). Aos 8 anos, a taxa de sobrevivência foi estimada em 86,9% para o braço AC→PH e em 79,4% no braço AC→P, um benefício absoluto de 7,4% (IC 95% 4,9%, 10,0%).

Os resultados finais de sobrevivência global da análise conjunta dos ensaios NSABP B-31 e NCCTG N9831 estão resumidos na Tabela 7 abaixo:

Tabela 7: Análise final da sobrevivência global da análise conjunta dos ensaios NSABP B-31 e NCCTG N9831

| Parâmetro | AC→P (N=2032) | AC→PH (N=2031) | Valor de p *versus* AC→P | Probabilidade de risco *versus* AC→P (95% CI) |
|---|---|---|---|---|
| Morte (evento OS):<br>Nº de doentes com o evento (%) | 418 (20,6%) | 289 (14,2%) | < 0,0001 | 0,64<br>(0,55, 0,74) |

A: doxorrubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; H: trastuzumab

Foi também realizada a análise da sobrevivência livre de doença na análise final da sobrevivência global da análise conjunta dos ensaios NSABP B-31 e NCCTG N9831. Os resultados atualizados da análise da sobrevivência livre de doença (HR estratificado = 0,61; IC 95% [0,54, 0,69]) demonstraram um benefício da sobrevivência livre de doença semelhante ao da análise primária definitiva, apesar do *crossover* para Herceptin de 24,8% dos doentes do braço AC→P. Aos 8 anos, a taxa de sobrevivência livre de doença foi estimada em 77,2% (IC 95%: 75,4, 79,1) para o braço AC→PH, um benefício absoluto de 11,8% comparativamente ao braço AC→P.

No estudo BCIRG 006, o Herceptin foi administrado em combinação com docetaxel no seguimento de quimioterapia com AC (AC→DH), ou em combinação com docetaxel e carboplatina (DCarbH).

O docetaxel foi administrado do seguinte modo:
- docetaxel intravenoso - 100 mg/m$^2$ como perfusão IV durante 1 hora, administrada de 3 em 3 semanas durante 4 ciclos (dia 2 do primeiro ciclo de docetaxel, e depois dia 1 de cada ciclo subsequente)

ou
- docetaxel intravenoso - 75 mg/m$^2$ como perfusão IV durante 1 hora, administrada de 3 em 3 semanas durante 6 ciclos (dia 2 do ciclo 1, e depois dia 1 de cada ciclo)

que foi seguido por:
- carboplatina - com um objetivo de AUC = 6 mg/ml/min, administrada por perfusão IV, durante 30-60 minutos, repetida a cada 3 semanas durante um total de 6 ciclos.

Herceptin foi administrado semanalmente com quimioterapia, e depois de 3 em 3 semanas durante um total de 52 semanas.

Os resultados de eficácia do BCIRG 006 estão resumidos nas tabelas 8 e 9. A duração mediana do seguimento foi de 2,9 anos para o braço AC→D e 3,0 anos para cada um dos braços AC→DH e DCarbH.

Tabela 8: Síntese da análise de eficácia BCIRG 006 AC→D *versus* AC→DH

| Parâmetro | AC→D (n = 1073) | AC→DH (n = 1074) | Probabilidade de risco *vs.* AC→D (IC 95 %) valor de p |
|---|---|---|---|
| Sobrevivência livre de doença Nº doentes com acontecimento | 195 | 134 | 0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001 |
| Recorrência à distância Nº doentes com acontecimento | 144 | 95 | 0,59 (0,46; 0,77) p < 0,0001 |
| Morte (acontecimento sobrevivência global) Nº doentes com acontecimento | 80 | 49 | 0,58 (0,40; 0,83) p = 0,0024 |

AC→D = doxorrubicina mais ciclofosfamida, seguido de docetaxel; AC→DH = doxorrubicina mais ciclofosfamida, seguido de docetaxel mais trastuzumab; IC = intervalo de confiança

Tabela 9: Síntese da análise de eficácia BCIRG 006 AC→D *versus* DCarbH

| Parâmetro | AC→D (n = 1073) | DCarbH (n = 1074) | Probabilidade de risco *vs.* AC→D (IC 95 %) valor de p |
|---|---|---|---|
| Sobrevivência livre de doença Nº doentes com acontecimento | 195 | 145 | 0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003 |
| Recorrência à distância Nº doentes com acontecimento | 144 | 103 | 0,65 (0,50; 0,84) p = 0,0008 |
| Morte (acontecimento sobrevivência global) Nº doentes com acontecimento | 80 | 56 | 0,66 (0,47; 0,93) p = 0,0182 |

AC→D = doxorrubicina mais ciclofosfamida, seguido de docetaxel; DCarbH = docetaxel, carboplatina e trastuzumab; IC = intervalo de confiança

No estudo BCIRG 006, para o objetivo principal, sobrevivência livre de doença, a probabilidade de risco traduz-se num benefício absoluto, em termos de taxa de sobrevivência livre de doença a 3 anos, estimado em 5,8 pontos percentuais (86,7 % *versus* 80,9 %) a favor do braço AC→DH (Herceptin) e 4,6 pontos percentuais (85,5 % *versus* 80,9 %) a favor do braço DCarbH (Herceptin), em comparação com AC→D.

No estudo BCIRG 006, 213/1075 doentes no braço DCarbH (TCH), 221/1074 doentes no braço AC® DH (AC® TH), e 217/1073 no braço AC→D (AC® T) apresentavam um índice de Karnofsky ≤ 90 (quer 80 ou 90). Não se identificou benefício de sobrevivência livre de doença neste sub-grupo de doentes (probabilidade de risco = 1,16; 95 % IC [0,73; 1,83] para DCarbH (TCH) *versus* AC® D (AC® T); probabilidade de risco 0,97; 95% IC [0,60; 1,55] para AC® DH (AC® TH) *versus* AC® D).

Adicionalmente foi realizada uma análise exploratória *post-hoc* dos conjuntos de dados da análise conjunta dos estudos clínicos NSABP B-31/NCCTG N9831* e BCIRG006, combinando os acontecimentos sobrevivência livre de doença (DFS) e os acontecimentos cardíacos sintomáticos, resumida na tabela 10:

Tabela 10: Resultados da análise exploratória *post-hoc* da análise conjunta dos estudos clínicos NSABP B-31/NCCTG N9831* e BCIRG006, combinando os acontecimentos DFS e os acontecimentos cardíacos sintomáticos

| | AC® PH (*vs.* AC® P) (NSABP B-31 e NCCTG N9831)* | AC® DH (*vs.* AC® D) (BCIRG 006) | DCarbH (*vs.* AC® D) (BCIRG 006) |
|---|---|---|---|
| Análise primária de eficácia<br>Probabilidade de risco de DFS<br>(IC 95%)<br>valor de p | 0,48<br>(0,39; 0,59)<br>p < 0,0001 | 0,61<br>(0,49; 0,77)<br>p < 0,0001 | 0,67<br>(0,54; 0,83)<br>p = 0,0003 |
| Análise de eficácia no seguimento a longo prazo**<br>Probabilidade de risco de DFS<br>(IC 95 %)<br>Valor de p | 0,61<br>(0,54, 0,69)<br>p < 0,0001 | 0,72<br>(0,61, 0,85)<br>p < 0,0001 | 0,77<br>(0,65, 0,90)<br>p= 0,0011 |
| Análise exploratória post-hoc com DFS e acontecimentos cardíacos sintomáticos<br>Seguimento a longo-prazo**<br>Probabilidade de risco<br>(IC 95%) | 0,67<br>(0,60; 0,75) | 0,77<br>(0,66; 0,90) | 0,77<br>(0,66; 0,90) |

A: doxorrubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; D: docetaxel; Carb: carboplatina; H: trastuzumab
IC = intervalo de confiança
* A quando da análise definitiva da sobrevivência livre de doença. A duração mediana do seguimento foi de 1,8 anos no braço AC→P e de 2,0 anos no braço AC→PH
** A duração mediana de seguimento a longo prazo para a Análise Conjunta dos estudos clínicos foi de 8,3 anos (intervalo: 0,1 a 12,1) para o braço AC→PH e 7,9 anos (intervalo: 0,0 a 12,2) para o braço AC→P; A duração mediana de seguimento a longo prazo para o estudo BCIRG 006 foi de 10,3 anos para o braço AC→D (intervalo: 0,0 a 12,6) e braço DCarbH (intervalo: 0,0 a 13,1) e foi de 10,4 anos (intervalo: 0,0 a 12,7) no braço AC→DH.

*Cancro da mama em estadios precoces (contexto neoadjuvante-adjuvante)*

*Formulação intravenosa*

Até ao momento, não estão disponíveis resultados que comparem a eficácia de Herceptin administrado com quimioterapia em contexto adjuvante com a obtida em contexto neoadjuvante-adjuvante.

Em contexto de tratamento neoadjuvante-adjuvante, o estudo MO16432, um ensaio multicêntrico aleatorizado, foi desenhado para investigar a eficácia clínica da administração concomitante de Herceptin com quimioterapia neoadjuvante incluindo uma antraciclina e um taxano, seguido de Herceptin adjuvante, até 1 ano de duração total de tratamento. Foram recrutados doentes com cancro da mama localmente avançado recém-diagnosticados (estadio III) ou com cancro da mama em estadios precoces inflamatório. Os doentes com tumores HER2+ foram aleatorizados para receber quimioterapia neoadjuvante concomitantemente com Herceptin neoadjuvante-adjuvante, ou apenas quimioterapia neoadjuvante.

No estudo MO16432, Herceptin (8 mg/kg dose de carga, seguido de 6 mg/kg de manutenção, cada 3 semanas) foi administrado concomitantemente com 10 ciclos de quimioterapia neoadjuvante do seguinte modo:

- doxorrubicina 60 mg/m$^2$ e paclitaxel 150 mg/m$^2$, administrado de 3 em 3 semanas durante 3 ciclos, que foi seguido por:
- paclitaxel 175 mg/m$^2$ administrado de 3 em 3 semanas durante 4 ciclos,
que foi seguido por:
- CMF no dia 1 e 8, a cada 4 semanas durante 3 ciclos,
que foi seguido, após a cirurgia, por:
- ciclos adicionais de Herceptin adjuvante (para completar 1 ano de tratamento).

A tabela 11 seguinte resume os resultados de eficácia do estudo MO16432. No grupo Herceptin a duração mediana do seguimento foi de 3,8 anos.

Tabela 11: Resultados de eficácia do estudo MO16432

| Parâmetro | Quimioterapia + Herceptin (n = 115) | Apenas quimioterapia (n = 116) | |
|---|---|---|---|
| Sobrevivência livre de acontecimento<br><br>Nº de doentes com acontecimento | 46 | 59 | Probabilidade de risco (95 % IC)<br>0,65 (0,44; 0,96)<br>p = 0,0275 |
| Total resposta patológica completa* (95% IC) | 40 % (31,0; 49,6) | 20,7 % (13,7; 29,2) | p = 0,0014 |
| Sobrevivência global<br><br>Nº de doentes com acontecimento | 22 | 33 | Probabilidade de risco (95 % IC)<br>0,59 (0,35; 1,02)<br>p = 0,0555 |

*definido como qualquer ausência de cancro invasivo tanto na mama como nos gânglios axilares

Foi estimado um benefício absoluto de 13 pontos percentuais, a favor do grupo Herceptin, em termos de taxa de sobrevivência livre de acontecimento a 3 anos (65 % *versus* 52 %).

*Formulação subcutânea*

O estudo BO22227 foi desenhado para demonstrar a não inferioridade do tratamento com a formulação subcutânea de Herceptin *versus* a formulação intravenosa de Herceptin, com base em objetivos coprimários de farmacocinética e de eficácia ($C_{vale}$ de trastuzumab na pré-dose Ciclo 8 e taxa de pCR na cirúrgia definitiva, respectivamente). Um total de 595 doentes com cancro da mama HER2 positivo, operável ou localmente avançado, incluindo cancro da mama inflamatório, receberam 8 ciclos da formulação intravenosa de Herceptin ou da formulação subcutânea de Herceptin, concomitantemente com quimioterapia (4 ciclos de perfusão intravenosa de 75 mg/m$^2$ de docetaxel, seguido de 4 ciclos de FEC ([bólus ou perfusão intravenosa de 500 mg/m$^2$ de 5-Fluorouracilo; bólus ou perfusão intravenosa de 75 mg/m$^2$ de epirrubicina; bólus ou perfusão intravenosa de 500 mg/m$^2$ de ciclofosfamida]), seguido de cirurgia, e continuação do tratamento com a formulação intravenosa de Herceptin ou com a formulação subcutânea de Herceptin, de acordo com a aleatorização inicial, durante 10 ciclos adicionais, num total de 1 ano de tratamento.

A análise do objetivo coprimário de eficácia, a resposta patológica completa (pCR), definida como a ausência de células neoplásicas invasivas na mama, resultou em taxas de 40,7 % (IC 95 %: 34,7; 46,9) no braço de Herceptin intravenoso e de 45,4 % (IC 95 %: 39,2 %; 51,7 %) no braço de Herceptin subcutâneo, com uma diferença de 4,7 pontos percentuais a favor do braço de Herceptin subcutâneo. O limite inferior do intervalo de confiança unilateral de 97,5 % para a diferença das taxas de pCR foi de -4,0, estabelecendo a não-inferioridade de Herceptin subcutâneo em relação ao objectivo coprimário.

Tabela 12: Sumário da resposta patológica completa (pCR)

| | Herceptin IV (N = 263) | Herceptin SC (N=260) |
|---|---|---|
| pCR (ausência de células neoplásicas invasivas na mama) | 107 (40,7%) | 118 (45,4%) |
| Não respondedores | 156 (59,3%) | 142 (54,6%) |
| IC 95% exato para a taxa de pCR* | (34,7; 46,9) | (39,2; 51,7) |
| Diferença na pCR (braço SC menos IV) | 4,70 | |
| Limite inferior do IC unilateral de 97.5% para a diferença na pCR** | -4,0 | |

*Intervalo de confiança para uma amostra binomial utilizando o método *Pearson-Clopper*
**Para este cálculo foi utilizada a correção de continuidade de *Anderson and Hauck (1986)*

Análises com um período de seguimento mais longo, com uma mediana de tempo de seguimento superior a 40 meses, suportaram a não inferioridade de eficácia de Herceptin subcutâneo quando comparado com Herceptin intravenoso com resultados comparáveis de sobrevivência livre de eventos (EFS) e de sobrevivência global (OS) (taxas de EFS a 3 anos de 73% no braço de Herceptin intravenoso e de 76% no braço de Herceptin subcutâneo, e taxas de OS a 3 anos de 90% no braço de Herceptin intravenoso e de 92% no braço de Herceptin subcutâneo).

Em relação à não inferioridade do objetivo coprimário de farmacocinética, valor de $C_{vale}$ de trastuzumab no estado estacionário no final do Ciclo 7 de tratamento, ver a secção 5.2. Propriedades farmacocinéticas. Em relação ao perfil de segurança comparativo, ver a secção 4.8.

A análise final, com uma mediana de seguimento superior a 70 meses, demonstrou EFS e OS semelhantes entre os doentes que receberam Herceptin IV e os que receberam Herceptin SC. A taxa de EFS a 6 anos foi de 65% em ambos os braços (população ITT: HR=0,98 [95% IC: 0,74;1,29]) e a taxa de OS foi de 84% em ambos os braços (população ITT: HR=0,94 [95% IC: 0,61;1,45]).

O estudo MO28048, que investiga a segurança e a tolerabilidade da formulação subcutânea de Herceptin como terapêutica adjuvante em doentes com cancro da mama em estádios precoces HER2 positivo que foram incluídos quer no coorte de Herceptin subcutâneo em frasco para injectáveis (N=1868 doentes, incluindo 20 doentes que recebem terapêutica neoadjuvante) quer no coorte de Herceptin subcutâneo em sistema de administração (N=710 doentes, incluindo 21 doentes que recebem terapêutica neoadjuvante), não resultou em novos sinais de segurança. Os resultados foram consistentes com o perfil de segurança conhecido das formulações de Herceptin intravenoso e Herceptin subcutâneo. Adicionalmente, o tratamento adjuvante com a dose fixa de Herceptin subcutâneo em cancro da mama em estádios precoces de doentes com peso corporal inferior não foi associado a um risco aumentado de segurança, acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves quando comparado com doentes de peso corporal superior. Os resultados finais do estudo BO22227, com uma mediana de seguimento superior a 70 meses, também foram consistentes com o perfil de segurança conhecido de Herceptin IV e Herceptin SC, não tendo sido observados novos sinais de segurança.

<u>População pediátrica</u>

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Herceptin em todos os sub-grupos da população pediátrica para o cancro da mama (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

No estudo BO22227 de fase III, a farmacocinética da dose de 600 mg de trastuzumab administrada por via subcutânea de 3 em 3 semanas, foi comparada com a da via intravenosa (dose de carga de 8 mg/kg, dose de manutenção de 6 mg/kg, de 3 em 3 semanas). Os resultados de farmacocinética para o

objetivo coprimário, $C_{vale}$ pré-dose Ciclo 8, demonstraram não inferioridade da formulação subcutânea de Herceptin em comparação com a dose intravenosa de Herceptin, ajustada ao peso corporal.

Durante a fase de tratamento neoadjuvante do estudo, no momento da pré-dose Ciclo 8, a $C_{vale}$ mediana foi superior no braço da formulação subcutânea de Herceptin (78,7 mcg/ml) em relação ao braço de Herceptin intravenoso (57,8 mcg/ml). Durante a fase de tratamento adjuvante, no momento da pré-dose Ciclo 13, os valores medianos de $C_{vale}$ foram de 90,4 mcg/ml e de 62.1 mcg/ml, respetivamente. Com base nos dados observados no estudo BO22227, o estado estacionário, com a formulação intravenosa, foi atingido no Ciclo 8. Com a formulação subcutânea de Herceptin, as concentrações atingiram aproximadamente o estado estacionário após a dose do ciclo 7 (pré-dose Ciclo 8) com pequeno aumento na concentração (<15%) até ao Ciclo 13. A $C_{vale}$ mediana, avaliada pré-dose do Ciclo 18 subcutâneo, foi de 90,7 mcg/ml e é semelhante à do Ciclo 13, o que sugere que não há um aumento adicional após o Ciclo 13.

No seguimento da administração subcutânea, o $T_{max}$ mediano foi de, aproximadamente, 3 dias, com grande variabilidade interindividual (variação 1-14 dias). A $C_{max}$ mediana foi expectavelmente menor no braço da formulação subcutânea de Herceptin (149 mcg/ml) do que no braço da intravenosa (final do valor de perfusão: 221 mcg/ml).

No seguimento da dose do Ciclo 7, a $AUC_{0\text{-}21\ dias}$ mediana foi aproximadamente 10 % superior com a formulação subcutânea de Herceptin, em comparação com a formulação intravenosa de Herceptin, com valores medianos da AUC de 2268 mcg/ml•dia e 2056 mcg/ml•dia, respetivamente. No seguimento da dose do Ciclo 12, a $AUC_{0\text{-}21\ dias}$ foi aproximadamente 20 % superior com a formulação subcutânea de Herceptin, em comparação com a dose intravenosa de Herceptin, com valores medianos da AUC de 2610 mcg/ml•dia e 2179 mcg/ml•dia, respetivamente. Devido ao impacto significativo do peso corporal na depuração de trastuzumab e da utilização de uma dose fixa para a administração subcutânea, a diferença na exposição entre a administração subcutânea e intravenosa foi dependente do peso corporal: em doentes com um peso corporal menor que 51 kg, a AUC mediana de trastuzumab no estado estacionário foi de cerca de 80 % superior após o tratamento subcutâneo do que após o intravenoso, enquanto que a AUC foi 20 % menor após o tratamento subcutâneo do que após o intravenoso no grupo com o maior peso corporal (> 90Kg).

Para descrever as concentrações farmacocinéticas observadas após a administração de Herceptin IV e Herceptin SC em doentes com cancro da mama HER2 positivo em estadios precoces (CMp) foi construído um modelo de farmacocinética populacional, com eliminação do compartimento central paralela linear e não-linear, utilizando dados farmacocinéticos agrupados de Herceptin SC e Herceptin IV do estudo de fase III BO2227. A biodisponibilidade estimada de trastuzumab administrado em formulação subcutânea foi de 77,1 % e a constante da taxa de absorção de primeira ordem foi estimada em 0,4 dia1. A depuração linear foi de 0,111 l/dia e o volume do compartimento central ($V_c$) foi de 2,9 1. Os valores do parâmetro de Michaelis-Menten ($K_m$) foram de 11,9 mg/dia e 33,9 mcg/ml para a $V_{max}$ e $K_m$, respetivamente. O peso corporal e a alanina aminotransferase sérica (SGPT/ALT) revelaram uma influência estatisticamente significativa na farmacocinética, no entanto, simulações demonstraram que não são necessários ajustes de dose nos doentes com CMp. Os valores da exposição farmacocinética previstos para a população (mediana com percentis 5º - 95º) para os regimes de dose de Herceptin SC em doentes com CMp são apresentados na Tabela 13 abaixo.

Tabela 13 Valores de exposição farmacocinética previstos para a população (mediana com percentis 5º - 95º) para o regime de dose de Herceptin SC 600 mg q3w em doentes com CMp

| **Tipo de tumor primário e Regime** | **Ciclo** | **N** | **$C_{min}$ (mcg/ml)** | **$C_{max}$ (mcg/ml)** | **$AUC_{0\text{-}21\ dias}$ (mcg.dia/ml)** |
|---|---|---|---|---|---|
| CMp 600 mg Herceptin SC q3w | Ciclo 1 | 297 | 28,2 (14,8 – 40,9) | 79,3 (56,1 - 109) | 1065 (718 - 1504) |
| | Ciclo 7 (estado estacionário) | 297 | 75,0 (35,1 - 123) | 149 (86,1 - 214) | 2337 (1258 - 3478) |

*Período de eliminação de Trastuzumab*
O período de eliminação de trastuzumab foi avaliado, utilizando o modelo de farmacocinética populacional, após administração subcutânea. Os resultados destas simulações indicam que pelo menos 95% dos doentes atingirão concentrações <1 mcg/ml (aproximadamente 3% da $C_{min,ss}$ prevista para a população ou cerca de 97% de período de eliminação) aos 7 meses.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Herceptin Intravenoso
Em estudos até 6 meses de duração, não se observaram indícios de toxicidade aguda ou de toxicidade relacionada com a administração de doses múltiplas, nem de toxicidade reprodutiva em estudos de teratogenicidade, de fertilidade da fêmea ou de toxicidade na fase tardia da gestação/passagem através da placenta. Herceptin não é genotóxico. Um estudo da trealose, um dos principais excipientes da formulação, não revelou toxicidade.

Não foram realizados estudos no animal a longo prazo para estabelecer o potencial carcinogénico de Herceptin nem para determinar os seus efeitos na fertilidade do macho.

Herceptin Subcutâneo
Foi realizado um estudo de dose única em coelhos e um estudo de toxicidade de dose múltipla de 13 semanas em macacos Cinomolgos. O estudo do coelho foi realizado para examinar especificamente aspetos de tolerância locais. O estudo de 13 semanas foi realizado para confirmar que a alteração da via de administração e a utilização do novo excipiente hialuronidase humana recombinante (rHuPH20) não têm efeito nas características de segurança de Herceptin. A formulação subcutânea de Herceptin foi bem tolerada localmente e sistemicamente.

A hialuronidase encontra-se na maioria dos tecidos do corpo humano. Dados não-clínicos da hialuronidase humana recombinante não revelaram riscos especiais para humanos, baseados em estudos convencionais de toxicidade de dose múltipla, incluindo objetivos de segurança farmacológica. Estudos de toxicidade reprodutiva com rHuPH20 revelaram toxicidade embrio-fetal em ratos com exposição sistémica elevada, mas não mostraram potencial teratogénico.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1. Lista dos excipientes

Hialuronidase humana recombinante (rHuPH20)
L-histidina
Cloridrato de L-histidina monohidratado
a,a-trealose, di-hidratada
L-metionina
Polissorbato 20
Água para preparações injetáveis

### 6.2 Incompatibilidades

A formulação subcutânea de Herceptin é uma solução pronta a utilizar e não deve ser misturada nem diluída com outros produtos.

Não se observaram incompatibilidades entre a formulação subcutânea de Herceptin e o material de polipropileno ou policarbonato da seringa ou o aço inoxidável do dispositivo de transferência, as agulhas de injeção e as rolhas de polietileno forma de cone Luer.

### 6.3 Prazo de validade

21 meses.

Uma vez transferido do frasco para injetáveis para a seringa, o medicamento é física e quimicamente estável durante 28 dias a 2 ºC – 8 ºC, e durante 6 horas (tempo cumulativo no frasco e na seringa) a temperatura ambiente (máximo de 30 ºC) em luz natural difusa.

Dado que Herceptin não contém nenhum conservante antimicrobiano, do ponto de vista microbiológico o medicamento deve ser utilizado imediatamente.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).
Não congelar.
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
Uma vez retirado do frigorífico, a formulação subcutânea de Herceptin deve ser administrada no espaço de 6 horas e não deverá ser mantida a uma temperatura superior a 30 ºC.

Em relação às condições de conservação do medicamento aberto, ver secção 6.3 e 6.6.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Um frasco para injetáveis de 6 ml de vidro transparente do tipo I, com tampa de borracha butílica laminada com um filme de fluororesina, contendo 5 ml de solução (600 mg de trastuzumab).

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O Herceptin deve ser inspecionado visualmente antes da administração para garantir que não existem partículas nem alterações da coloração.

O Herceptin destina-se apenas a utilização única.

Dado que Herceptin não contém nenhum conservante antimicrobiano, do ponto de vista microbiológico o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, a preparação deve ocorrer em condições assépticas validadas e controladas. Após a transferência da solução para a seringa, recomenda-se substituir a agulha da transferência por uma tampa de seringa, para evitar que a solução seque na agulha e não comprometer a qualidade do medicamento. A agulha de administração hipodérmica deve ser colocada na seringa imediatamente antes da administração, seguido do acerto do volume para 5 ml.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

## 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/145/002

## 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 28 de agosto de 2000
Data da última renovação: 28 de agosto de 2010

## 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

## ANEXO II

**A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Roche Diagnostics GmbH
Pharma Biotech Penzberg
Nonnenwald 2
D-82377 Penzberg
Alemanha

Genentech Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA 95688
EUA

Roche Singapore Technical Operations Pte. Ltd.
10 Tuas Bay Link
637394 Singapura
Singapura

Lonza Biologics Tuas Pte Ltd
35 Tuas South Ave. 6
637377 Singapura
Singapura

Lonza Portsmouth
101 International Dr.
Portsmouth, NH03801
EUA

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

## B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2.)

## C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

· **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

· **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**

**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

# A. ROTULAGEM

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Herceptin 150 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Trastuzumab

## 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

O frasco para injetáveis contém 150 mg de trastuzumab. Após reconstituição, 1 ml de concentrado contém 21 mg de trastuzumab.

## 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloridrato de L-histidina monohidratado, L-histidina, polissorbato 20, a,a-trealose di-hidratada.

## 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

## 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para administração por via intravenosa após reconstituição e diluição
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

## 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

## 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

## 8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

## 9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2ºC – 8 ºC)

## 10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

## 11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

## 12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/145/001

## 13. NÚMERO DO LOTE

Lote

## 14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

## 15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

## 16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

## 17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

## 18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Herceptin 150 mg pó para concentrado
Trastuzumab
Apenas para administração por via intravenosa

## 2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

## 3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

## 4. NÚMERO DO LOTE

Lot

## 5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

## 6. OUTRAS

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Herceptin 600 mg solução injetável em frasco para injetáveis
Trastuzumab

## 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis contém 600 mg/5 ml de trastuzumab.

## 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Hialuronidase humana recombinante (rHuPH20)
L-histidina
Cloridrato de L-histidina monohidratado
a,a-trealose di-hidratada
L-metionina
Polissorbato 20
Água para preparações injetáveis

## 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 frasco para injetáveis

## 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração subcutânea apenas
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

## 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

## 7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO

## 8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

## 9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2 ºC – 8 ºC)
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz
Não congelar

## 10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

## 11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

## 12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/145/002

## 13. NÚMERO DO LOTE

Lote

## 14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

## 15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

## 16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

## 17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

## 18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Herceptin 600 mg solução injetável
Trastuzumab
Para administração subcutânea apenas

## 2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

## 3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

## 4. NÚMERO DO LOTE

Lot

## 5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

600 mg/ 5ml

## 6. OUTRAS

## B. FOLHETO INFORMATIVO

**FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR**

**Herceptin 150 mg pó para concentrado para solução para perfusão**
Trastuzumab

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

**O que contém este folheto:**

1. O que é Herceptin e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Herceptin
3. Como é administrado Herceptin
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Herceptin
6. Conteúdo da embalagem e outras informações


## 1. O que é Herceptin e para que é utilizado

Herceptin contém a substância ativa trastuzumab, que é um anticorpo monoclonal. Os anticorpos monoclonais ligam-se a proteínas específicas ou antigénios. O trastuzumab é concebido para ligar-se seletivamente a um antigénio chamado recetor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). O HER2 encontra-se em grandes quantidades na superfície de algumas células do cancro, estimulando o seu crescimento. Quando o Herceptin se liga ao HER2, impede o crescimento dessas células e provoca a morte das mesmas.

O seu médico pode prescrever-lhe Herceptin para o tratamento do cancro da mama ou do cancro gástrico:
- Se tiver cancro da mama em estadios precoces com níveis elevados de uma proteína denominada de HER2.
- Se tiver cancro da mama metastizado (cancro da mama que se disseminou para além do tumor inicial) com níveis elevados de HER2. Herceptin pode ser prescrito em associação com o medicamento de quimioterapia paclitaxel ou docetaxel, como o primeiro tratamento para o cancro da mama metastizado, ou pode ser prescrito sozinho se outros tratamentos não foram bem-sucedidos. Também é utilizado em associação com medicamentos chamados inibidores da aromatase, em doentes com cancro da mama metastizado com níveis elevados de HER2 e com recetores hormonais (cancro que é sensível à presença de hormonas sexuais femininas).
- Se tiver cancro gástrico metastizado com níveis elevados de HER2, em associação com outros medicamentos para o cancro, capecitabina, ou 5-fluorouracilo, e cisplatina.

## 2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Herceptin

**Não utilize Herceptin se:**
- tem alergia ao trastuzumab, a proteínas murinas (de rato) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- tem problemas respiratórios graves em repouso, devido ao cancro, ou se precisar de tratamento com oxigénio.

**Advertências e precauções**
O seu médico irá acompanhar de perto o seu tratamento.

**Monitorização do coração**
O tratamento com Herceptin, sozinho ou com um taxano, pode afetar o coração, especialmente se já utilizou alguma vez uma antraciclina (taxanos e antraciclinas são outros dois tipos de medicamentos utilizados para tratar o cancro). Os efeitos podem ser moderados ou graves e podem causar a morte. Assim, o funcionamento do seu coração será controlado antes, durante (a cada 3 meses) e após (até 2 a 5 anos) o tratamento com Herceptin. Se desenvolver qualquer sinal de insuficiência cardíaca (bombeamento inadequado do sangue pelo coração), o funcionamento do seu coração poderá ser examinado mais frequentemente (a cada 6 a 8 semanas), poderá receber tratamento para a insuficiência cardíaca ou poderá ter de parar o tratamento com Herceptin.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Herceptin se:

- alguma vez tiver tido insuficiência cardíaca, doença arterial coronária, valvulopatia cardíaca (sopros no coração), tensão arterial alta, tiver tomado qualquer medicamento para a tensão arterial alta ou se está a tomar atualmente qualquer medicamento para a tensão arterial alta.

- alguma vez tiver sido tratado ou se está atualmente a ser tratado com um medicamento chamado doxorrubicina ou epirrubicina (medicamentos usados para tratar o cancro). Estes medicamentos (ou quaisquer outras antraciclinas) podem danificar o músculo do coração e aumentar o risco de ter problemas cardíacos com Herceptin.

- tiver falta de ar, principalmente se está atualmente a ser tratado com um taxano. O Herceptin pode causar dificuldades respiratórias, especialmente quando é administrado pela primeira vez. Esta situação pode ser mais grave se já tiver falta de ar. Muito raramente, doentes com dificuldades respiratórias graves antes do tratamento morreram quando lhes foi administrado Herceptin.

- alguma vez fez outro tratamento para o cancro.

Se lhe for administrado Herceptin com qualquer outro medicamento para tratar o cancro, tais como paclitaxel, docetaxel, um inibidor da aromatase, capecitabina, 5-fluorouracilo ou cisplatina, deverá ler também o Folheto Informativo destes medicamentos.

**Crianças e adolescentes**
Herceptin não é recomendado para doentes com idade inferior a 18 anos.

**Outros medicamentos e Herceptin**
Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

A eliminação de Herceptin do seu corpo pode demorar até 7 meses. Assim, se iniciar qualquer medicamento novo nos 7 meses seguintes ao fim do tratamento, deve informar o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro de que lhe foi administrado Herceptin.

**Gravidez**
- Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento.
- Deve utilizar contraceção eficaz durante o tratamento com Herceptin e durante, pelo menos, 7 meses após o fim do tratamento.
- O seu médico irá aconselhá-la sobre os riscos e benefícios de ser tratada com Herceptin durante a gravidez. Em casos raros, foi observada em mulheres grávidas a receber tratamento com Herceptin, uma redução na quantidade de líquido (amniótico) que rodeia o bebé em desenvolvimento no útero. Esta situação pode ser prejudicial ao seu bebé no útero e tem sido associada a um desenvolvimento incompleto dos pulmões, originando morte fetal.

**Amamentação**
Não amamente o seu bebé durante o tratamento com Herceptin nem nos 7 meses após a última dose de Herceptin, uma vez que Herceptin pode passar para o seu bebé através do leite materno.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

**Condução de veículos e utilização de máquinas**
Herceptin pode afetar a sua capacidade de conduzir um carro ou de utilizar máquinas. Se apresentar sintomas como calafrios e febre durante o tratamento, não deverá conduzir nem utilizar máquinas até que estes sintomas desapareçam.

## 3. Como é administrado Herceptin

Antes de iniciar o tratamento, o seu médico irá determinar a quantidade de HER2 no seu tumor. Apenas os doentes com uma grande quantidade de HER2 serão tratados com Herceptin. Herceptin só deverá ser administrado por um médico ou enfermeiro. O seu médico irá prescrever a dose e regime de tratamento adequado para ***si***. A dose de Herceptin depende do seu peso corporal.

Existem dois tipos (formulações) diferentes de Herceptin:
· um é administrado sob a forma de uma perfusão numa veia (perfusão intravenosa)
· o outro é administrado sob a forma de uma injeção por baixo da pele (injeção subcutânea).
É importante verificar a rotulagem do medicamento de modo a garantir que a formulação correta está a ser administrada, tal como prescrito. A formulação intravenosa de Herceptin não se destina a administração subcutânea e deverá apenas ser administrada através de uma perfusão intravenosa.
Se for considerado apropriado para si o seu médico pode considerar mudar o seu tratamento de Herceptin intravenoso para Herceptin subcutâneo (e vice versa).

A formulação intravenosa de Herceptin é administrada sob a forma de uma perfusão intravenosa ("gota a gota") diretamente nas suas veias. A primeira dose do seu tratamento é administrada durante 90 minutos e será observado por um profissional de saúde durante a administração para o caso de ter quaisquer efeitos secundários. Se a primeira dose for bem tolerada, as doses seguintes poderão ser administradas durante 30 minutos (ver secção 2 em "Advertências e precauções"). O número de perfusões que receber dependerá da sua resposta ao tratamento. O seu médico discutirá consigo este assunto.

Para prevenir erros de medicação é importante verificar os rótulos do frasco para injetáveis de forma a garantir que o medicamento a ser preparado e administrado é Herceptin (trastuzumab) e não trastuzumab emtansina.

Para o cancro da mama em estadios precoces, cancro da mama metastizado e cancro gástrico metastizado, Herceptin é administrado de 3 em 3 semanas. Herceptin também pode ser administrado uma vez por semana para o cancro da mama metastizado.

**Se parar de utilizar Herceptin**
Não pare de utilizar este medicamento sem falar primeiro com o seu médico. Todas as doses devem ser administradas na altura certa, todas as semanas ou de 3 em 3 semanas (dependendo do seu calendário de tratamento). Isto ajuda a que o medicamento funcione o melhor possível.

A eliminação de Herceptin do seu corpo pode demorar até 7 meses. Consequentemente o seu médico pode decidir continuar a verificar o funcionamento do seu coração, mesmo após o final do tratamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

## 4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Alguns desses efeitos secundários podem ser graves e podem levar à hospitalização.

Durante uma perfusão de Herceptin podem ocorrer calafrios, febre e outros sintomas do tipo gripal. Estes efeitos são muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas). Outros sintomas relacionados com a perfusão são: sensação de enjoo (náuseas), vómitos, dor, aumento da tensão muscular e tremor, dor de cabeça, tonturas, dificuldades respiratórias, síbilos ("silvos de gato"), tensão arterial alta ou baixa, alterações do ritmo cardíaco (palpitações, coração acelerado ou batimento irregular do coração), inchaço da face e dos lábios, erupção cutânea e sensação de cansaço. Alguns destes sintomas podem ser graves e alguns doentes morreram (ver secção 2 em "Advertências e precauções").

Estes efeitos ocorrem principalmente com a primeira perfusão intravenosa ("gota a gota" na veia) e nas primeiras horas que se seguem ao início da perfusão. Habitualmente são temporários. Será observado por um profissional de saúde durante a perfusão e durante, pelo menos, seis horas após o início da primeira perfusão e nas duas horas após o início das perfusões seguintes. Se desenvolver uma reação, o profissional de saúde irá diminuir ou parar a perfusão e poderá ser-lhe administrado tratamento para controlar os efeitos secundários. A perfusão pode continuar após a melhoria dos sintomas.

Ocasionalmente, os sintomas podem começar mais de 6 horas após o início da perfusão. Se isto lhe acontecer, contacte o seu médico imediatamente. Por vezes, os sintomas podem melhorar, e depois, mais tarde, piorarem.

**Efeitos secundários graves**
Em qualquer altura, durante o tratamento com Herceptin, podem surgir outros efeitos secundários para além dos relacionados com a perfusão**. Informe imediatamente o médico ou enfermeiro se observar algum dos efeitos secundários seguintes:**

- Por vezes podem ocorrer problemas cardíacos durante o tratamento e, ocasionalmente, após o tratamento ter terminado, e podem ser graves. Estes incluem enfraquecimento do músculo cardíaco que pode levar a insuficiência cardíaca, inflamação da membrana que reveste o coração e alterações do ritmo cardíaco. Isto poderá originar sintomas como falta de ar (incluindo falta de ar à noite), tosse, retenção de líquidos (inchaço) nas pernas ou braços, palpitações (coração a vibrar ou batimento irregular do coração) (ver 2. Monitorização do coração).

O seu médico irá monitorizar o seu coração regularmente durante e após o tratamento, mas deve informá-lo imediatamente se sentir algum dos sintomas mencionados acima.

- Síndrome de lise tumoral (um conjunto de complicações metabólicas que ocorrem após o tratamento do cancro, caracterizadas por níveis sanguíneos elevados de potássio e fosfato e níveis sanguíneos baixos de cálcio). Os sintomas podem incluir problemas de rins (fraqueza, falta de ar, fadiga e confusão), problemas de coração (coração a vibrar ou um batimento do coração mais rápido ou mais lento), convulsões, vómitos ou diarreia e formigueiro na boca, mãos ou pés.

Se sentir qualquer dos sintomas mencionados acima quando o seu tratamento com Herceptin terminar, deve consultar o seu médico e informá-lo de que foi previamente tratado com Herceptin.

**Efeitos secundários muito frequentes de Herceptin:** podem afetar mais de 1 em 10 pessoas:
- infeções
- diarreia
- obstipação

- azia (dispepsia)
- fadiga
- erupções cutâneas
- dor no peito
- dor abdominal
- dor articular
- baixo número de glóbulos vermelhos e glóbulos brancos (células que ajudam a combater infeções) por vezes com febre
- dor muscular
- conjuntivite
- lacrimejo (lágrimas nos olhos)
- sangramento do nariz
- corrimento nasal
- queda de cabelo
- tremor
- afrontamentos
- tonturas
- alterações das unhas
- perda de peso
- perda de apetite
- dificuldade em adormecer (insónia)
- alteração do paladar
- baixa contagem de plaquetas
- nódoas negras
- dormência ou formigueiro nos dedos das mãos e pés
- vermelhidão, inchaço ou feridas na boca e/ou garganta
- dor, inchaço, vermelhidão ou formigueiro nas mãos e/ou pés
- falta de ar
- dor de cabeça
- tosse
- vómitos
- náusea

**Efeitos secundários frequentes de Herceptin:** podem afetar até 1 em 10 pessoas:

- reações alérgicas
- infeções de garganta
- infeções da bexiga e da pele
- herpes zóster (zona)
- inflamação da mama
- inflamação do fígado
- alterações renais
- tónus ou tensão muscular aumentados (hipertonia)
- dor nos braços e/ou pernas
- erupção cutânea com comichão
- sonolência
- hemorroidas
- comichão
- secura da boca e da pele
- olhos secos
- transpiração
- sensação de fraqueza e má disposição
- ansiedade
- depressão
- pensamento anómalo
- asma
- infeção pulmonar
- doenças pulmonares
- dor nas costas
- dor no pescoço
- dor óssea
- acne
- cãibras nas pernas

**Efeitos secundários pouco frequentes de Herceptin**: podem afetar até 1 em 100 pessoas:

- surdez

- erupção cutânea com inchaço
- infeção no sangue

**Efeitos secundários raros de Herceptin:** podem afetar até 1 em 1.000 pessoas:

- fraqueza muscular
- icterícia
- inflamação ou cicatriz nos pulmões

**Outros efeitos secundários que foram notificados com a utilização de Herceptin:** a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis:

- coagulação sanguínea anormal ou comprometida
- reações anafiláticas
- níveis de potássio elevados
- inchaço do cérebro
- inchaço ou hemorragia na parte de trás dos olhos
- choque
- inchaço do revestimento do coração
- ritmo cardíaco lento
- ritmo cardíaco anormal
- dificuldade respiratória
- insuficiência respiratória
- acumulação aguda de líquido nos pulmões
- estreitamento agudo das vias aéreas
- níveis de oxigénio no sangue anormalmente baixos
- dificuldade em respirar quando deitado
- insuficiência/lesão do fígado
- inchaço da cara, lábios e garganta
- insuficiência renal
- níveis anormalmente baixos do líquido que rodeia o bebé no útero
- insuficiência pulmonar do feto no desenvolvimento no útero
- desenvolvimento anormal dos rins do feto no útero

Alguns dos efeitos secundários que sentir podem ser devidos ao próprio cancro. Se receber Herceptin em associação com quimioterapia, alguns desses efeitos também podem ser devidos à quimioterapia.

Caso sinta algum efeito secundário fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

**Comunicação de efeitos secundários**
Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V*. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Herceptin

Herceptin será conservado por profissionais de saúde num hospital ou clínica.

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade que está impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis após VAL/EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

- O frasco fechado deve ser conservado no frigorífico (2 ºC – 8 ºC).
- Não congelar a solução reconstituída.
- As soluções para perfusão devem ser utilizadas imediatamente após a diluição. Se não for utilizado imediatamente, as condições e os tempos de conservação anteriores à utilização serão da responsabilidade do utilizador e normalmente não deverão ser superiores a 24 horas a 2 ºC – 8 ºC.
- Não utilize Herceptin se detetar quaisquer partículas ou alterações de cor antes da administração.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

**Qual a composição de Herceptin**

- A substância ativa é o trastuzumab. Cada frasco para injetáveis contém 150 mg de trastuzumab, que tem que ser dissolvido em 7,2 ml de água para preparações injetáveis. A solução resultante contém aproximadamente 21 mg/ml de trastuzumab.

- Os outros componentes são cloridrato de L-histidina monohidratado, L-histidina, a,a-trealose di-hidratada, polissorbato 20.

**Qual o aspeto de Herceptin e conteúdo da embalagem**

Herceptin é um pó para concentrado para solução para perfusão intravenosa, o qual é fornecido num frasco para injetáveis de vidro com uma tampa de borracha, contendo 150 mg de trastuzumab. O pó é um liofilizado branco a amarelo pálido. Cada embalagem contém um frasco para injetáveis com pó.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

**Fabricante**
Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

**België/Belgique/Belgien**
N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**България**
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

**Lietuva**
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

**Danmark**
Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

**Eesti**
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**
Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**
Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**
Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

**Italia**
Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**
Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7 039831

**Malta**
(See Ireland)

**Nederland**
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Österreich**
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom**
Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

**A informação que se segue destina-se apenas aos médicos ou profissionais de saúde**

Herceptin IV é fornecido em frascos para injetáveis para administração única, estéreis, isentos de conservantes e de pirogénios.

Mantenha sempre este medicamento na embalagem original fechada, a uma temperatura de 2 ºC- 8 ºC, no frigorífico.

Deve utilizar-se uma técnica assética adequada nos procedimentos de reconstituição e diluição. Deve-se ter precaução de forma a garantir a esterilidade das soluções preparadas. Deve-se cumprir uma técnica assética, uma vez que o medicamento não contém conservantes antimicrobianos nem agentes bacteriostáticos.

Um frasco para injetáveis com Herceptin reconstituído de forma assética com água para preparações injetáveis estéril (não é fornecida) é física e quimicamente estável durante 48 horas a 2 ºC - 8 ºC após reconstituição e não deve ser congelado.

Após diluição assética em sacos de cloreto de polivinilo, de polietileno ou de polipropileno, contendo cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) solução injetável, foi demonstrada a estabilidade química e física de Herceptin até 30 dias a 2 ºC - 8 ºC, e 24 horas a temperatura não superior a 30 ºC.

Do ponto de vista microbiológico, a solução reconstituída e a solução para perfusão de Herceptin deverão ser utilizadas imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, as condições e os tempos de conservação anteriores à utilização serão da responsabilidade do utilizador e normalmente não deverão ser superiores a 24 horas a 2 ºC - 8 ºC, exceto se a reconstituição e diluição tiverem ocorrido sob condições asséticas controladas e validadas.

Preparação, manuseamento e armazenamento asséticos:
Deve ser assegurado o manuseamento assético na preparação da perfusão. A preparação deve ser:

- realizada sob condições asséticas por pessoal treinado, de acordo com as regras de boas práticas, especialmente no que respeita à preparação assética de produtos para administração parentérica.
- preparada numa câmara de fluxo laminar ou numa cabine de segurança biológica, utilizando precauções padronizadas para o manuseamento seguro de agentes intravenosos.
- seguido do armazenamento adequado da solução preparada para perfusão intravenosa, de forma a assegurar a manutenção das condições asséticas.

Cada frasco para injetáveis com Herceptin é reconstituído com 7,2 ml de água para preparações injetáveis estéril (não é fornecida). Deve ser evitada a utilização de outros solventes para a reconstituição. Obter-se-á uma solução de 7,4 ml para utilização única contendo aproximadamente 21 mg/ml de trastuzumab. Uma sobrecarga de volume de 4 % garante que se possa retirar de cada frasco para injetáveis a dose marcada de 150 mg.

Herceptin deve ser cuidadosamente manipulado durante a reconstituição. Provocar a formação de uma quantidade excessiva de espuma durante a reconstituição ou agitar a solução reconstituída de Herceptin pode dar origem a problemas relativamente à quantidade de Herceptin que pode ser retirada do frasco para injetáveis.

Instruções para reconstituição assética:
1) utilizando uma seringa estéril, injetar lentamente 7,2 ml de água para preparações injetáveis estéril no frasco para injetáveis que contém Herceptin liofilizado, dirigindo o jato para o liofilizado.
2) rodar suavemente o frasco para injetáveis para promover a reconstituição. NÃO AGITE!

Não é invulgar a formação de alguma espuma com a reconstituição. Deixe o frasco para injetáveis em repouso durante aproximadamente 5 minutos. Herceptin reconstituído apresenta-se como uma solução transparente, incolor a amarelo pálido, e deverá apresentar-se essencialmente isenta de partículas visíveis.

Instruções para a diluição assética da solução reconstituída

Determine o volume de solução necessário:

- com base numa dose de carga de 4 mg de trastuzumab/kg de peso corporal ou uma dose subsequente semanal de 2 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

$$\textbf{Volume}\ (\text{ml}) = \frac{\textbf{Peso corporal}\ (\text{kg}) \times \textbf{dose}\ (\textbf{4}\ \text{mg/kg dose de carga ou}\ \textbf{2}\ \text{mg/kg dose de manutenção})}{\textbf{21}\ (\text{mg/ml, concentração da solução reconstituída})}$$

- com base numa dose de carga de 8 mg de trastuzumab/kg de peso corporal ou uma dose subsequente de 3 em 3 semanas de 6 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

$$\textbf{Volume}\ (\text{ml}) = \frac{\textbf{Peso corporal}\ (\text{kg}) \times \textbf{dose}\ (\textbf{8}\ \text{mg/kg dose de carga ou}\ \textbf{6}\ \text{mg/kg dose de manutenção})}{\textbf{21}\ (\text{mg/ml, concentração da solução reconstituída})}$$

Deve retirar a quantidade adequada de solução do frasco para injetáveis e adicioná-la a um saco de perfusão de cloreto de polivinilo, de polietileno ou de polipropileno, contendo 250 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9 %. Não utilize soluções com glucose. O saco deve ser invertido suavemente para misturar a solução, de forma a evitar a formação de espuma. As soluções que se destinam à administração parentérica devem ser inspecionadas visualmente quanto à presença de partículas e descoloração antes da administração.

**FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR**

**Herceptin 600 mg solução injetável em frasco para injetáveis**
Trastuzumab

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

**O que contém este folheto:**

1. O que é Herceptin e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Herceptin
3. Como é administrado Herceptin
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Herceptin
6. Conteúdo da embalagem e outras informações


## 1. O que é Herceptin e para que é utilizado

Herceptin contém a substância ativa trastuzumab, que é um anticorpo monoclonal. Os anticorpos monoclonais ligam-se a proteínas específicas ou antigénios. O trastuzumab é concebido para ligar-se seletivamente a um antigénio designado de recetor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). O HER2 encontra-se em grandes quantidades na superfície de algumas células cancerígenas, estimulando o seu crescimento. Quando o Herceptin se liga ao HER2, impede o crescimento dessas células e provoca a sua morte.

O seu médico pode prescrever-lhe Herceptin para o tratamento do cancro da mama:
- Se tiver cancro da mama em fase precoce com níveis elevados de uma proteína designada de HER2.
- Se tiver cancro da mama metastizado (cancro da mama que se disseminou para além do tumor inicial) com níveis elevados de HER2. Herceptin pode ser prescrito como primeiro tratamento para o cancro da mama metastizado, em associação com os medicamentos de quimioterapia paclitaxel ou docetaxel, ou pode ser prescrito sozinho se outros tratamentos anteriores não foram bem sucedidos. Também é utilizado em associação com medicamentos designados de inibidores da aromatase, em doentes com cancro da mama metastizado com níveis elevados de HER2 e com expressão de recetores hormonais (cancro que é sensível à presença de hormonas sexuais femininas).

## 2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Herceptin

**Não utilize Herceptin se:**
- tem alergia ao trastuzumab (a substância ativa de Herceptin), proteínas murinas (de rato) ou qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- tem problemas respiratórios graves em repouso devido ao cancro, ou se precisar de tratamento com oxigénio.

**Advertências e precauções**
O seu médico irá acompanhar de perto o seu tratamento.

**Monitorização do coração**
O tratamento com Herceptin, sozinho ou com um taxano, pode afetar o coração, especialmente se já utilizou uma antraciclina (taxanos e antraciclinas são outros dois tipos de medicamentos utilizados

para tratar o cancro). Os efeitos podem ser moderados a graves e podem causar a morte. Assim, o funcionamento do seu coração será controlado antes, durante (de 3 em 3 meses) e após (até 2 a 5 anos) o tratamento com Herceptin. Se desenvolver quaisquer sinais de insuficiência cardíaca (isto é, bombeamento inadequado do sangue pelo coração), o funcionamento do seu coração poderá ser examinado mais frequentemente (a cada 6 a 8 semanas), poderá receber tratamento para a insuficiência cardíaca ou poderá ter de parar o tratamento com Herceptin.

**Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Herceptin se:**

- alguma vez teve insuficiência cardíaca, doença arterial coronária, valvulopatia cardíaca (sopros no coração), tensão arterial alta, ou se toma ou já tomou medicamentos para a tensão arterial alta.

- está a utilizar, ou se alguma vez utilizou, medicamentos designados de doxorrubicina ou de epirrubicina (medicamentos utilizados para tratar o cancro). Estes medicamentos (ou quaisquer outras antraciclinas) podem danificar o músculo do coração e aumentar o risco de ter problemas de coração com Herceptin.

- tiver falta de ar, especialmente se estiver atualmente a utilizar um taxano. O Herceptin pode causar dificuldades respiratórias, especialmente quando é administrado pela primeira vez. Esta situação pode ser mais grave se já tiver falta de ar. Muito raramente morreram doentes, que tinham dificuldades respiratórias graves antes do tratamento, quando lhes foi administrado Herceptin.

- alguma vez fez outro tratamento para o cancro.

Se lhe for administrado Herceptin com qualquer outro medicamento para tratar o cancro, tais como paclitaxel, docetaxel, um inibidor da aromatase, carboplatina ou cisplatina, deverá ler também o Folheto Informativo destes medicamentos.

**Crianças e adolescentes**
Herceptin não é recomendado para doentes com idade inferior a 18 anos.

**Outros medicamentos e Herceptin**
Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

A eliminação de Herceptin do seu corpo pode demorar até 7 meses. Assim, se iniciar qualquer medicamento novo nos 7 meses seguintes ao fim do tratamento, deve informar o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro de que lhe foi administrado Herceptin.

**Gravidez**
- Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento.
- Deve utilizar contraceção eficaz durante o tratamento com Herceptin e durante, pelo menos, 7 meses após o fim do tratamento.

O seu médico irá aconselhá-la sobre os riscos e benefícios de ser tratada com Herceptin durante a gravidez. Em casos raros, foi observada em mulheres grávidas a receber tratamento com Herceptin, uma redução na quantidade de líquido (amniótico) que rodeia o bebé em desenvolvimento no útero. Esta situação pode ser prejudicial ao seu bebé no útero e tem sido associada a um desenvolvimento incompleto dos pulmões, originando morte fetal.

**Amamentação**
Não amamente o seu bebé durante o tratamento com Herceptin nem nos 7 meses após a última dose de Herceptin, uma vez que Herceptin pode passar para o seu bebé através do leite materno.

Peça aconselhamento ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar qualquer medicamento.

**Condução de veículos e utilização de máquinas**
Herceptin pode afetar a sua capacidade de conduzir um carro ou de utilizar máquinas. Se apresentar sintomas como calafrios ou febre durante o tratamento, não deverá conduzir nem utilizar máquinas até que estes sintomas desapareçam.

## 3. Como é administrado Herceptin

Antes de iniciar o tratamento, o seu médico irá determinar a quantidade de HER2 no seu tumor. Apenas os doentes com uma grande quantidade de HER2 serão tratados com Herceptin. Herceptin apenas deve ser administrado por um médico ou enfermeiro.

Existem dois tipos (formulações) diferentes de Herceptin:
- um é administrado sob a forma de uma perfusão numa veia (perfusão intravenosa)
- o outro é administrado sob a forma de uma injeção por baixo da pele (injeção subcutânea).

É importante verificar a rotulagem do medicamento para garantir que a formulação correta está a ser administrada, tal como prescrito. A formulação subcutânea de Herceptin não se destina a administração intravenosa e deve ser administrada apenas por injeção subcutânea.

Se for considerado apropriado para si o seu médico pode considerar mudar o seu tratamento de Herceptin intravenoso para Herceptin subcutâneo (e vice versa).

Para prevenir erros de medicação é também importante verificar os rótulos do frasco para injetáveis de forma a garantir que o medicamento a ser preparado e administrado é Herceptin (trastuzumab) e não trastuzumab emtansina.

A dose recomendada é de 600 mg. Herceptin é administrado através de uma injeção subcutânea (debaixo da pele) durante 2 a 5 minutos, de 3 em 3 semanas.

O local da injeção deve ser alternado entre a coxa esquerda e direita. As novas injeções devem ser administradas pelo menos a 2,5 cm de distância de um local anterior. Não devem ser dadas injeções em zonas onde a pele esteja vermelha, com nódoas negras, dorida ou com tumefação (inchaço).

Se forem utilizados outros medicamentos de uso subcutâneo durante o tratamento com Herceptin, deve ser utilizado um local de injeção diferente.

Herceptin não deve ser misturado ou diluído com outros produtos.

**Se parar de utilizar Herceptin**
Não pare de utilizar este medicamento sem falar primeiro com o seu médico. Todas as doses devem ser administradas na altura certa, de 3 em 3 semanas. Isto ajuda a que o medicamento funcione o melhor possível.

A eliminação de Herceptin do seu corpo pode demorar até 7 meses. Consequentemente o seu médico pode decidir continuar a verificar o funcionamento do seu coração, mesmo após o final do tratamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

## 4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Alguns desses efeitos secundários podem ser graves e podem levar à hospitalização.

Durante o tratamento com Herceptin podem ocorrer calafrios, febre e outros sintomas do tipo gripal. Estes efeitos são muito frequentes (pode afetar mais de 1 em 10 pessoas). Outros sintomas são: sensação de enjoo (náuseas), vómitos, dor, aumento da tensão muscular e tremor, dor de cabeça, tonturas, dificuldades respiratórias, síbilos ("gatinhos"), tensão arterial alta ou baixa, alterações do ritmo cardíaco (palpitações, coração acelerado ou batimento irregular do coração), inchaço da face e dos lábios, erupção cutânea e sensação de cansaço. Alguns destes sintomas podem ser graves e alguns doentes morreram (ver secção "Advertências e precauções").

Será observado por um profissional de saúde durante a administração e durante 6 horas após o início da primeira administração e 2 horas após o início das outras administrações.

**Efeitos secundários graves**
Em qualquer altura, durante o tratamento com Herceptin, podem surgir outros efeitos secundários**.**
**Informe imediatamente o médico ou enfermeiro se observar algum dos efeitos secundários seguintes:**

- Por vezes podem ocorrer problemas cardíacos durante o tratamento e, ocasionalmente, após o tratamento ter terminado, e podem ser graves.. Estes incluem enfraquecimento do músculo cardíaco que pode levar a insuficiência cardíaca, inflamação da membrana que reveste o coração e alterações do ritmo cardíaco. Isto poderá originar sintomas como falta de ar (incluindo falta de ar à noite), tosse, retenção de líquidos (inchaço) nas pernas ou braços, palpitações (coração a vibrar ou batimento irregular do coração) (ver 2. Monitorização do coração).

O seu médico irá avaliar o funcionamento do seu coração regularmente durante e após o tratamento, mas deve informá-lo imediatamente se verificar algum dos sintomas mencionados acima.

- Síndrome de lise tumoral (um conjunto de complicações metabólicas que ocorrem após o tratamento do cancro, caracterizadas por níveis sanguíneos elevados de potássio e fosfato e níveis sanguíneos baixos de cálcio). Os sintomas podem incluir problemas de rins (fraqueza, falta de ar, fadiga e confusão), problemas de coração (coração a vibrar ou um batimento do coração mais rápido ou mais lento), convulsões, vómitos ou diarreia e formigueiro na boca, mãos ou pés.

Se sentir qualquer dos sintomas mencionados acima quando o seu tratamento com Herceptin terminar, deve consultar o seu médico e informá-lo de que foi previamente tratado com Herceptin.

Existem dois tipos (formulações) diferentes de Herceptin:
- uma é administrada sob a forma de perfusão numa veia durante 30 a 90 minutos
- a outra é administrada como uma injeção subcutânea durante 2 a 5 minutos.

No estudo clínico que comparou estas duas formulações, ocorreram mais infeções e acontecimentos cardíacos que levaram a hospitalização com a formulação subcutânea. Também ocorreram mais reações locais no sítio da injeção e mais aumentos da tensão arterial. Outros efeitos secundários foram semelhantes.

**Efeitos secundários muito frequentes de Herceptin:** podem afetar mais de 1 em 10 pessoas
- infeções
- diarreia
- obstipação
- azia (dispepsia)
- fadiga
- erupções cutâneas

- dor no peito
- dor abdominal
- dor nas articulações
- contagem baixa de glóbulos vermelhos e de glóbulos brancos no sangue (que ajudam a combater as infeções), por vezes com febre
- dor muscular
- conjuntivite
- lacrimejo
- sangramento do nariz
- corrimento nasal
- queda de cabelo
- tremor
- afrontamentos
- tonturas
- alterações das unhas
- perda de peso
- perda de apetite
- dificuldade em adormecer (insónia)
- alteração do paladar
- baixa contagem de plaquetas
- nódoas negras
- dormência ou formigueiro nos dedos das mãos e pés
- vermelhidão, inchaço ou feridas na boca e/ou garganta
- dor, inchaço, vermelhidão ou formigueiro nas mãos e/ou pés
- falta de ar
- dor de cabeça
- tosse
- vómitos
- náusea

**Efeitos secundários frequentes de Herceptin**: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- reações alérgicas
- infeções da garganta
- infeções da bexiga e da pele
- herpes zóster (zona)
- inflamação da mama
- inflamação do fígado
- alterações renais
- tónus ou tensão muscular aumentados (hipertonia)
- dor nos braços e/ou pernas
- erupção cutânea com comichão
- sonolência
- hemorroidas
- comichão
- secura da boca e da pele
- olhos secos
- transpiração
- sensação de fraqueza e má disposição
- ansiedade
- depressão
- pensamento anómalo
- asma
- infeção pulmonar
- doenças pulmonares
- dor nas costas
- dor no pescoço
- dor óssea
- acne
- cãibras nas pernas

**Efeitos secundários pouco frequentes de Herceptin:** podem afetar até 1 em 100 pessoas

- surdez
- erupção cutânea com relevos
- infeção no sangue

**Efeitos secundários raros de Herceptin:** podem afetar até 1 em 1000 pessoas
- fraqueza muscular
- icterícia
- inflamação ou cicatriz nos pulmões.

**Outros efeitos secundários que foram notificados com a utilização de Herceptin:** a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis
- coagulação sanguínea anormal ou comprometida
- reações anafiláticas
- níveis de potássio elevados
- inchaço do cérebro
- inchaço ou hemorragia na parte de trás dos olhos
- choque
- inchaço do revestimento do coração
- ritmo cardíaco lento
- ritmo cardíaco anormal
- dificuldade respiratória
- insuficiência respiratória
- acumulação aguda de líquido nos pulmões
- estreitamento agudo das vias aéreas
- níveis de oxigénio no sangue anormalmente baixos
- dificuldade em respirar quando deitado
- lesão/insuficiência do fígado
- inchaço da cara, lábios e garganta
- insuficiência renal
- níveis anormalmente baixos do líquido que rodeia o bebé no útero
- insuficiência pulmonar do feto no desenvolvimento no útero
- desenvolvimento anormal dos rins do feto no útero

Alguns dos efeitos secundários que sentir podem ser devidos ao próprio cancro da mama. Se receber Herceptin em associação com quimioterapia, alguns desses efeitos também podem ser devidos à quimioterapia.

Caso sinta algum efeito secundário fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Comunicação de efeitos secundários
Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Herceptin

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis após VAL/EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 ºC – 8 ºC).

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Não congelar.

Após a abertura do frasco para injetáveis, a solução deve ser utilizada imediatamente.

Não utilize este medicamento se verificar quaisquer partículas ou alterações de cor antes da administração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

**Qual a composição de Herceptin**

- A substância ativa é o trastuzumab. Um frasco para injetáveis de 5 ml contém 600 mg de trastuzumab.

- Os outros componentes são: hialuronidase humana recombinante (rHuPH20), L-histidina, cloridrato de L-histidina monohidratado, a,a-trealose di-hidratada, L-metionina, polissorbato 20, água para preparações injetáveis.

**Qual o aspeto de Herceptin e conteúdo da embalagem**

Herceptin é uma solução injetável que é fornecida num frasco para injetáveis de vidro, com tampa de borracha butílica, contendo 5 ml (600 mg) de trastuzumab. A solução é clara a opalescente, incolor a amarelada.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

**Fabricante**

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

**België/Belgique/Belgien**
N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**Българ ия**
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

**Lietuva**
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Česká republika**
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

**Danmark**
Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

**Eesti**
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**
Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**
Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

**Hrvatska**
Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**
Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

**Italia**
Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**
Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 67 039831

**Magyarország**
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

**Malta**
(See Ireland)

**Nederland**
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Österreich**
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom**
Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.