

Trazimera®

Pfizer Brasil Ltda.

Pó liofilizado para solução injetável

150 mg



**Trazimera®
trastuzumabe**

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Trazimera®

Nome genérico: trastuzumabe

APRESENTAÇÃO

Trazimera® pó liofilizado para solução injetável em embalagens contendo 1 frasco-ampola de 150 mg de pó liofilizado.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de Trazimera® pó liofilizado para solução injetável contém 150 mg de trastuzumabe. Cada mL da solução reconstituída contém 21 mg de trastuzumabe.

Excipientes: Frasco-ampola de Trazimera® 150 mg: sacarose, cloridrato de histidina monoidratado, histidina e polissorbato 20.



II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Câncer de mama metastático

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

- em monoterapia para o tratamento de pacientes que já tenham recebido um ou mais tratamentos quimioterápicos para suas doenças metastáticas;
- em combinação com paclitaxel ou docetaxel para o tratamento de pacientes que ainda não tenham recebido quimioterapia para suas doenças metastáticas.

Câncer de mama inicial

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

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

Câncer gástrico avançado

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Trazimera® é um medicamento biológico desenvolvido pela via de comparabilidade (biossimilar). O programa de desenvolvimento do produto foi projetado para demonstrar a comparabilidade entre Trazimera® e Herceptin®.

Resultados de Eficácia de Trazimera®

O programa de desenvolvimento clínico do biossimilar para Trazimera® incluiu um total de dois estudos randomizados, multicêntricos, duplos-cegos e controlados por ativo que foram conduzidos em pacientes adultos (n=933) com uso de trastuzumabe intravenoso em combinação com quimioterapia.

O estudo B3271002 foi um estudo comparando Trazimera® com Herceptin® quando administrado em associação com paclitaxel em pacientes com câncer de mama metastático HER2-positivo. O *endpoint* primário para este estudo foi a taxa de resposta objetiva (TRO) alcançada na Semana 25, de acordo com o RECIST 1.1, baseada nas avaliações de uma revisão radiológica central. A análise do *endpoint* primário atingiu o critério de equivalência pré-especificado.

O estudo B3271004 foi um ensaio que comparou Trazimera® com Herceptin® quando administrado em associação com docetaxel e carboplatina em pacientes com câncer de mama HER2-positivo operável no cenário neoadjuvante. Os *endpoints* secundários do estudo incluíram taxa de resposta patológica completa (RPC) definida como ausência de células neoplásicas invasivas na mama e nódulos linfáticos, segurança e imunogenicidade. A porcentagem de pacientes que alcançaram o RPC, com base em um patologista local qualificado, foi comparável nos 2 grupos de tratamento.

Em ambos os estudos, os resultados de segurança e imunogenicidade confirmam perfis de segurança comparáveis para Trazimera® e Herceptin®. Não há diferença clinicamente significativa na eficácia ou segurança entre o produto comparador Herceptin® e Trazimera® quando administrado por via intravenosa em indivíduos com câncer de mama HER2-positivo.



Resultados de Eficácia do Comparador – Herceptin®

Câncer de mama metastático

Herceptin® como monoterapia foi utilizado em estudos clínicos para pacientes com câncer de mama metastático que apresentavam tumores com superexpressão do HER2 tratados sem sucesso com um ou mais esquemas quimioterápicos prévios para essas doenças metastáticas.¹

Herceptin® também foi utilizado em estudos clínicos, em combinação com paclitaxel ou com uma antraciclina (doxorubicina ou epirrubicina) mais ciclofosfamida (AC), como terapia de primeira linha para pacientes com câncer de mama metastático que apresentavam tumores com superexpressão HER2.²

Pacientes que tinham recebido previamente quimioterapia adjuvante à base de antraciclina foram tratados com paclitaxel (175 mg/m², com infusão durante três horas) com ou sem Herceptin®. Os pacientes poderiam ser tratados com Herceptin® até a progressão da doença.²

A monoterapia com Herceptin®, utilizada no tratamento de segunda ou terceira linha de mulheres com câncer de mama metastático com superexpressão do HER2, resultou em taxa de resposta tumoral global de 15% e sobrevida mediana de 13 meses.¹

A utilização de Herceptin® em combinação com paclitaxel, como tratamento de primeira linha de mulheres com câncer de mama metastático com superexpressão do HER2, prolonga significativamente o tempo mediano até a progressão da doença, em comparação com paclitaxel em monoterapia. O aumento no tempo mediano até a progressão da doença para os pacientes tratados com Herceptin® e paclitaxel é de 3,9 meses (6,9 meses *versus* 3,0 meses). A resposta tumoral e a taxa de sobrevida em um ano também aumentaram com Herceptin® em combinação com paclitaxel *versus* paclitaxel isolado.²

Herceptin® também foi avaliado em estudo randomizado, controlado, em combinação com docetaxel, como tratamento de primeira linha de mulheres com câncer de mama metastático. A combinação de Herceptin® com docetaxel aumentou significativamente o índice de resposta (61% *versus* 34%) e prolongou a mediana de tempo até a progressão da doença (em 5,6 meses), em comparação com pacientes tratados apenas com docetaxel. A sobrevida mediana também aumentou de forma significativa em pacientes tratados com a combinação, em comparação com aqueles que receberam docetaxel isoladamente (31,2 meses *versus* 22,7 meses).³

Câncer de mama inicial

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

- O estudo BO16348 foi desenhado para comparar um e dois anos de tratamento com Herceptin® a cada três semanas *versus* observação em pacientes com câncer de mama inicial HER2-positivo após cirurgia, quimioterapia e radioterapia (se aplicável). Adicionalmente, uma comparação de tratamento com Herceptin® por dois anos *versus* um ano foi realizado. Pacientes designados para Herceptin® receberam uma dose de ataque inicial de 8 mg/kg, seguida por 6 mg/kg, a cada três semanas, durante um⁴ ou dois⁸ anos.
- Os estudos NCCTG N9831 e NSAPB-B31, que incluem a análise conjunta, foram desenhados para investigar o uso clínico do tratamento combinado de Herceptin® IV com paclitaxel após quimioterapia AC (adriamicina e ciclofosfamida). Adicionalmente o estudo NCCTG N9831 investigou a adição de Herceptin® após a quimioterapia de AC-paclitaxel em pacientes com câncer de mama inicial HER2-positivo após cirurgia.
- O estudo BCIRG 006 foi desenhado para investigar o tratamento combinado de Herceptin® IV com docetaxel após a quimioterapia AC ou em combinação com docetaxel e carboplatina em pacientes com câncer de mama inicial HER2-positivo após cirurgia.

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

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

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

Parâmetro	Mediana de acompanhamento de 12 meses		Mediana de acompanhamento de 8 anos	
	Observação	Herceptin [®]	Observação	Herceptin [®]
	N = 1.693	1 ano N = 1.693	N = 1.697 ^{***}	1 ano N = 1.702 ^{***}
Sobrevida livre de doença				
– nº de pacientes com o evento	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
– nº de pacientes sem o evento	1.474 (87,1%)	1.566 (92,5%)	1.127 (66,4%)	1.231 (72,3%)
Valor de p <i>versus</i> observação	< 0,0001		< 0,0001	
Razão de risco <i>versus</i> observação	0,54		0,76	
Sobrevida livre de recidiva				
– nº de pacientes com o evento	208 (12,3%)	113 (6,7%)	506 (29,8%)	399 (23,4%)
– nº de pacientes sem o evento	1.485 (87,7%)	1.580 (93,3%)	1.191 (70,2%)	1.303 (76,6%)
Valor de p <i>versus</i> observação	< 0,0001		< 0,0001	
Razão de risco <i>versus</i> observação	0,51		0,73	
Sobrevida livre de doença a distância				
– nº de pacientes com o evento	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	399 (23,4%)
– nº de pacientes sem o evento	1.508 (89,1%)	1.594 (94,6%)	1.209 (71,2%)	1.303 (76,6%)
Valor de p <i>versus</i> observação	< 0,0001		< 0,0001	
Razão de risco <i>versus</i> observação	0,50		0,76	
Sobrevida global (óbitos)				
– nº de pacientes com o evento	40 (2,4%)	31 (1,8%)	50 (20,6%)	278 (16,3%)
– nº de pacientes sem o evento	1.653 (97,6%)	1.662 (98,2%)	1.347 (79,4%)	1.424 (83,7%)
Valor de p <i>versus</i> observação	0,24		0,0005	
Razão de risco <i>versus</i> observação	0,75		0,76	

*O *endpoint* coprimário de sobrevida livre de doença de 1 ano *versus* observação atingiu o limite estatístico predefinido.

**Análise final (incluindo o *crossover* de 52% dos pacientes do braço de observação para o braço com Herceptin[®]).

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

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

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

Nessa análise final, a extensão do tratamento com Herceptin® por um período de dois anos não mostrou benefício adicional sobre o tratamento por um ano [SLD HR na população com intenção de tratamento (ITT) de dois anos *versus* um ano = 0,99 (IC 95% 0,87, 1,13), valor de p = 0,90 e SG HR = 0,98 (0,83, 1,15), valor de p = 0,78]. A taxa de disfunção cardíaca assintomática foi maior no grupo de tratamento de dois anos (8,1% *versus* 4,6% no grupo de tratamento de um ano). Mais pacientes tiveram pelo menos um evento adverso de grau 3 ou 4 no grupo de tratamento de dois anos (20,4%), em comparação com o grupo de tratamento de 1 ano (16,3%).⁸

Na análise conjunta dos estudos NCCTG N9831 e NSAPB-B31, o câncer de mama inicial foi limitado a mulheres com câncer de mama operável de alto risco, definido como HER2-positivo e linfonodo axilar positivo ou HER2-positivo e linfonodo negativo com características de alto risco (tamanho do tumor > 1 cm e receptor hormonal negativo ou tamanho do tumor > 2 cm, independentemente do *status* hormonal). Herceptin® foi administrado em combinação com paclitaxel após quimioterapia AC. O paclitaxel foi administrado conforme segue:

- paclitaxel intravenoso: 80 mg/m², na forma de infusão intravenosa contínua, administrada toda semana, por um período de 12 semanas; ou
- paclitaxel intravenoso: 175 mg/m², na forma de infusão intravenosa contínua, administrada a cada três semanas, por um período de quatro ciclos (dia 1 de cada ciclo).

Tabela 2. Resultados de eficácia (análise conjunta dos estudos NSABPB-31 e NCCTG N9831) no momento da análise definitiva da sobrevida livre de doença*

Parâmetro	AC→P (N = 1.679)	AC→PH (N = 1.672)	Valor de p <i>versus</i> AC→P	Hazard ratio <i>versus</i> AC→P (IC 95%)
Sobrevida livre de doença – nº de pacientes com o evento (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	< 0,0001	0,48 (0,39; 0,59)
Recidiva distante – nº de pacientes com o evento (%)	193 (11,5)	96 (5,7)	< 0,0001	0,47 (0,37; 0,60)
Óbitos (sobrevida global): – nº de pacientes com o evento (%)	92 (5,5)	62 (3,7)	0,014**	0,67 (0,48; 0,92)

A: doxorubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; H: trastuzumabe

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

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

Fonte: Tabela 15 do relatório do estudo clínico: *Joint Analysis of B-31 and N9831*, 04 de fevereiro de 2006, Genentech, Inc.

Para o *endpoint* primário, sobrevida livre de doença, a adição de Herceptin® à quimioterapia com paclitaxel resultou em redução de 52% no risco de recidiva da doença. O *hazard ratio* transforma-se em um benefício absoluto, em termos de taxa de sobrevida livre de doença durante três anos, de 11,8 pontos percentuais (87,2% *versus* 75,4%) favoráveis ao braço de AC→PH (Herceptin®).

A análise final pré-planejada da SG a partir da análise conjunta dos estudos NSABPB-31 e NCCTG N9831 foi realizada quando 707 mortes ocorreram (acompanhamento mediano de 8,3 anos no grupo AC→PH). O tratamento com AC→PH resultou em uma melhora significativa da SG comparada com AC→P (estratificado HR=0,64%; IC 95% [0,55, 0,74]; valor de p log-rank < 0,0001). Em 8 anos, a taxa de sobrevivência foi estimada em 86,9% para o braço AC→PH e 79,4% para o braço AC→P, um benefício absoluto de 7,4% (IC95% 4,9, 10,0%).

A análise final de SG a partir da análise conjunta dos estudos NSABPB-31 e NCCTG N9831 foi resumida na tabela 3 a seguir.

Tabela 3. Análise final da sobrevida global a partir da análise conjunta dos estudos NSABPB-31 e NCCTG N9831⁹

Parâmetro	AC→P (N = 2.032)	AC→PH (N = 2.031)	Valor de p versus AC→P	Hazard ratio versus AC→P (IC 95%)
Óbitos (sobrevida global): – nº de pacientes com o evento (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

A: doxorubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; H: trastuzumabe

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

O docetaxel foi administrado conforme segue:

- docetaxel intravenoso: 100 mg/m², na forma de infusão intravenosa, durante uma hora, administrada a cada três semanas, por um período de quatro ciclos (dia 2 do primeiro ciclo de docetaxel e dia 1 de cada ciclo subsequente); ou
- docetaxel intravenoso: 75 mg/m², na forma de infusão intravenosa, durante uma hora, administrada a cada três semanas, por um período de seis ciclos (dia 2 do ciclo 1 e dia 1 de cada ciclo subsequente);

que foi seguido por:

- carboplatina: objetivo de AUC = 6 mg/mL/min administrada por infusão intravenosa durante 30 – 60 minutos, repetida a cada três semanas para um total de seis ciclos.

Os resultados de eficácia do estudo BCIRG 006 estão resumidos nas tabelas a seguir:

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

Parâmetro	AC→D (N = 1.073)	AC→DH (N = 1.074)	Valor de p versus AC→D (log-rank)	Hazard ratio versus AC→D (IC 95%)
Sobrevida livre de doença – nº de pacientes com o evento	195	134	< 0,0001	0,61 (0,49; 0,77)
Recidiva distante – nº de pacientes com o evento	144	95	< 0,0001	0,59 (0,46; 0,77)
Sobrevida global (óbitos) – nº de pacientes com o evento	80	49	0,0024	0,58 (0,40; 0,83)

AC→D = doxorubicina + ciclofosfamida, seguido por docetaxel; AC→DH = doxorubicina + ciclofosfamida, seguido por docetaxel + trastuzumabe; IC = intervalo de confiança

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

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

AC→D = doxorubicina + ciclofosfamida, seguido por docetaxel; DCarbH = docetaxel, carboplatina e trastuzumabe; IC = intervalo de confiança

No estudo BCIRG 006, para o *endpoint* primário, sobrevida livre de doença, o *hazard ratio* transforma-se em um benefício absoluto, em termos de taxa de sobrevida livre de doença durante três anos, de 5,8 pontos percentuais (86,7% *versus* 80,9%) favoráveis ao braço de AC→DH (Herceptin®) e 4,6 pontos percentuais (85,5% *versus* 80,9%) favoráveis ao braço de DCarbH (Herceptin®) comparados a AC→D.

Para o *endpoint* secundário, sobrevida global, o tratamento com AC→DH reduziu o risco de óbito em 42% quando comparado a AC→D [*hazard ratio* 0,58 (IC 95%: 0,40; 0,83); p = 0,0024; teste *log-rank*], e o risco de óbito foi reduzido em 34% em pacientes tratados com DCarbH quando comparado aos pacientes tratados com AC→D [*hazard ratio* 0,66 (IC 95%: 0,47; 0,93); p = 0,0182]. Na segunda análise interina do estudo BCIRG 006, 185 pacientes randomizados foram a óbito: 80 pacientes (7,5%) no braço AC→D, 49 (4,6%) no braço AC→DH e 56 pacientes (5,2%) no braço DCarbH. A duração mediana do acompanhamento foi 2,9 anos para o braço AC→D e 3,0 anos para os braços AC→DH e DCarbH.

No tratamento neoadjuvante-adjuvante, Herceptin® foi avaliado em um estudo Fase III:

- O estudo MO16432 investigou um total de 10 ciclos de quimioterapia neoadjuvante [uma antraciclina e um taxano (AP+H) seguido por P+H, seguido por CMF+H] concomitantemente com terapia neoadjuvante-adjuvante com Herceptin®, ou quimioterapia neoadjuvante isolada seguida por tratamento adjuvante com Herceptin®, até a duração total de um ano de tratamento em pacientes com diagnóstico recente de câncer de mama HER2-positivo localmente avançado (estágio III) ou inflamatório.

O MO16432 é um estudo de Fase III, aberto e randomizado, de comparação de um ano de tratamento neoadjuvante e adjuvante de Herceptin® com observação em 231 pacientes com câncer de mama HER2-positivo localmente avançado ou inflamatório, tratados com um regime de quimioterapia neoadjuvante sequencial que incluiu doxorrubicina, paclitaxel, ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracil. A população alvo para o estudo MO16432 consistia em mulheres ≥ 18 anos que foram recentemente diagnosticadas com câncer de mama localmente avançado e que não haviam recebido qualquer tratamento anterior para uma doença invasiva. O tumor primário deveria ser T3N1 ou T4 (invasão do mamilo ou da pele, *peau d'orange*, extensão para a parede torácica ou carcinoma inflamatório); qualquer T mais N2 ou N3; ou qualquer T mais envolvimento dos nódulos supraclaviculares ipsilaterais. As pacientes precisavam ter doença HER2-positivo, definida como doença com superexpressão de HER2 por imuno-histoquímica IHC 3+ e/ou amplificação de HER2 de acordo com a hibridização fluorescente *in situ* (FISH), com base na confirmação do laboratório central (entretanto, permitiu-se que as pacientes entrassem no estudo com base em um resultado IHC 3+/FISH central negativo).

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

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

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

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

Para o *endpoint* primário, sobrevida livre de evento, a adição de Herceptin® à quimioterapia neoadjuvante, seguida pelo tratamento adjuvante com Herceptin® para uma duração total de 52 semanas, resultou em redução de 35% no risco de recidiva/progressão da doença. O *hazard ratio* traduz-se em um benefício absoluto, em termos de taxa de sobrevida livre de evento de três anos, estimada em 13 pontos percentuais (65% *versus* 52%) favoráveis ao braço com Herceptin®.⁵

Câncer gástrico avançado

Os resultados de eficácia do estudo BO18255 estão resumidos na tabela 7. Os pacientes com adenocarcinoma localmente avançado inoperável ou metastático e/ou recorrente do estômago ou da junção gastroesofágica, HER2-positivo sem possibilidade de terapia curativa e não tratados previamente foram recrutados para o estudo. O *endpoint* primário foi a sobrevida global, a qual foi definida como o tempo a partir da data de

randomização até o dia do óbito por qualquer causa. No momento da análise, um total de 349 pacientes randomizados foi a óbito: 182 pacientes (62,8%) no braço controle e 167 pacientes (56,8%) no braço tratamento. A maioria dos óbitos foi devida a eventos relacionados com o câncer subjacente.⁶

A sobrevida global foi significativamente maior no braço Herceptin® + capecitabina/5-FU e cisplatina comparada ao braço capecitabina/5-FU e cisplatina ($p = 0,0046$, teste *log-rank*). O tempo mediano da sobrevida foi de 11,1 meses com capecitabina/5-FU e cisplatina e 13,8 meses com Herceptin® + capecitabina/5-FU e cisplatina. O risco de óbito diminuiu em 26% [*hazard ratio* 0,74 IC 95% (0,60-0,91)] para pacientes no braço com Herceptin®, comparado ao braço com capecitabina/5-FU.⁶

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

Em estudo de comparação de método, um alto grau de concordância (> 95%) foi observado para as técnicas SISH e FISH para a detecção da amplificação do gene HER2 em pacientes com câncer gástrico.⁷

Tabela 7. Resumo de eficácia (estudo BO18255)

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

FP: fluoropirimidina/cisplatina

FP+H: fluoropirimidina/cisplatina + Herceptin®

^a Risco relativo

Referências do Herceptin®

- Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational Study of the Efficacy and Safety of Humanized Anti-HER2 Monoclonal Antibody in Women Who Have HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer That Has Progressed After Chemotherapy for Metastatic Disease. *Journal of Clinical Oncology*; 17 (9):2639-2648, 1999.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Hak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *The New England Journal of Medicine*; 344 (11): 783, 2001.
- Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Efficacy and Safety of trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Administered as First-Line Treatment: Results of a Randomized Phase II Trial by the M77001 Study Group. *Journal of Clinical Oncology*; 23(19): 1, 2005.
- Piccant-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*; 353 (16): 1659, 2005.
- Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, Vazquez F, Byakhov M, Lichinitser M, Climent MA, Ciruelos B, Mansutti M, Bozhok A, Baronio R, Feyereislova A, Barton C, Valagussa P, Baselga J: Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast

cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet 2010, 375:377-384.

⁶ Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al; for the ToGA Trial Investigators. trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2010;376:687-697.

⁷ Method Comparison Study of CONFIRM anti-HER2/neu(4B5) Primary Antibody and INFORM HER2 DNA Probe VS Hercep Test and HER2 FISH PharmDx on human gastric cancer. Dated: 27th July 2009.

⁸ Update Clinical Study Report BO16348 (HERA): A randomized three-arm, multicenter comparison of 1 year and 2 years of Herceptin versus no Herceptin in women with HER2-positive primary breast cancer who have completed adjuvant chemotherapy. Report No. 1044055. March 2013

⁹ Joint Analysis (B-31 & N9831) Clinical Study Report 2013.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante contra o receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). A superexpressão do HER2 é observada em 20% - 30% dos cânceres de mama primários. Estudos das taxas do HER2-positivo no câncer gástrico (CG) usando imuno-histoquímica (IHQ) e hibridização *in situ* fluorescente (FISH) ou hibridização *in situ* cromogênica (CISH) demonstraram que existe uma ampla variação da classificação de positividade do HER2, variando entre 6,8% - 34,0% para IHQ e 7,1% - 42,6% para FISH. Estudos indicam que pacientes com câncer de mama cujos tumores superexpressam HER2 têm uma sobrevida livre de doença reduzida em comparação com pacientes cujos tumores não superexpressam HER2. O domínio extracelular do receptor (ECD, p105) pode estar presente na corrente sanguínea e mensurado em amostras de soro.

Mecanismo de ação

O trastuzumabe liga-se com alta afinidade e especificidade ao subdomínio IV, uma região justamembranar do domínio extracelular do HER2. A ligação do trastuzumabe ao HER2 inibe a sinalização independente do ligante do HER2 e previne a clivagem proteolítica do seu domínio extracelular, um mecanismo de ativação do HER2. Como resultado, o trastuzumabe demonstrou, tanto em estudos *in vitro* quanto em animais, inibir a proliferação de células tumorais humanas com superexpressão do HER2. Além disso, o trastuzumabe é um potente mediador da citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos (ADCC). *In vitro*, a ADCC mediada pelo trastuzumabe demonstrou ser exercida preferencialmente nas células cancerosas que superexpressam HER2 em comparação com células cancerosas que não superexpressam HER2.

Detecção de superexpressão do HER2 ou amplificação do gene HER2

Detecção de superexpressão do HER2 ou amplificação do gene HER2 em câncer de mama

O trastuzumabe só deve ser utilizado em pacientes cujos tumores possuem superexpressão do HER2 ou amplificação do gene HER2 conforme determinado por um ensaio preciso e validado. A superexpressão do HER2 deve ser detectada usando uma avaliação baseada em imuno-histoquímica (IHQ) de amostras de tumor fixos (vide item “Advertências e Precauções”). A amplificação do gene HER2 deve ser detectada usando hibridização *in situ* fluorescente (FISH) ou hibridização *in situ* cromogênica (CISH) de amostras tumorais fixas. Os pacientes são elegíveis para o tratamento com trastuzumabe se apresentarem uma forte superexpressão do HER2, descrito por uma classificação de 3+ por IHQ ou um resultado positivo de FISH ou CISH.

Para garantir resultados precisos e reproduzíveis, o teste deve ser realizado em um laboratório especializado, que pode garantir a validação dos procedimentos de teste.

O sistema de classificação recomendado para avaliar os padrões de coloração de IHQ é como indicado na Tabela 8:

Tabela 8. Sistema de classificação recomendado para avaliar os padrões de coloração de IHQ no câncer de mama

Classificação	Padrão de Coloração	Avaliação da Superexpressão do HER2
0	Nenhuma coloração ou a coloração da membrana é observada em <10% das células tumorais	Negativo
1+	Coloração fraca/pouco perceptível da membrana é detectada em >10% das células tumorais. As células apresentam coloração apenas em parte de sua membrana	Negativo
2+	Coloração fraca a moderada da membrana é detectada em >10% das células tumorais	Duvidoso
3+	Coloração forte da membrana é detectada em >10% das células tumorais	Positivo

No geral, o teste de FISH é considerado positivo se a razão entre o número de cópias do gene HER2 por célula tumoral e o número de cópias do cromossomo 17 for maior ou igual a 2, ou se houver mais de 4 cópias do gene HER2 por célula tumoral, caso o cromossomo 17 não seja usado como controle.

No geral, o teste de CISH é considerado positivo se houver mais de 5 cópias do gene HER2 por núcleo em mais de 50% das células tumorais.

Para instruções completas sobre a realização e a interpretação dos testes, consulte os folhetos de instruções nas embalagens dos testes de FISH e CISH validados. Recomendações oficiais sobre o teste com HER2 também podem se aplicar.

Para qualquer outro método que possa ser utilizado na determinação da proteína ou da expressão gênica do HER2, as análises devem ser realizadas somente por laboratórios que utilizem métodos validados, com desempenho adequado. Tais métodos devem claramente ser precisos e exatos o suficiente para demonstrar a superexpressão de HER2 e devem ser capazes de distinguir entre a superexpressão de HER2 moderada (classificado como 2+) e forte (classificado como 3+).

Deteção da superexpressão de HER2 ou amplificação do gene HER2 no câncer gástrico

Somente um teste preciso e validado deve ser utilizado para detectar a superexpressão do HER2 ou a amplificação do gene HER2. A IHQ é recomendada como a primeira modalidade de teste e, nos casos em que o estado de amplificação do gene HER2 também é necessário, deve ser aplicado uma técnica de hibridização *in situ* por prata (SISH) ou FISH. No entanto, a tecnologia SISH é recomendada para permitir a avaliação paralela da histologia e morfologia do tumor. Para garantir a validação dos procedimentos dos testes e a geração de resultados precisos e reproduzíveis, o teste do HER2 deve ser realizado em um laboratório com pessoal treinado. As instruções completas sobre a realização do teste e a interpretação dos resultados devem ser obtidas nos folhetos de instruções fornecidos com os testes do HER2 utilizados.

No estudo ToGA (BO18255), os pacientes cujos tumores eram IHQ3+ ou FISH positivos foram definidos como HER2-positivos e, portanto, incluídos no estudo. Com base nos resultados dos estudos clínicos, os efeitos benéficos foram limitados aos pacientes com maior nível de superexpressão da proteína HER2, definido pela classificação de 3+ pela IHQ, ou uma classificação 2+ pela IHQ e um resultado positivo de FISH.

Em um estudo de comparação de métodos (estudo D008548) foi observado um alto grau de concordância (>95%) para as técnicas SISH e FISH para deteção da amplificação do gene HER2 em pacientes com câncer gástrico.

A superexpressão do HER2 deve ser detectada utilizando uma avaliação baseada na imuno-histoquímica (IHQ) de amostras tumorais fixas; A amplificação do gene HER2 deve ser detectada utilizando hibridização *in situ*, usando SISH ou FISH, em amostras tumorais fixas.

O sistema de classificação recomendado para avaliar os padrões de coloração de IHQ é como indicado na Tabela 9:

Tabela 9. Sistema de classificação recomendado para avaliar os padrões de coloração por IHQ no câncer gástrico

Classificação	Amostra Cirúrgica - Padrão de Coloração	Amostra Biópsia - Padrão de Coloração	Avaliação da Superexpressão do HER2
0	Sem reatividade ou reatividade da membrana em <10% das células tumorais	Sem reatividade ou nenhuma reatividade da membrana de células tumorais	Negativo
1+	Reatividade fraca/pouco perceptível da membrana em $\geq 10\%$ das células tumorais; as células são reativas apenas em parte da membrana	Conjunto de células tumorais com reatividade fraca/pouco perceptível da membrana independente da porcentagem de células tumorais coradas	Negativo
2+	Reatividade fraca a moderada completa, basolateral ou lateral da membrana em $\geq 10\%$ das células tumorais	Conjunto de células tumorais com reatividade fraca a moderada completa, basolateral ou lateral da membrana independente da porcentagem de células tumorais coradas	Duvidoso
3+	Reatividade forte completa, basolateral ou lateral da membrana em $\geq 10\%$ das células tumorais	Conjunto de células tumorais com reatividade forte completa, basolateral ou lateral da membrana independente da porcentagem de células tumorais coradas	Positivo

No geral, 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 cromossomo 17 for maior ou igual a 2.

Propriedades Farmacocinéticas

A farmacocinética de trastuzumabe foi avaliada em uma análise de modelo de farmacocinética populacional utilizando dados agrupados de 1.582 indivíduos, incluindo pacientes com câncer de mama metastático HER2-positivo, câncer de mama inicial, câncer gástrico avançado ou outros tipos de tumores, e voluntários saudáveis, em 18 estudos de Fase I, II e III que receberam trastuzumabe IV. Um modelo de dois compartimentos com eliminação linear e não linear paralela do compartimento central descreveu o perfil de concentração-tempo de trastuzumabe. Devido à eliminação não linear, a depuração total aumentou com a concentração decrescente. Portanto, nenhum valor constante para a meia-vida de trastuzumabe pode ser deduzido. O $t_{1/2}$ diminui com as concentrações decrescentes dentro de um intervalo de dose (ver Tabela 12). Os pacientes com câncer de mama metastático e câncer de mama inicial apresentaram parâmetros farmacocinéticos similares (por exemplo, depuração (clearance - CL), volume do compartimento central (Vc) e exposição farmacocinética populacional prevista no estado de equilíbrio (C_{\min} , C_{\max} e AUC). A depuração linear foi 0,136 L/dia para câncer de mama metastático, 0,112 L/dia para câncer de mama inicial e 0,176 L/dia para câncer gástrico avançado. Os valores dos parâmetros de eliminação não linear foram 8,81 mg/dia para a taxa de eliminação máxima (V_{\max}) e 8,92 $\mu\text{g/mL}$ para a constante de Michaelis-Menten (K_m) para pacientes com câncer de mama metastático, câncer de mama inicial e câncer gástrico avançado. O volume do compartimento central foi de 2,62 L para pacientes com câncer de mama metastático e câncer de mama inicial e 3,63 L para pacientes com câncer gástrico avançado.

No modelo farmacocinético da população final, além do tipo de tumor primário, o peso corporal, a aspartato aminotransferase e a albumina no soro foram identificados como covariáveis estatisticamente significativas que afetam a exposição do trastuzumabe. No entanto, a magnitude do efeito destas covariáveis na exposição ao trastuzumabe sugere que estas covariáveis provavelmente não terão um efeito clinicamente significativo nas concentrações de trastuzumabe.

Os valores de exposição farmacocinética populacional prevista (mediana com percentis 5° - 95°) e os valores de parâmetros farmacocinéticos de concentrações clinicamente relevantes ($C_{\text{máx}}$ e $C_{\text{mín}}$) para pacientes com câncer de mama metastático, câncer de mama inicial e câncer gástrico avançado tratados com os regimes de dose aprovados a cada 1 semana e a cada 3 semanas são mostrados na Tabela 10 (Ciclo 1), Tabela 11 (estado de equilíbrio) e Tabela 12 (parâmetros farmacocinéticos).

Tabela 10. Valores de exposição farmacocinética populacional prevista no Ciclo 1 (mediana com percentis 5° - 95°) para regimes de dose de trastuzumabe IV em pacientes com câncer de mama metastático, câncer de mama inicial, câncer gástrico avançado

Regime	Tipo de tumor primário	n	$C_{\text{mín}}$ (µg/mL)	$C_{\text{máx}}$ (µg/mL)	AUC _{0-21dias} (µg.dia/mL)
8 mg/kg + 6 mg/kg a cada 3 semanas	Câncer de mama metastático	805	28,7 (2,9 - 46,3)	182 (134 - 280)	1376 (728 - 1998)
	Câncer de mama inicial	390	30,9 (18,7 - 45,5)	176 (127 - 227)	1390 (1039 - 1895)
	Câncer gástrico avançado	274	23,1 (6,1 - 50,3)	132 (84,2 - 225)	1109 (588 - 1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg a cada semana	Câncer de mama metastático	805	37,4 (8,7 - 58,9)	76,5 (49,4 - 114)	1073 (597 - 1584)
	Câncer de mama inicial	390	38,9 (25,3 - 58,8)	76,0 (54,7 - 104)	1074 (783 - 1502)

Tabela 11. Valores de exposição farmacocinética populacional prevista no estado de equilíbrio (mediana com percentis 5° - 95°) para regimes de dose de trastuzumabe IV em pacientes com câncer de mama metastático, câncer de mama inicial, câncer gástrico avançado

Regime	Tipo de tumor primário	n	$C_{\text{mín, ee}}$ * (µg/mL)	$C_{\text{máx, ee}}$ * (µg/mL)	AUC _{ee,0-21dias} (µg.dia/mL)	Tempo para o estado de equilíbrio*** (semanas)
8 mg/kg + 6 mg/kg a cada 3 semanas	Câncer de mama metastático	805	44,2 (1,8 - 85,4)	179 (123 - 266)	1736 (618 - 2756)	12
	Câncer de mama inicial	390	53,8 (28,7 - 85,8)	184 (134 - 247)	1927 (1332 - 2771)	15
	Câncer gástrico avançado	274	32,9 (6,1 - 88,9)	131 (72,5 - 251)	1338 (557 - 2875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg a cada semana	Câncer de mama metastático	805	63,1 (11,7 - 107)	107 (54,2 - 164)	1710 (581 - 2715)	12
	Câncer de mama inicial	390	72,6 (46 - 109)	115 (82,6 - 160)	1893 (1309 - 2734)	14

* $C_{\text{mín, ee}}$ - $C_{\text{mín}}$ no estado de equilíbrio

** $C_{\text{máx, ee}}$ = $C_{\text{máx}}$ no estado de equilíbrio

***Tempo para 90% do estado de equilíbrio

Tabela 12. Valores de parâmetros farmacocinéticos populacionais previstos no estado de equilíbrio para regimes de dose de trastuzumabe IV em pacientes com câncer de mama metastático, câncer de mama inicial, câncer gástrico avançado

Regime	Tipo de tumor primário	n	Intervalo de taxa de depuração total entre $C_{máx,ee}$ e $C_{mín,ee}$ (L/dia)	Intervalo de $t_{1/2}$ entre $C_{máx,ee}$ e $C_{mín,ee}$ (dia)
8 mg/kg + 6 mg/kg a cada 3 semanas	Câncer de mama metastático	805	0,183 - 0,302	15,1 - 23,3
	Câncer de mama inicial	390	0,158 - 0,253	17,5 - 26,6
	Câncer gástrico avançado	274	0,189 - 0,337	12,6 - 20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg a cada semana	Câncer de mama metastático	805	0,213 - 0,259	17,2 - 20,4
	Câncer de mama inicial	390	0,184 - 0,221	19,7 - 23,2

Washout de trastuzumabe

O *washout* do trastuzumabe foi avaliado após administração intravenosa a cada 1 semana ou a cada 3 semanas usando o modelo da farmacocinética populacional. Os resultados dessas simulações indicam que pelo menos 95% dos pacientes irão alcançar concentrações $<1 \mu\text{g/mL}$ (aproximadamente 3% da população prevista $C_{mín,ee}$ ou cerca de 97% de *washout*) por 7 meses.

Segurança não clínica

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade para estabelecer o potencial carcinogênico de trastuzumabe.

Diminuição da fertilidade

Os estudos de reprodução foram realizados em macacas *Cynomolgus* com doses de até 25 vezes a dose semanal humana de manutenção de 2 mg/kg de trastuzumabe IV, e não revelaram evidência de diminuição da fertilidade.

Toxicidade reprodutiva

Os estudos de reprodução foram realizados em macacas *Cynomolgus* com doses de até 25 vezes a dose semanal humana de manutenção de 2 mg/kg de trastuzumabe IV, e não revelaram evidência de danos ao feto. No entanto, em relação à avaliação do risco de toxicidade reprodutiva em humanos, é importante considerar o significado do receptor HER2 dos roedores no desenvolvimento embrionário e na morte de embriões de ratos mutantes que não têm esse receptor. Foi observada transferência placentária de trastuzumabe durante o período de desenvolvimento fetal precoce (dias 20-50 de gestação) e tardio (dias 120-150 de gestação).

Lactação

Um estudo realizado em macacas *Cynomolgus* entre os dias 120 e 150 de gestação, com doses 25 vezes a dose semanal humana de manutenção de trastuzumabe IV, de 2 mg/kg, demonstrou que trastuzumabe é secretado no leite após o parto.

A exposição de trastuzumabe no útero e a presença de trastuzumabe no soro de macacos recém-nascidos não foi associada com qualquer efeito adverso no seu crescimento ou desenvolvimento desde seu nascimento até 1 mês de idade.

Farmacocinética em populações especiais

Não foram realizados estudos farmacocinéticos detalhados na população geriátrica ou em populações de pacientes com insuficiência renal ou hepática.



População geriátrica

Foi demonstrado que a idade não tem efeito sobre a disponibilidade do trastuzumabe (vide “Advertências e Precauções”).

HER2-ECD livre circulante

As análises exploratórias de covariáveis com informação em apenas um subgrupo de pacientes sugeriram que os pacientes com maior nível do HER2-ECD livre circulante tiveram depuração não linear mais rápida (K_m baixo) ($P < 0,001$). Houve correlação entre o antígeno livre circulante e os níveis de SGOT/AST; parte do impacto do antígeno livre circulante na depuração pode ter sido explicado pelos níveis de SGOT/AST.

Os níveis basais do HER2-ECD livre circulante observados em pacientes com câncer gástrico avançado foram comparáveis aos de pacientes com câncer de mama metastático e câncer de mama inicial e nenhum impacto aparente na depuração do trastuzumabe foi observado.

Estudos farmacocinéticos comparativos de Trazimera®

A comparabilidade farmacocinética de Trazimera® e Herceptin® foi avaliada no Estudo B3271001 em 105 indivíduos adultos saudáveis em um estudo clínico de três braços, duplo-cego, randomizado, de grupos paralelos (1:1:1), de dose única comparando Trazimera®, Herceptin®-UE e Herceptin®-EUA administrado por via intravenosa.

Os IC de 90% para as razões teste-referência de $C_{máx}$, AUCt e AUCinf estavam dentro dos intervalos de aceitação pré-especificados de 80% a 125% para as comparações de Trazimera® com Herceptin®-EUA e Trazimera® para Herceptin®-UE. As razões teste-referência (IC de 90% das razões) das médias geométricas ajustadas de $C_{máx}$, AUCt e AUCinf foram 97,41% (90,71%, 104,62%), 99,94% (93,08%, 107,31%) e 99,83% (93,06%, 107,09%), respectivamente, para a comparação de Trazimera® com Herceptin®-EUA; e 91,49% (85,32%, 98,09%), 92,66% (86,44%, 99,34%) e 92,15% (86,03%, 98,69%), respectivamente, para a comparação Trazimera® com Herceptin®-UE.

No estudo B3271004 em pacientes com câncer de mama inicial tratados com Trazimera® ou Herceptin®-UE, em associação com docetaxel e carboplatina, o *endpoint* primário do estudo foi a porcentagem de pacientes com C_{vale} no Ciclo 5 (concentração de trastuzumabe pré-dose no Ciclo 6) $> 20 \mu\text{g/mL}$. A análise do *endpoint* primário atendeu ao critério de não inferioridade. O estudo demonstrou uma porcentagem comparável de pacientes, no estado de equilíbrio (Ciclo 5), com $C_{vale} > 20 \mu\text{g/mL}$ de Trazimera® e Herceptin®-UE.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Não houve evidência de toxicidade aguda ou relacionada a múltiplas doses nos estudos até 6 meses, ou de toxicidade reprodutiva em estudos de teratologia, fertilidade feminina ou toxicidade gestacional tardia/transfêrência placentária com trastuzumabe. O trastuzumabe não é genotóxico.

Não foram realizados estudos em animais de longo prazo para estabelecer o potencial carcinogênico do trastuzumabe, ou para determinar seus efeitos sobre a fertilidade em machos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Reações relacionadas à infusão (RRI)

Sabe-se que reações relacionadas à infusão ocorrem com a administração de trastuzumabe (vide item “Reações adversas”).



Pode ser difícil diferenciar, clinicamente, as reações relacionadas à infusão de reações de hipersensibilidade. Pré-medicação pode ser utilizada para reduzir o risco de ocorrência de reações relacionadas à infusão.

Reações graves relacionadas à infusão de trastuzumabe, que incluem dispneia, hipotensão, sibilância, broncoespasmo, taquicardia, redução na saturação de oxigênio e dificuldade respiratória, taquiarritmia supraventricular e urticária foram relatadas (vide item “Reações adversas”). O paciente deve ser monitorado em relação às reações relacionadas à infusão. A interrupção da infusão intravenosa pode ajudar no controle desses sintomas e a mesma poderá ser reinstituída assim que os sintomas forem controlados. Esses sintomas podem ser tratados com analgésico/antipirético, tais como a meperidina ou paracetamol, ou ainda com anti-histamínico, como a difenidramina. Reações graves têm sido tratadas, com sucesso, com terapias de suporte, tais como oxigenoterapia, beta-agonista e corticoides. Em casos raros, essas reações podem apresentar evolução fatal. Pacientes que apresentam dispneia de repouso decorrente de complicações de doença maligna avançada ou comorbidade podem ter risco aumentado para reação infusional fatal. Portanto, esses pacientes não devem ser tratados com trastuzumabe.

Reações pulmonares

Eventos adversos pulmonares graves com o uso de trastuzumabe foram relatados após sua comercialização. Esses eventos ocasionalmente resultaram em óbito e podem ocorrer como parte da reação relacionada à infusão ou serem de início tardio. Além disso, foram relatados casos de doença pulmonar intersticial, incluindo infiltrado pulmonar, síndrome do desconforto respiratório agudo, pneumonia, pneumonite, derrame pleural, dificuldade respiratória, edema pulmonar agudo e insuficiência respiratória.

Fatores de risco associados com a doença pulmonar intersticial incluem tratamento prévio ou concomitante com outras terapias antineoplásicas conhecidas por serem associadas a essa condição, como taxanos, gencitabina, vinorelbina e radioterapia. Pacientes com dispneia de repouso decorrente de complicações de doença maligna avançada ou comorbidade podem ter risco aumentado para reações pulmonares. Dessa forma, esses pacientes não devem ser tratados com trastuzumabe.

Disfunção cardíaca

Considerações gerais

Pacientes tratados com trastuzumabe apresentam maior risco de desenvolver insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (*New York Heart Association* [NYHA] Classe II-IV) ou disfunção cardíaca assintomática. Esses eventos foram observados em pacientes que receberam trastuzumabe em monoterapia ou em combinação com taxano após regimes quimioterápicos com antraciclina (doxorubicina ou epirrubicina). A insuficiência cardíaca pode ser de moderada a grave, e já houve casos de óbito (vide item “Reações adversas”). Além disso, deve-se ter cautela com pacientes em tratamento que apresentam risco cardíaco aumentado (por exemplo, hipertensão, doença arterial coronariana documentada, insuficiência cardíaca congestiva, disfunção diastólica e idade mais avançada).

Simulações de modelos farmacocinéticos populacionais indicam que o trastuzumabe pode persistir na circulação por até 7 meses após a interrupção do tratamento com trastuzumabe (vide item “Farmacocinética”). Pacientes que utilizam antraciclina após a interrupção do tratamento com trastuzumabe também podem apresentar maior risco de disfunção cardíaca.

Se possível, o médico deve evitar o tratamento com antraciclina por até 7 meses após a interrupção do tratamento com trastuzumabe. Se as antraciclinas forem utilizadas, a função cardíaca do paciente deve ser monitorada cuidadosamente.

Candidatos para o tratamento com trastuzumabe, especialmente aqueles com exposição anterior à antraciclina, devem ser submetidos a uma avaliação cardíaca de base, incluindo histórico e exames físicos, a eletrocardiograma e ecocardiograma ou cintilografia ventricular (MUGA). O monitoramento pode ajudar a identificar os pacientes que podem desenvolver disfunção cardíaca, incluindo sinais e sintomas de ICC. Avaliações cardíacas, como as realizadas inicialmente, devem ser repetidas a cada 3 meses durante o tratamento e a cada 6 meses após a descontinuação do tratamento até 24 meses a partir da última administração de trastuzumabe.



Se a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) percentual cair dez pontos em relação ao exame basal e abaixo de 50%, trastuzumabe deve ser suspenso, e uma nova avaliação de FEVE deve ser realizada dentro de, aproximadamente, três semanas. Se a FEVE não melhorar, ou diminuir ainda mais, ou se desenvolver uma ICC clinicamente significativa, a descontinuação de trastuzumabe deve ser fortemente considerada, a não ser que os benefícios para o paciente sejam considerados superiores aos riscos.

Os pacientes que desenvolvem disfunção cardíaca assintomática devem ser submetidos a monitoramento mais frequentemente (por exemplo, a cada seis a oito semanas). Se os pacientes continuarem com diminuição da função ventricular esquerda, mas permanecerem assintomáticos, o médico deve considerar a interrupção da terapia, a menos que julgue que os benefícios ao paciente superam os riscos.

A segurança da manutenção ou reintrodução de trastuzumabe em pacientes que apresentam disfunção cardíaca não foram estudadas prospectivamente. Se insuficiência cardíaca sintomática for desenvolvida durante o tratamento com trastuzumabe, deve ser tratada de acordo com a terapia padrão para tal. Em estudos clínicos pivotais, a maioria dos pacientes que desenvolveram insuficiência cardíaca ou disfunção cardíaca assintomática melhorou com a terapia padrão para insuficiência cardíaca, a qual consiste em um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou um bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) e um betabloqueador. A maioria dos pacientes com sintomas cardíacos e com evidências de benefícios clínicos com o tratamento com trastuzumabe continuou o tratamento com trastuzumabe sem apresentar nenhum evento clínico cardíaco adicional.

Câncer de mama metastático

O trastuzumabe e antraciclina não devem ser administrados concomitantemente para o tratamento do câncer de mama metastático.

Câncer de mama inicial

Para pacientes com câncer de mama inicial, avaliações cardíacas, como as realizadas inicialmente, devem ser repetidas a cada 3 meses durante o tratamento e a cada 6 meses após a descontinuação do tratamento, até 24 meses a partir da última administração de trastuzumabe. Para pacientes que utilizam quimioterapia com antraciclina, recomenda-se um monitoramento adicional que deve ser feito anualmente por até 5 anos a partir da última administração de trastuzumabe ou mais, caso seja observada uma diminuição contínua da FEVE.

Pacientes com histórico de infarto do miocárdio, angina *pectoris* com necessidade de medicação, histórico ou presença de insuficiência cardíaca congestiva (NYHA Classe II-IV), outra cardiomiopatia, arritmia cardíaca com necessidade de medicação, valvulopatia clinicamente significativa, hipertensão mal controlada (hipertensão controlada com medicamentos elegíveis como padrão) e efusão pericárdica hemodinamicamente efetiva foram excluídos dos estudos clínicos para câncer de mama em adjuvância com trastuzumabe.

Tratamento adjuvante

O trastuzumabe e antraciclina não devem ser administrados concomitantemente para o tratamento adjuvante. Foi observado em pacientes com câncer de mama inicial, aumento na incidência de eventos cardíacos sintomáticos e assintomáticos, quando trastuzumabe foi administrado após quimioterapia com antraciclina quando comparados com aqueles que receberam tratamento sem antraciclina à base de docetaxel e carboplatina. A incidência foi mais notável quando trastuzumabe foi administrado concomitantemente com taxanos do que quando administrados sequencialmente a eles. Independentemente do regime de tratamento utilizado, a maioria dos eventos cardíacos sintomáticos ocorreu dentro dos primeiros 18 meses.

Fatores de risco para eventos cardíacos identificados em quatro grandes estudos em adjuvância incluem idade avançada (> 50 anos), baixo nível basal e diminuição da FEVE (< 55%), FEVE baixa antes ou após o início do tratamento com paclitaxel, tratamento com trastuzumabe e uso prévio ou concomitante com medicamentos anti-hipertensivos. O risco de disfunção cardíaca em pacientes que receberam trastuzumabe após a conclusão da quimioterapia adjuvante foi associado com alta dose cumulativa de antraciclina administrada antes de iniciar o tratamento com trastuzumabe e com o alto índice de massa corpórea (IMC > 25 kg/m²).

Tratamento neoadjuvante-adjuvante

Em pacientes com câncer de mama inicial elegíveis para o tratamento neoadjuvante-adjuvante, a terapia com trastuzumabe concomitantemente com antraciclina deve ser usada com cautela e somente em pacientes que



nunca receberam quimioterapia. As doses máximas cumulativas dos regimes de baixa dose de antraciclina não devem exceder 180 mg/m² (doxorubicina) ou 360 mg/m² (epirubicina).

Se os pacientes forem tratados concomitantemente com baixa dose de antraciclina e trastuzumabe na neoadjuvância, a função cardíaca deve ser monitorada cuidadosamente e nenhuma quimioterapia citotóxica adicional deve ser administrada após cirurgia.

A experiência clínica na neoadjuvância-adjuvância é limitada em pacientes com mais de 65 anos de idade.

Álcool benzílico

A água para injetáveis utilizada para reconstituir os frascos-ampola de dose única de trastuzumabe 150 mg não contém álcool benzílico.

– Gestação e lactação

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

O trastuzumabe deve ser evitado durante a gravidez, a menos que os potenciais benefícios para a mãe superem os riscos potenciais para o feto. No período de pós-comercialização, foram relatados casos de problemas de crescimento e/ou insuficiência renal em fetos associados ao oligoâmnio em mulheres grávidas que receberam trastuzumabe, alguns associados à hipoplasia pulmonar fatal do feto. As mulheres em idade fértil devem ser instruídas a usar métodos contraceptivos efetivos durante o tratamento com trastuzumabe e por 7 meses após o término do tratamento (vide item “Farmacocinética”). As mulheres que engravidarem devem ser informadas sobre a possibilidade de dano ao feto. Se uma mulher grávida for tratada com trastuzumabe, ou se a paciente engravidar enquanto estiver sendo tratada com trastuzumabe ou dentro do período de 7 meses após a última dose de trastuzumabe, é aconselhável monitoramento cuidadoso por uma equipe multidisciplinar.

Se ocorrer gravidez durante o uso ou nos 7 meses seguintes da última dose de Trazimera®, por favor reporte imediatamente ao Serviço de Atendimento ao Consumidor Wyeth 08000 160625. Informações adicionais serão requeridas durante a gravidez exposta ao Trazimera®.

Não se sabe se trastuzumabe pode afetar a capacidade de reprodução. Os estudos de reprodução em animais não revelaram evidências de comprometimento na fertilidade ou riscos não aqui relatados para o feto (vide item “Teratogenicidade”).

Lactação

Informe ao seu médico se estiver amamentando.

Não se sabe se o trastuzumabe é excretado no leite humano. Como a imunoglobulina G (IgG) humana é secretada no leite humano e o potencial de danos para os lactentes é desconhecido, a lactação deve ser evitada durante a terapia com trastuzumabe.

– Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco Pacientes idosos

Não foram realizados estudos específicos de farmacocinética em populações de idosos. Os dados existentes sugerem que a disponibilidade de trastuzumabe não se altera com a idade (vide item “Farmacocinética em populações especiais”). Nos estudos clínicos, pacientes idosos não receberam doses reduzidas de trastuzumabe.

Crianças

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

Pacientes com insuficiência renal

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

Pacientes com insuficiência hepática

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



Hematotoxicidade

Neutropenia febril, leucopenia, anemia, trombocitopenia e neutropenia ocorreram muito comumente. A frequência de ocorrência de hipoprotrombinemia não é conhecida. O risco de neutropenia pode ser ligeiramente aumentado quando o trastuzumabe é administrado com docetaxel após terapia com antraciclinas.

– Capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Trazimera® pode ter uma influência menor sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Tontura e sonolência podem ocorrer durante o tratamento com trastuzumabe (vide item “Reações Adversas”). Pacientes que apresentam sintomas relacionados com a infusão, vide item “Advertências e Precauções”, devem ser orientados a não dirigir veículos ou operar máquinas até que os sintomas sejam resolvidos por completo.

Para aumentar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número de lote do produto administrado devem ser claramente registrados (ou declarados) no prontuário médico do paciente.

Até o momento, não há informações de que trastuzumabe possa causar *doping*.

Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos formais sobre interações medicamentosas com trastuzumabe em humanos. Não foram observadas interações clinicamente significativas entre trastuzumabe e a medicação utilizada concomitantemente nos estudos clínicos (vide item “Farmacocinética”).

Em estudos os quais trastuzumabe foi administrado em combinação com docetaxel, carboplatina ou anastrozol, a farmacocinética desses medicamentos não foi alterada, como também a farmacocinética de trastuzumabe não foi alterada.

As concentrações de paclitaxel e doxorrubicina (e os seus principais metabólitos 6- α hidroxipaclitaxel, POH, e doxorrubicinol, DOL) não foram alteradas na presença de trastuzumabe.

No entanto, o trastuzumabe pode aumentar a exposição global de um metabólito da doxorrubicina (7-desoxi-13 di-hidro-doxorrubicinona, D7D). A bioatividade do D7D e o impacto clínico do aumento desse metabólito não são claros. Não foram observadas alterações nas concentrações de trastuzumabe na presença de paclitaxel e doxorrubicina.

Os resultados de um subestudo de interação medicamentosa que avaliou a farmacocinética da capecitabina e da cisplatina quando utilizadas com ou sem trastuzumabe sugerem que a exposição aos metabólitos bioativos da capecitabina (por exemplo, 5-FU) não foi afetada pela utilização concomitante da cisplatina ou pela utilização concomitante da cisplatina mais trastuzumabe. No entanto, a capecitabina por si mesma demonstrou concentrações mais elevadas e uma meia-vida maior quando associada ao trastuzumabe. Os dados também sugerem que a farmacocinética da cisplatina não foi afetada pela utilização concomitante da capecitabina ou pela utilização concomitante da capecitabina mais trastuzumabe.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Trazimera® pó liofilizado deve ser conservado sob refrigeração (entre 2 e 8°C), protegido da luz e pode ser utilizado por 48 meses a partir da sua data de fabricação. O frasco-ampola fechado de Trazimera® pode ser removido da refrigeração e armazenado até 30°C por um único período de até 3 meses. Uma vez removido da refrigeração e armazenado nessas condições, descartar depois de 3 meses.

Após reconstituição com água para injetáveis, a solução reconstituída deve ser conservada sob refrigeração (entre 2 e 8°C) por até 48 horas.

Do ponto de vista microbiológico, a solução reconstituída e a solução para infusão devem ser usadas imediatamente. O produto não se destina a ser armazenado após reconstituição e diluição, a menos que isso tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e as condições de armazenamento em uso são da responsabilidade do usuário.



A solução reconstituída não deve ser congelada.

Após diluição da solução reconstituída no recipiente de infusão, a solução para infusão deve ser conservada em temperatura até 30°C por até 24 horas adicionais após a reconstituição.

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas:

Pó liofilizado: pó branco essencialmente livre de partículas visíveis.

Solução reconstituída: incolor a amarelo pálido.

Solução diluída: límpida a levemente opalescente.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Minimização de risco para potenciais de Erros de medicação

É obrigatório avaliar o *status* HER2 antes de iniciar a terapia com Trazimera®.

Trazimera® deve ser administrado por um profissional de saúde experiente na administração de quimioterapia citotóxica.

É importante conferir a bula e rotulagem do produto para assegurar que o medicamento a ser administrado está consistente com o que foi prescrito para o paciente.

Devem ser usadas técnicas assépticas apropriadas.

Para evitar erros na medicação, é importante:

- Verificar os rótulos do frasco-ampola para garantir que a droga que está sendo preparada e administrada é Trazimera® (trastuzumabe) e não Kadcyła® (trastuzumabe entansina), evitando potencialmente à administração de uma dose incorreta de trastuzumabe.

Modo de usar

Trazimera® não deve ser administrado pela via subcutânea.

Este medicamento é de uso hospitalar e, depois de reconstituído, deve ser diluído com soro fisiológico para infusão intravenosa antes de ser administrado. Não administrar rapidamente como injeção intravenosa ou em *bolus*.

A infusão intravenosa de Trazimera® deve ser administrada por um profissional de saúde preparado para administrar a anafilaxia e um kit de emergência deve estar disponível. Os pacientes devem ser observados durante pelo menos seis horas após o início da primeira infusão e durante duas horas após o início das infusões subsequentes para sintomas como febre e calafrios ou outros sintomas relacionados com a infusão (vide item “Advertências e Precauções” e item “Reações Adversas”). A interrupção ou desaceleração da taxa de infusão podem ajudar a controlar esses sintomas. A infusão pode ser retomada quando os sintomas diminuírem.

Reconstituição

Trazimera® deve ser cuidadosamente manuseado durante a reconstituição. A formação de espuma excessiva durante a reconstituição ou a agitação da solução de Trazimera® reconstituído pode resultar em problemas com a quantidade da solução de Trazimera® que pode ser retirada do frasco-ampola.

– Instruções de reconstituição

1) Usando seringa estéril, injete lentamente 7,2 mL de água para injetáveis estéril no frasco-ampola que contém o pó liofilizado de Trazimera®, direcionando a corrente para a parte liofilizada.

2) Faça movimentos circulares suaves com o frasco-ampola para auxiliar a reconstituição. **NÃO AGITE!**

A leve formação de espuma do produto durante a reconstituição não é rara. Deixe o frasco-ampola ficar repousando por aproximadamente cinco minutos. Trazimera® reconstituído resulta em uma solução incolor a



amarela pálida, podendo se apresentar clara a levemente opalescente, e deve ser essencialmente livre de partículas visíveis.

Diluição da solução reconstituída

Determine o volume necessário da solução

- Baseado em uma dose de ataque de 4 mg de trastuzumabe/kg de peso corpóreo ou em uma dose semanal subsequente de 2 mg de trastuzumabe/kg de peso corpóreo:

$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{Peso corpóreo (kg)} \times \text{dose (4 mg/kg de ataque ou 2 mg/kg de manutenção)}}{21 \text{ (mg/mL, concentração da solução reconstituída)}}$$

- Baseado em uma dose de ataque de 8 mg de trastuzumabe/kg de peso corpóreo ou uma dose subsequente, a cada três semanas, de 6 mg de trastuzumabe/kg de peso corpóreo.

$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{Peso corpóreo (kg)} \times \text{dose (8 mg/kg de ataque ou 6 mg/kg de manutenção)}}{21 \text{ (mg/mL, concentração da solução reconstituída)}}$$

A quantidade apropriada da solução deve ser retirada do frasco-ampola utilizando seringa e agulha estéreis, e adicionada a uma bolsa de infusão com 250 mL de cloreto de sódio 0,9%. Não deve ser usada solução de dextrose (5%) e glicose (vide item “Incompatibilidades”). A bolsa deve ser invertida suavemente para misturar a solução e evitar a formação de espuma. Devem ser tomados cuidados e técnicas assépticas adequadas para garantir a esterilidade das soluções preparadas. Os medicamentos de infusão parenteral devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas e alterações da cor antes da administração. Uma vez preparada, a solução para infusão deve ser administrada imediatamente (vide item “Cuidados de armazenamento do medicamento”).

Posologia

Câncer de mama

Uso semanal

As seguintes doses iniciais (de ataque) e de manutenção são recomendadas em monoterapia e em combinação com paclitaxel ou docetaxel.

Dose de ataque: a dose de ataque inicial recomendada é de 4 mg/kg de peso corpóreo. Trazimera® deve ser administrado como infusão intravenosa durante 90 minutos.

Doses subsequentes: a dose semanal recomendada de Trazimera® é de 2 mg/kg de peso corpóreo. Caso a dose anterior tenha sido bem tolerada, a dose pode ser administrada em uma infusão de 30 minutos.

Uso a cada três semanas

A dose inicial de ataque de 8 mg/kg de peso corpóreo, seguida por 6 mg/kg de peso corpóreo 3 semanas depois e, então, 6 mg/kg, repetida a intervalos de 3 semanas, em infusões com duração de, aproximadamente, 90 minutos. Caso a dose anterior tenha sido bem tolerada, a duração da infusão pode ser reduzida para 30 minutos.

Administração em associação com paclitaxel ou docetaxel

Nos estudos clínicos pivotais (H0648g, M77001), o paclitaxel ou o docetaxel foi administrado no dia seguinte à primeira administração de trastuzumabe e imediatamente após as doses subsequentes de trastuzumabe se a dose anterior de trastuzumabe foi bem tolerada.

Câncer gástrico

Uso a cada três semanas

A dose inicial de ataque de 8 mg/kg de peso corpóreo, seguida por 6 mg/kg de peso corpóreo 3 semanas depois e, então, 6 mg/kg, repetida a intervalos de 3 semanas, em infusões com duração de, aproximadamente, 90 minutos. Caso a dose anterior tenha sido bem tolerada, a duração da infusão pode ser reduzida para 30 minutos.

Incompatibilidades

Não foram constatadas incompatibilidades entre Trazimera® e a bolsa de cloreto de polivinila, polietileno polipropileno, acetato de vinilileno ou garrafas de vidro IV.

Não deve ser usada solução de dextrose (5%) ou glicose, visto que causa agregação da proteína.

Trazimera® não deve ser misturado ou diluído com outros fármacos.



Duração do tratamento

Os pacientes com câncer de mama metastático ou com câncer de gástrico avançado devem ser tratados com Trazimera® até à progressão da doença.

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

Doses não recebidas

Se o paciente deixar de receber uma dose de Trazimera® IV no prazo de uma semana ou menos, a dose de manutenção habitual de Trazimera® (regime semanal: 2 mg/kg; regime a cada três semanas: 6 mg/kg) deve ser administrada o mais rápido possível. Não esperar até o próximo ciclo programado. Doses de manutenção subsequentes de Trazimera® IV devem ser administradas 7 dias ou 21 dias mais tarde, conforme regime semanal ou regime a cada três semanas, respectivamente.

Se o paciente deixar de receber uma dose de Trazimera® IV durante um prazo superior a uma semana, uma nova dose de ataque (reataque) de Trazimera® IV deve ser administrada o mais brevemente possível durante, aproximadamente, 90 minutos (regime semanal: 4 mg/kg; regime a cada três semanas: 8 mg/kg). Doses de manutenção subsequentes de Trazimera® IV (regime semanal: 2 mg/kg; regime a cada três semanas: 6 mg/kg, respectivamente) devem ser administradas 7 dias ou 21 dias mais tarde, conforme regime semanal ou regime a cada três semanas, respectivamente.

Modificação da dose

Se os pacientes desenvolverem reações relacionadas à infusão (RRI), a taxa de infusão de Trazimera® pode ser reduzida ou interrompida (vide item “Advertências e Precauções”).

Não foram realizadas reduções na dose de Trazimera® durante os estudos clínicos. Os pacientes podem continuar a terapia com Trazimera® durante os períodos de mielossupressão reversível induzida pela quimioterapia, mas devem ser monitorados cuidadosamente, durante esse período, quanto a complicações decorrentes da neutropenia. Devem ser seguidas instruções específicas para reduzir ou manter a dose da quimioterapia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A Tabela 13 a seguir resume as reações adversas que foram relatadas em associação com o uso de trastuzumabe isolado ou em combinação com quimioterapia em estudos clínicos pivotais. Todos os termos incluídos são baseados na maior porcentagem observada nos estudos clínicos pivotais.

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

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

Tabela 13. Resumo das reações adversas ao medicamento que ocorreram em pacientes tratados com trastuzumabe em estudos clínicos

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
Infecções e infestações	Nasofaringite	Muito comum
	Infecção	Muito comum
	<i>Influenza</i>	Comum
	Faringite	Comum
	Sinusite	Comum
	Rinite	Comum
	Infecção do trato respiratório superior	Comum

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
	Infecção do trato urinário	Comum
	Sepse neutropênica	Comum
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Anemia	Muito comum
	Trombocitopenia	Muito comum
	Neutropenia febril	Muito comum
	Redução da contagem de células brancas sanguíneas / leucopenia	Muito comum
	Neutropenia	Muito comum
Distúrbios do sistema imune	Hipersensibilidade	Comum
	Choque anafilático	Rara
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Redução de peso	Muito comum
	Aumento de peso	Muito comum
	Redução do apetite	Muito comum
Distúrbios psiquiátricos	Insônia	Muito comum
	Depressão	Comum
	Ansiedade	Comum
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura	Muito comum
	Cefaleia	Muito comum
	Parestesia	Muito comum
	Hipoestesia	Muito comum
	Disgeusia	Muito comum
	Hipertonia	Comum
	Neuropatia periférica	Comum
	Sonolência	Comum
Distúrbios oculares	Lacrimejamento (aumento)	Muito comum
	Conjuntivite	Muito comum
Distúrbios do ouvido e do labirinto	Surdez	Incomum
Distúrbios cardíacos	Diminuição da fração de ejeção	Muito comum
	⁺ Insuficiência cardíaca (congestiva)	Comum
	Cardiomiopatia	Comum
	⁺¹ Taquiarritmia supraventricular	Comum
	¹ Palpitação	Comum
	Efusão pericárdica	Incomum
Distúrbios vasculares	Linfedema	Muito comum
	Fogachos	Muito comum
	⁺¹ Hipotensão	Comum
	Hipertensão	Comum
	Vasodilatação	Comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	⁺ Dispneia	Muito comum
	Epistaxe	Muito comum

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
	Dor orofaríngea	Muito comum
	Tosse	Muito comum
	Rinorreia	Muito comum
	Asma	Comum
	Distúrbio pulmonar	Comum
	⁺ Efusão pleural	Comum
	Pneumonia	Comum
	Pneumonite	Incomum
	Chiado	Incomum
Distúrbios gastrintestinais	Diarreia	Muito comum
	Vômito	Muito comum
	Náusea	Muito comum
	Dor abdominal	Muito comum
	Dispepsia	Muito comum
	Constipação	Muito comum
	Estomatite	Muito comum
Distúrbios hepatobiliares	Dano hepatocelular	Comum
	Icterícia	Rara
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	Eritema	Muito comum
	Erupção cutânea	Muito comum
	Alopecia	Muito comum
	Síndrome da eritrodisestesia palmoplantar	Muito comum
	Distúrbio ungueal	Muito comum
	Acne	Comum
	Dermatite	Comum
	Pele seca	Comum
	Hiperidrose	Comum
	Erupção cutânea maculopapular	Comum
	Prurido	Comum
	Onicoclasia	Comum
	Urticária	Incomum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Artralgia	Muito comum
	Mialgia	Muito comum
	Artrite	Comum
	Dor nas costas	Comum
	Dor óssea	Comum
	Espasmos musculares	Comum
	Dor no pescoço	Comum
	Dor nas extremidades	Comum

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Astenia	Muito comum
	Dor torácica	Muito comum
	Calafrios	Muito comum
	Fadiga	Muito comum
	Mal-estar semelhante à gripe	Muito comum
	Reação relacionada à infusão	Muito comum
	Dor	Muito comum
	Pirexia	Muito comum
	Edema periférico	Muito comum
	Inflamação da mucosa	Muito comum
	Edema	Comum
	Indisposição	Comum
Danos, intoxicação e complicações de procedimentos	Toxicidade ungueal	Muito comum

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

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

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

Imunogenicidade

No estudo clínico de câncer de mama inicial na neoadjuvância-adjuvância (BO22227), com mediana de acompanhamento excedendo 70 meses, 10,1% (30/296) dos pacientes do braço tratado com trastuzumabe IV desenvolveram anticorpos contra trastuzumabe. Os anticorpos anti-trastuzumabe neutralizantes foram detectados em amostras pós nível basal em 2 de 30 pacientes do braço tratado com trastuzumabe IV.

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

Informações adicionais sobre reações adversas selecionadas

Reações relacionadas à infusão e hipersensibilidade

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

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

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

No câncer de mama metastático, o índice das reações relacionadas à infusão variou de 49% a 54% no braço com trastuzumabe, em comparação com 36% a 58% no braço comparador (o qual deve incluir outra



quimioterapia). Reações graves (grau 3 ou maior) variaram de 5% a 7% no braço com trastuzumabe em comparação com 5% a 6% no braço comparador.

No câncer de mama inicial, o índice das reações relacionadas à infusão variou de 18% a 54% no braço com trastuzumabe, em comparação com 6% a 50% no braço comparador (o qual deve incluir outra quimioterapia). Reações graves (grau 3 ou maior) variaram de 0,5% a 6% no braço com trastuzumabe, em comparação com 0,3% a 5% no braço comparador.

No tratamento do câncer de mama inicial na neoadjuvância-adjuvância (BO22227), os índices de reações relacionadas à infusão estiveram de acordo com o descrito acima e foi de 37,2% no braço tratado com trastuzumabe IV. Reações graves de grau 3 relacionadas à infusão foi de 2,0% no mesmo braço durante o período de tratamento. Não houve reações relacionadas à infusão de graus 4 ou 5. Reações anafilactóides foram observadas em casos isolados.

Disfunção cardíaca

Insuficiência cardíaca congestiva (NYHA Classe II-IV) é uma reação adversa comum a trastuzumabe e associada com resultados fatais. Sinais e sintomas de disfunção cardíaca, tais como dispneia, ortopneia, exacerbação da tosse, edema pulmonar, galope S₃ ou redução na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, foram observados em pacientes tratados com trastuzumabe (vide item “Advertências e Precauções”).

Câncer de mama metastático

Dependendo dos critérios utilizados para definir a insuficiência cardíaca, a incidência de sintomas nos estudos clínicos pivotais realizados em pacientes com doença metastática variou entre 9% e 12% no grupo de pacientes tratados com trastuzumabe + paclitaxel, comparado com 1% - 4% no grupo de pacientes tratados com paclitaxel isolado. Para a monoterapia com trastuzumabe o índice foi de 6% - 9%. O índice mais elevado de disfunção cardíaca foi observado em pacientes tratados concomitantemente com trastuzumabe + antraciclina/ciclofosfamida (27%) e foi significativamente mais elevado que o do grupo tratado somente com antraciclina/ciclofosfamida (7% - 10%). Em outro estudo com monitoramento prospectivo da função cardíaca, a incidência de insuficiência cardíaca sintomática foi de 2,2% em pacientes recebendo trastuzumabe e docetaxel, comparado com 0% nos pacientes recebendo docetaxel isoladamente. A maioria dos pacientes (79%) que desenvolveram disfunção cardíaca nesses estudos apresentou melhora após receber o tratamento padrão para insuficiência cardíaca.

Câncer de mama inicial (adjuvância)

Nos três estudos clínicos pivotais na adjuvância com a administração de trastuzumabe em combinação com quimioterapia, a incidência de disfunção cardíaca de grau 3/4 (insuficiência cardíaca congestiva sintomática) foi similar em pacientes que estavam recebendo somente quimioterapia e em pacientes que estavam recebendo trastuzumabe sequencialmente após um taxano (0,3 a 0,4%). O índice foi maior em pacientes que estavam recebendo trastuzumabe concomitantemente a um taxano (2,0%). Em 3 anos, o índice de eventos cardíacos em pacientes recebendo AC → P (doxorrubicina mais ciclofosfamida seguidos por paclitaxel) + H (trastuzumabe) foi estimado em 3,2%, comparado com 0,8% em pacientes tratados com AC → P. Nenhum aumento na incidência cumulativa de eventos cardíacos foi observado em 5 anos de acompanhamento adicionais.

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



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

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

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

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

Câncer de mama inicial (neoadjuvância-adjuvância)

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

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

Câncer gástrico avançado

No estudo BO18255, no recrutamento, a mediana da FEVE foi de 64% (entre 48% - 90%) no braço fluoropirimidina/cisplatina (FP) e 65% (entre 50% - 86%) no braço trastuzumabe + fluoropirimidina/cisplatina (H+FP). A maioria das reduções na FEVE observadas no estudo BO18255 foi assintomática, com exceção de um paciente no braço contendo trastuzumabe, cuja queda da FEVE coincidiu com insuficiência cardíaca.

Tabela 14. Resumo de alteração da FEVE na condição basal (estudo BO18255)

Redução na FEVE: menor valor pós-recrutamento	fluoropirimidina / cisplatina (N = 290) (% de pacientes em cada braço de tratamento)	trastuzumabe / fluoropirimidina / cisplatina (N = 294) (% de pacientes em cada braço de tratamento)
* Redução $\geq 10\%$ da FEVE para um valor $< 50\%$	1,1%	4,6%
Valor absoluto $< 50\%$	1,1%	5,9%
* Redução $\geq 10\%$ da FEVE para um valor $\geq 50\%$	11,8%	16,5%

*Só estão incluídos pacientes cujo método de avaliação na visita é o mesmo das avaliações iniciais (FP, n = 187 e H+FP, n = 237).

Tabela 15. Eventos cardíacos (estudo BO18255)

	fluoropirimidina / cisplatina (N = 290) (% de pacientes em cada braço de tratamento)	trastuzumabe / fluoropirimidina / cisplatina (N = 294) (% de pacientes em cada braço de tratamento)
Total de eventos cardíacos	6%	6%
≥ Grau 3 NCI-CTCAE V3.0	3%*	1%**

*9 pacientes sofreram 9 eventos

**4 pacientes sofreram 5 eventos

Em geral, não houve diferenças significativas na disfunção cardíaca entre o braço de tratamento e o braço comparador.

Toxicidade hematológica

Câncer de mama

A toxicidade hematológica é infrequente após a administração de trastuzumabe IV como monoterapia nos pacientes em tratamento da doença metastática, ocorrendo leucopenia grau 3, segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS), trombocitopenia e anemia em < 1% dos pacientes. Não foram observadas toxicidades grau 4, segundo os critérios da OMS.

Houve aumento na toxicidade hematológica graus 3 e 4, segundo os critérios da OMS, em pacientes tratados com a combinação de trastuzumabe com paclitaxel comparados com pacientes que receberam paclitaxel isoladamente (34% *versus* 21%).

A toxicidade hematológica foi também aumentada em pacientes que receberam trastuzumabe e docetaxel, em comparação com docetaxel isoladamente (32% *versus* 22% de neutropenia grau 3 / 4 de acordo com os critérios NCI-CTC). A incidência de neutropenia febril/septicemia neutropênica também foi aumentada em pacientes tratados com trastuzumabe e docetaxel (23% *versus* 17% para pacientes tratados com docetaxel isoladamente).

Usando o critério NCI-CTC, no estudo BO16348, 0,4% dos pacientes tratados com trastuzumabe apresentou mudança de grau 3 ou 4 da linha basal, comparado a 0,6 % no braço de observação.

Câncer gástrico avançado

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

Tabela 16. Eventos adversos de grau ≥ 3 frequentemente reportados nos distúrbios do sangue e do sistema linfático

	fluoropirimidina / cisplatina (N = 290) (% de pacientes em cada braço de tratamento)	trastuzumabe / fluoropirimidina / cisplatina (N = 294) (% de pacientes em cada braço de tratamento)
Neutropenia	30%	27%
Anemia	10%	12%
Neutropenia febril	3%	5%
Trombocitopenia	3%	5%

A porcentagem total de pacientes que tiveram uma reação adversa (de grau ≥ 3 NCI CTCAE v3.0) que tenha sido classificada sob essa classe do sistema orgânico foi 38% no braço FP e 40% no braço FP+H.

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



Toxicidade hepática e renal

Câncer de mama

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

Toxicidade hepática grau 3 ou 4, segundo os critérios da OMS, foi menos frequentemente observada entre pacientes que receberam trastuzumabe IV e paclitaxel que entre os pacientes que receberam paclitaxel isolado (7% comparado com 15%). Nenhuma toxicidade renal grau 3 ou 4, segundo os critérios da OMS, foi observada.

Câncer gástrico avançado

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

Toxicidade renal NCI-CTCAE (versão 3.0) grau ≥ 3 não foi significativamente maior nos pacientes que receberam trastuzumabe IV que aqueles no braço F+P (3% e 2%, respectivamente).

Eventos adversos relacionados aos distúrbios hepatobiliares SOC NCI-CTCAE (versão 3.0) grau ≥ 3 : hiperbilirrubinemia foi a única reação adversa relatada e não foi significativamente maior em pacientes que receberam trastuzumabe IV que naqueles no braço F+P (1% e $< 1\%$, respectivamente).

Diarreia

Câncer de mama

Dos pacientes tratados com trastuzumabe IV como monoterapia, para tratamento da doença metastática, 27% apresentaram diarreia. Aumento na incidência de diarreia, principalmente de gravidade leve a moderada, tem sido também observado em pacientes que receberam trastuzumabe em combinação com paclitaxel em comparação com pacientes que receberam paclitaxel isoladamente.

No estudo BO16348, 8% dos pacientes tratados com trastuzumabe apresentaram diarreia durante o primeiro ano de tratamento.

Câncer gástrico avançado

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

Infecção

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

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas na experiência pós-comercialização com trastuzumabe.

Tabela 17. Reações adversas relatadas durante a pós-comercialização

Classe do sistema orgânico	Reação adversa
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Hipoprotrombinemia
	Trombocitopenia imune
Distúrbios do sistema imune	Reação anafilactoide
	Reação anafilática
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Síndrome de lise tumoral
Distúrbios oculares	Madarose
Distúrbios cardíacos	Choque cardiogênico
	Taquicardia

Classe do sistema orgânico	Reação adversa
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Broncoespasmo
	Redução na saturação de oxigênio
	Insuficiência respiratória
	Doença pulmonar intersticial
	Infiltração pulmonar
	Síndrome do desconforto respiratório agudo
	Desconforto respiratório
	Fibrose pulmonar
	Hipóxia
	Edema de laringe
Distúrbios renais e urinários	Glomerulonefropatia
	Insuficiência renal
Condições de gravidez, puerpério e perinatal	Hipoplasia pulmonar
	Hipoplasia renal
	Oligoâmnio

Eventos adversos

A Tabela 18 indica os eventos adversos que historicamente foram relatados em pacientes que receberam trastuzumabe. Tendo em vista que não há evidência de relação causal entre trastuzumabe e esses eventos, eles são considerados como não esperados para o propósito de relatórios de segurança de Farmacovigilância.

Tabela 18. Eventos adversos

Classe do sistema orgânico	Evento adverso
Infecções e infestações	Meningite
	Bronquite
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Leucemia
Distúrbios do sistema nervoso	Distúrbio cerebrovascular
	Letargia
	Coma
Distúrbios da orelha e labirinto	Vertigem
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Soluço
	Dispneia aos esforços
Distúrbios gastrintestinais	Gastrite
	Pancreatite
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor musculoesquelética
Distúrbios renais e urinários	Disúria
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	Dor nas mamas
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Desconforto torácico

Estudos Clínicos Comparativos de Trazimera®

Os resultados do programa de estudos clínicos de Trazimera® dão suporte aos perfis de segurança comparáveis entre Trazimera® e Herceptin® (vide item “Resultado de Eficácia”).

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



10. SUPERDOSE

Não existe experiência com superdose nos estudos clínicos em humanos. Não foram testadas doses únicas maiores que 10 mg/kg de trastuzumabe; uma dose de manutenção de 10 mg/kg após uma dose inicial de 8 mg/kg foi estudada em um ensaio clínico com pacientes com câncer gástrico avançado. As doses até este nível foram bem toleradas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



III - DIZERES LEGAIS

MS – 1.2110.0473

Farmacêutica Responsável: Andrea T. Nichele – CRF-SP nº 44063

Registrado por:

Pfizer Brasil Ltda.

Rua Alexandre Dumas, 1.860

CEP 04717-904 – São Paulo – SP

CNPJ nº 61.072.393/0001-33

Fabricado e Embalado por:

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Puurs – Bélgica

Importado por:

Pfizer Brasil Ltda.

Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5

CEP 06696-000 – Itapevi – SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

TRZ150_12

Fale | **0800-7701575**
Pfizer | www.pfizer.com.br



Trazimera®

Pfizer Brasil Ltda.

Pó liofilizado para solução injetável

440 mg



**Trazimera®
trastuzumabe**

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Trazimera®

Nome genérico: trastuzumabe

APRESENTAÇÃO

Trazimera® pó liofilizado para solução injetável em embalagens contendo 1 frasco-ampola de 440 mg de pó liofilizado + 1 frasco-ampola com 20 mL de solução para reconstituição.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de Trazimera® pó liofilizado para solução injetável contém 440 mg de trastuzumabe. Cada mL da solução reconstituída contém 21 mg de trastuzumabe.

Excipientes: Frasco-ampola de Trazimera® 440 mg: sacarose, cloridrato de histidina monoidratado, histidina e polissorbato 20.

Frasco-ampola de solução para reconstituição: álcool benzílico, água para injetáveis.



II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Câncer de mama metastático

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

- em monoterapia para o tratamento de pacientes que já tenham recebido um ou mais tratamentos quimioterápicos para suas doenças metastáticas;
- em combinação com paclitaxel ou docetaxel para o tratamento de pacientes que ainda não tenham recebido quimioterapia para suas doenças metastáticas.

Câncer de mama inicial

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

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

Câncer gástrico avançado

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Trazimera® é um medicamento biológico desenvolvido pela via de comparabilidade (biossimilar). O programa de desenvolvimento do produto foi projetado para demonstrar a comparabilidade entre Trazimera® e Herceptin®.

Resultados de Eficácia de Trazimera®

O programa de desenvolvimento clínico do biossimilar para Trazimera® incluiu um total de dois estudos randomizados, multicêntricos, duplos-cegos e controlados por ativo que foram conduzidos em pacientes adultos (n=933) com uso de trastuzumabe intravenoso em combinação com quimioterapia.

O estudo B3271002 foi um estudo comparando Trazimera® com Herceptin® quando administrado em associação com paclitaxel em pacientes com câncer de mama metastático HER2-positivo. O *endpoint* primário para este estudo foi a taxa de resposta objetiva (TRO) alcançada na Semana 25, de acordo com o RECIST 1.1, baseada nas avaliações de uma revisão radiológica central. A análise do *endpoint* primário atingiu o critério de equivalência pré-especificado.

O estudo B3271004 foi um ensaio que comparou Trazimera® com Herceptin® quando administrado em associação com docetaxel e carboplatina em pacientes com câncer de mama HER2-positivo operável no cenário neoadjuvante. Os *endpoints* secundários do estudo incluíram taxa de resposta patológica completa (RPC) definida como ausência de células neoplásicas invasivas na mama e nódulos linfáticos, segurança e imunogenicidade. A porcentagem de pacientes que alcançaram o RPC, com base em um patologista local qualificado, foi comparável nos 2 grupos de tratamento.

Em ambos os estudos, os resultados de segurança e imunogenicidade confirmam perfis de segurança comparáveis para Trazimera® e Herceptin®. Não há diferença clinicamente significativa na eficácia ou segurança entre o produto comparador Herceptin® e Trazimera® quando administrado por via intravenosa em indivíduos com câncer de mama HER2-positivo.



Resultados de Eficácia do Comparador – Herceptin®

Câncer de mama metastático

Herceptin® como monoterapia foi utilizado em estudos clínicos para pacientes com câncer de mama metastático que apresentavam tumores com superexpressão do HER2 tratados sem sucesso com um ou mais esquemas quimioterápicos prévios para essas doenças metastáticas.¹

Herceptin® também foi utilizado em estudos clínicos, em combinação com paclitaxel ou com uma antraciclina (doxorubicina ou epirrubicina) mais ciclofosfamida (AC), como terapia de primeira linha para pacientes com câncer de mama metastático que apresentavam tumores com superexpressão HER2.²

Pacientes que tinham recebido previamente quimioterapia adjuvante à base de antraciclina foram tratados com paclitaxel (175 mg/m², com infusão durante três horas) com ou sem Herceptin®. Os pacientes poderiam ser tratados com Herceptin® até a progressão da doença.²

A monoterapia com Herceptin®, utilizada no tratamento de segunda ou terceira linha de mulheres com câncer de mama metastático com superexpressão do HER2, resultou em taxa de resposta tumoral global de 15% e sobrevida mediana de 13 meses.¹

A utilização de Herceptin® em combinação com paclitaxel, como tratamento de primeira linha de mulheres com câncer de mama metastático com superexpressão do HER2, prolonga significativamente o tempo mediano até a progressão da doença, em comparação com paclitaxel em monoterapia. O aumento no tempo mediano até a progressão da doença para os pacientes tratados com Herceptin® e paclitaxel é de 3,9 meses (6,9 meses *versus* 3,0 meses). A resposta tumoral e a taxa de sobrevida em um ano também aumentaram com Herceptin® em combinação com paclitaxel *versus* paclitaxel isolado.²

Herceptin® também foi avaliado em estudo randomizado, controlado, em combinação com docetaxel, como tratamento de primeira linha de mulheres com câncer de mama metastático. A combinação de Herceptin® com docetaxel aumentou significativamente o índice de resposta (61% *versus* 34%) e prolongou a mediana de tempo até a progressão da doença (em 5,6 meses), em comparação com pacientes tratados apenas com docetaxel. A sobrevida mediana também aumentou de forma significativa em pacientes tratados com a combinação, em comparação com aqueles que receberam docetaxel isoladamente (31,2 meses *versus* 22,7 meses).³

Câncer de mama inicial

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

- O estudo BO16348 foi desenhado para comparar um e dois anos de tratamento com Herceptin® a cada três semanas *versus* observação em pacientes com câncer de mama inicial HER2-positivo após cirurgia, quimioterapia e radioterapia (se aplicável). Adicionalmente, uma comparação de tratamento com Herceptin® por dois anos *versus* um ano foi realizado. Pacientes designados para Herceptin® receberam uma dose de ataque inicial de 8 mg/kg, seguida por 6 mg/kg, a cada três semanas, durante um⁴ ou dois⁸ anos.
- Os estudos NCCTG N9831 e NSAPB-B31, que incluem a análise conjunta, foram desenhados para investigar o uso clínico do tratamento combinado de Herceptin® IV com paclitaxel após quimioterapia AC (adriamicina e ciclofosfamida). Adicionalmente o estudo NCCTG N9831 investigou a adição de Herceptin® após a quimioterapia de AC-paclitaxel em pacientes com câncer de mama inicial HER2-positivo após cirurgia.
- O estudo BCIRG 006 foi desenhado para investigar o tratamento combinado de Herceptin® IV com docetaxel após a quimioterapia AC ou em combinação com docetaxel e carboplatina em pacientes com câncer de mama inicial HER2-positivo após cirurgia.

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

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

Tabela 1. Resultados de eficácia (estudo BO16348): Resultados no mês 12*⁴ e mediana de acompanhamento de 8 anos⁸**

Parâmetro	Mediana de acompanhamento de 12 meses		Mediana de acompanhamento de 8 anos	
	Observação	Herceptin®	Observação	Herceptin®
	N = 1.693	1 ano N = 1.693	N = 1.697***	1 ano N = 1.702***
Sobrevida livre de doença				
– nº de pacientes com o evento	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
– nº de pacientes sem o evento	1.474 (87,1%)	1.566 (92,5%)	1.127 (66,4%)	1.231 (72,3%)
Valor de p <i>versus</i> observação	< 0,0001		< 0,0001	
Razão de risco <i>versus</i> observação	0,54		0,76	
Sobrevida livre de recidiva				
– nº de pacientes com o evento	208 (12,3%)	113 (6,7%)	506 (29,8%)	399 (23,4%)
– nº de pacientes sem o evento	1.485 (87,7%)	1.580 (93,3%)	1.191 (70,2%)	1.303 (76,6%)
Valor de p <i>versus</i> observação	< 0,0001		< 0,0001	
Razão de risco <i>versus</i> observação	0,51		0,73	
Sobrevida livre de doença a distância				
– nº de pacientes com o evento	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	399 (23,4%)
– nº de pacientes sem o evento	1.508 (89,1%)	1.594 (94,6%)	1.209 (71,2%)	1.303 (76,6%)
Valor de p <i>versus</i> observação	< 0,0001		< 0,0001	
Razão de risco <i>versus</i> observação	0,50		0,76	
Sobrevida global (óbitos)				
– nº de pacientes com o evento	40 (2,4%)	31 (1,8%)	350 (20,6%)	278 (16,3%)
– nº de pacientes sem o evento	1.653 (97,6%)	1.662 (98,2%)	1.347 (79,4%)	1.424 (83,7%)
Valor de p <i>versus</i> observação	0,24		0,0005	
Razão de risco <i>versus</i> observação	0,75		0,76	

*O *endpoint* coprimário de sobrevida livre de doença de 1 ano *versus* observação atingiu o limite estatístico predefinido.

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

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

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

A análise final foi realizada após a mediana de acompanhamento de 8 anos, que demonstrou que o tratamento com Herceptin® por um ano está associado a uma redução do risco de 24% em relação à observação somente (HR = 0,76, IC 95% 0,67, 0,86). Isso se traduz em um benefício absoluto em termos de taxa de sobrevida livre de doença durante 8 anos, de 6,4 pontos percentuais a favor de um ano de tratamento com Herceptin®.⁸ Nessa análise final, a extensão do tratamento com Herceptin® por um período de dois anos não mostrou benefício adicional sobre o tratamento por um ano [SLD HR na população com intenção de tratamento (ITT) de

dois anos *versus* um ano = 0,99 (IC 95% 0,87, 1,13), valor de p = 0,90 e SG HR = 0,98 (0,83, 1,15), valor de p = 0,78]. A taxa de disfunção cardíaca assintomática foi maior no grupo de tratamento de dois anos (8,1% *versus* 4,6% no grupo de tratamento de um ano). Mais pacientes tiveram pelo menos um evento adverso de grau 3 ou 4 no grupo de tratamento de dois anos (20,4%) em comparação com o grupo de tratamento de 1 ano (16,3%).⁸

Na análise conjunta dos estudos NCCTG N9831 e NSAPB-B31, o câncer de mama inicial foi limitado a mulheres com câncer de mama operável de alto risco, definido como HER2-positivo e linfonodo axilar positivo ou HER2-positivo e linfonodo negativo com características de alto risco (tamanho do tumor > 1 cm e receptor hormonal negativo ou tamanho do tumor > 2 cm, independentemente do *status* hormonal). Herceptin® foi administrado em combinação com paclitaxel após quimioterapia AC. O paclitaxel foi administrado conforme segue:

- paclitaxel intravenoso: 80 mg/m², na forma de infusão intravenosa contínua, administrada toda semana, por um período de 12 semanas; ou
- paclitaxel intravenoso: 175 mg/m², na forma de infusão intravenosa contínua, administrada a cada três semanas, por um período de quatro ciclos (dia 1 de cada ciclo).

Tabela 2. Resultados de eficácia (análise conjunta dos estudos NSABPB-31 e NCCTG) no momento da análise definitiva da sobrevida livre de doença*

Parâmetro	AC→P (N = 1.679)	AC→PH (N = 1.672)	Valor de p <i>versus</i> AC→P	<i>Hazard ratio</i> <i>versus</i> AC→P (IC 95%)
Sobrevida livre de doença – nº de pacientes com o evento (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	< 0,0001	0,48 (0,39; 0,59)
Recidiva distante – nº de pacientes com o evento (%)	193 (11,5)	96 (5,7)	< 0,0001	0,47 (0,37; 0,60)
Óbitos (sobrevida global): – nº de pacientes com o evento (%)	92 (5,5)	62 (3,7)	0,014**	0,67 (0,48; 0,92)

A: doxorubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; H: trastuzumabe

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

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

Fonte: Tabela 15 do relatório do estudo clínico: *Joint Analysis of B-31 and N9831*, 04 de fevereiro de 2006, Genentech, Inc.

Para o *endpoint* primário, sobrevida livre de doença, a adição de Herceptin® à quimioterapia com paclitaxel resultou em redução de 52% no risco de recidiva da doença. O *hazard ratio* transforma-se em um benefício absoluto, em termos de taxa de sobrevida livre de doença durante três anos, de 11,8 pontos percentuais (87,2% *versus* 75,4%) favoráveis ao braço de AC→PH (Herceptin®).

A análise final pré-planejada da SG a partir da análise conjunta dos estudos NSABPB-31 e NCCTG N9831 foi realizada quando 707 mortes ocorreram (acompanhamento mediano de 8,3 anos no grupo AC→PH). O tratamento com AC→PH resultou em uma melhora significativa da SG comparada com AC→P (estratificado HR=0,64%; IC 95% [0,55, 0,74]; valor de p log-rank < 0,0001). Em 8 anos, a taxa de sobrevivência foi estimada em 86,9% para o braço AC→PH e 79,4% para o braço AC→P, um benefício absoluto de 7,4% (IC95% 4,9, 10,0%).

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

Tabela 3. Análise final da sobrevida global a partir da análise conjunta dos estudos NSABPB-31 e NCCTG N9831⁹

Parâmetro	AC→P (N = 2.032)	AC→PH (N = 2.031)	Valor de p versus AC→P	Hazard ratio versus AC→P (IC 95%)
Óbitos (sobrevida global): – nº de pacientes com o evento (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

A: doxorubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; H: trastuzumabe

No estudo BCIRG 006, o câncer de mama inicial HER2-positivo foi limitado a pacientes com linfonodo positivo ou com nódulo negativo de alto risco, definido como envolvimento de linfonodo negativo (pN0) e com, pelo menos, um dos seguintes fatores: tamanho do tumor maior que 2 cm, receptor de estrogênio e progestágeno negativo, grau histológico e/ou nuclear 2 - 3 ou idade < 35 anos. Herceptin® foi administrado em combinação com docetaxel, após quimioterapia AC (AC-DH) ou em combinação com docetaxel e carboplatina (DCarbH).

O docetaxel foi administrado conforme segue:

- docetaxel intravenoso: 100 mg/m², na forma de infusão intravenosa, durante uma hora, administrada a cada três semanas, por um período de quatro ciclos (dia 2 do primeiro ciclo de docetaxel e dia 1 de cada ciclo subsequente);

ou

- docetaxel intravenoso: 75 mg/m², na forma de infusão intravenosa, durante uma hora, administrada a cada três semanas, por um período de seis ciclos (dia 2 do ciclo 1 e dia 1 de cada ciclo subsequente);

que foi seguido por:

- carboplatina: objetivo de AUC = 6 mg/mL/min administrada por infusão intravenosa durante 30 – 60 minutos, repetida a cada três semanas para um total de seis ciclos.

Os resultados de eficácia do estudo BCIRG 006 estão resumidos nas tabelas a seguir:

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

Parâmetro	AC→D (N = 1.073)	AC→DH (N = 1.074)	Valor de p versus AC→D (log-rank)	Hazard ratio versus AC→D (IC 95%)
Sobrevida livre de doença – nº de pacientes com o evento	195	134	< 0,0001	0,61 (0,49; 0,77)
Recidiva distante – nº de pacientes com o evento	144	95	< 0,0001	0,59 (0,46; 0,77)
Sobrevida global (óbitos) – nº de pacientes com o evento	80	49	0,0024	0,58 (0,40; 0,83)

AC→D = doxorubicina + ciclofosfamida, seguido por docetaxel; AC→DH = doxorubicina + ciclofosfamida, seguido por docetaxel + trastuzumabe; IC = intervalo de confiança

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

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

AC→D = doxorubicina + ciclofosfamida, seguido por docetaxel; DCarbH = docetaxel, carboplatina e trastuzumabe; IC = intervalo de confiança

No estudo BCIRG 006, para o *endpoint* primário, sobrevida livre de doença, o *hazard ratio* transforma-se em um benefício absoluto, em termos de taxa de sobrevida livre de doença durante três anos, de 5,8 pontos percentuais (86,7% *versus* 80,9%) favoráveis ao braço de AC→DH (Herceptin®) e 4,6 pontos percentuais (85,5% *versus* 80,9%) favoráveis ao braço de DCarbH (Herceptin®) comparados a AC→D.

Para o *endpoint* secundário, sobrevida global, o tratamento com AC→DH reduziu o risco de óbito em 42% quando comparado a AC→D [*hazard ratio* 0,58 (IC 95%: 0,40; 0,83); p = 0,0024; teste *log-rank*], e o risco de óbito foi reduzido em 34% em pacientes tratados com DCarbH quando comparado aos pacientes tratados com AC→D [*hazard ratio* 0,66 (IC 95%: 0,47; 0,93); p = 0,0182]. Na segunda análise interina do estudo BCIRG 006, 185 pacientes randomizados foram a óbito: 80 pacientes (7,5%) no braço AC→D, 49 (4,6%) no braço AC→DH e 56 pacientes (5,2%) no braço DCarbH. A duração mediana do acompanhamento foi 2,9 anos para o braço AC→D e 3,0 anos para os braços AC→DH e DCarbH.

No tratamento neoadjuvante-adjuvante, Herceptin® foi avaliado em um estudo Fase III:

- O estudo MO16432 investigou um total de 10 ciclos de quimioterapia neoadjuvante [uma antraciclina e um taxano (AP+H) seguido por P+H, seguido por CMF+H] concomitantemente com terapia neoadjuvante-adjuvante com Herceptin®, ou quimioterapia neoadjuvante isolada seguida por tratamento adjuvante com Herceptin®, até a duração total de um ano de tratamento em pacientes com diagnóstico recente de câncer de mama HER2-positivo localmente avançado (estágio III) ou inflamatório.

O MO16432 é um estudo de Fase III, aberto e randomizado, de comparação de um ano de tratamento neoadjuvante e adjuvante de Herceptin® com observação em 231 pacientes com câncer de mama HER2-positivo localmente avançado ou inflamatório, tratados com um regime de quimioterapia neoadjuvante sequencial que incluiu doxorrubicina, paclitaxel, ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracil. A população alvo para o estudo MO16432 consistia em mulheres ≥ 18 anos que foram recentemente diagnosticadas com câncer de mama localmente avançado e que não haviam recebido qualquer tratamento anterior para uma doença invasiva. O tumor primário deveria ser T3N1 ou T4 (invasão do mamilo ou da pele, *peau d'orange*, extensão para a parede torácica ou carcinoma inflamatório); qualquer T mais N2 ou N3; ou qualquer T mais envolvimento dos nódulos supraclaviculares ipsilaterais. As pacientes precisavam ter doença HER2-positivo, definida como doença com superexpressão de HER2 por imuno-histoquímica IHC 3+ e/ou amplificação de HER2 de acordo com a hibridização fluorescente *in situ* (FISH), com base na confirmação do laboratório central (entretanto, permitiu-se que as pacientes entrassem no estudo com base em um resultado IHC 3+/FISH central negativo).

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

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

Parâmetro	Quimioterapia + Herceptin® (n=115)	Quimioterapia apenas (n=116)	Hazard ratio (IC 95%)
Sobrevida livre de evento			
- n° de pacientes com o evento	46	59	0,65 (0,44; 0,96) p=0,0275
Resposta patológica completa total* (IC 95%)	40% (31,0; 49,6)	20,7% (13,7; 29,2)	p=0,0014

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

Para o *endpoint* primário, sobrevida livre de evento, a adição de Herceptin® à quimioterapia neoadjuvante, seguida pelo tratamento adjuvante com Herceptin® para uma duração total de 52 semanas, resultou em redução de 35% no risco de recidiva/progressão da doença. O *hazard ratio* traduz-se em um benefício absoluto, em termos de taxa de sobrevida livre de evento de três anos, estimada em 13 pontos percentuais (65% *versus* 52%) favoráveis ao braço com Herceptin®.⁵

Câncer gástrico avançado

Os resultados de eficácia do estudo BO18255 estão resumidos na tabela 7. Os pacientes com adenocarcinoma localmente avançado inoperável ou metastático e/ou recorrente do estômago ou da junção gastroesofágica, HER2-positivo sem possibilidade de terapia curativa e não tratados previamente foram recrutados para o estudo. O *endpoint* primário foi a sobrevida global, a qual foi definida como o tempo a partir da data de



randomização até o dia do óbito por qualquer causa. No momento da análise, um total de 349 pacientes randomizados foi a óbito: 182 pacientes (62,8%) no braço controle e 167 pacientes (56,8%) no braço tratamento. A maioria dos óbitos foi devida a eventos relacionados com o câncer subjacente.⁶

A sobrevida global foi significativamente maior no braço Herceptin® + capecitabina/5-FU e cisplatina comparada ao braço capecitabina/5-FU e cisplatina ($p = 0,0046$, teste *log-rank*). O tempo mediano da sobrevida foi de 11,1 meses com capecitabina/5-FU e cisplatina e 13,8 meses com Herceptin® + capecitabina/5-FU e cisplatina. O risco de óbito diminuiu em 26% [hazard ratio 0,74 IC 95% (0,60-0,91)] para pacientes no braço com Herceptin®, comparado ao braço com capecitabina/5-FU.⁶

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

Em estudo de comparação de método, um alto grau de concordância (> 95%) foi observado para as técnicas SISH e FISH para a detecção da amplificação do gene HER2 em pacientes com câncer gástrico.⁷

Tabela 7. Resumo de eficácia (estudo BO18255)

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

FP: fluoropirimidina/cisplatina

FP+H: fluoropirimidina/cisplatina + Herceptin®

^a Risco relativo

Referências do Herceptin®

- 1 Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational Study of the Efficacy and Safety of Humanized Anti-HER2 Monoclonal Antibody in Women Who Have HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer That Has Progressed After Chemotherapy for Metastatic Disease. *Journal of Clinical Oncology*; 17 (9):2639-2648, 1999.
- 2 Slamon DJ, Leyland-Jones B, Hak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *The New England Journal of Medicine*; 344 (11): 783, 2001.
- 3 Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Efficacy and Safety of trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Administered as First-Line Treatment: Results of a Randomized Phase II Trial by the M77001 Study Group. *Journal of Clinical Oncology*; 23(19): 1, 2005.
- 4 Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*; 353 (16): 1659, 2005.
- 5 Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, Vazquez F, Byakhov M, Lichinitser M, Climent MA, Ciruelos B, Mansutti M, Bozhok A, Baronio R, Feyereislova A, Barton C, Valagussa P, Baselga J: Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab *versus* neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast



cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet 2010, 375:377-384.

⁶ Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al; for the ToGA Trial Investigators. trastuzumab in combination with chemotherapy *versus* chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2010;376:687-697.

⁷ Method Comparison Study of CONFIRM anti-HER2/neu(4B5) Primary Antibody and INFORM HER2 DNA Probe VS Hercep Test and HER2 FISH PharmDx on human gastric cancer. Dated: 27th July 2009.

⁸ Update Clinical Study Report BO16348 (HERA): A randomized three-arm, multicenter comparison of 1 year and 2 years of Herceptin *versus* no Herceptin in women with HER2-positive primary breast cancer who have completed adjuvant chemotherapy. Report No. 1044055. March 2013

⁹ Joint Analysis (B-31 & N9831) Clinical Study Report 2013.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante contra o receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). A superexpressão do HER2 é observada em 20% - 30% dos cânceres de mama primários. Estudos das taxas do HER2-positivo no câncer gástrico (CG) usando imuno-histoquímica (IHQ) e hibridização *in situ* fluorescente (FISH) ou hibridização *in situ* cromogênica (CISH) demonstraram que existe uma ampla variação da classificação de positividade do HER2, variando entre 6,8% - 34,0% para IHQ e 7,1% - 42,6% para FISH. Estudos indicam que pacientes com câncer de mama cujos tumores superexpressam HER2 têm uma sobrevida livre de doença reduzida em comparação com pacientes cujos tumores não superexpressam HER2. O domínio extracelular do receptor (ECD, p105) pode estar presente na corrente sanguínea e mensurado em amostras de soro.

Mecanismo de ação

O trastuzumabe liga-se com alta afinidade e especificidade ao subdomínio IV, uma região justamembranar do domínio extracelular do HER2. A ligação do trastuzumabe ao HER2 inibe a sinalização independente do ligante do HER2 e previne a clivagem proteolítica do seu domínio extracelular, um mecanismo de ativação do HER2. Como resultado, o trastuzumabe demonstrou, tanto em estudos *in vitro* quanto em animais, inibir a proliferação de células tumorais humanas com superexpressão do HER2. Além disso, o trastuzumabe é um potente mediador da citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos (ADCC). *In vitro*, a ADCC mediada pelo trastuzumabe demonstrou ser exercida preferencialmente nas células cancerosas que superexpressam HER2 em comparação com células cancerosas que não superexpressam HER2.

Detecção de superexpressão do HER2 ou amplificação do gene HER2

Detecção de superexpressão do HER2 ou amplificação do gene HER2 em câncer de mama

O trastuzumabe só deve ser utilizado em pacientes cujos tumores possuem superexpressão do HER2 ou amplificação do gene HER2 conforme determinado por um ensaio preciso e validado. A superexpressão do HER2 deve ser detectada usando uma avaliação baseada em imuno-histoquímica (IHQ) de amostras de tumor fixos (vide item “Advertências e Precauções”). A amplificação do gene HER2 deve ser detectada usando hibridização *in situ* fluorescente (FISH) ou hibridização *in situ* cromogênica (CISH) de amostras tumorais fixas. Os pacientes são elegíveis para o tratamento com trastuzumabe se apresentarem uma forte superexpressão do HER2, descrito por uma classificação de 3+ por IHQ ou um resultado positivo de FISH ou CISH.

Para garantir resultados precisos e reproduzíveis, o teste deve ser realizado em um laboratório especializado, que pode garantir a validação dos procedimentos de teste.

O sistema de classificação recomendado para avaliar os padrões de coloração de IHQ é como indicado na Tabela 8:

Tabela 8. Sistema de classificação recomendado para avaliar os padrões de coloração de IHQ no câncer de mama

Classificação	Padrão de Coloração	Avaliação da Superexpressão do HER2
0	Nenhuma coloração ou a coloração da membrana é observada em < 10% das células tumorais	Negativo
1+	Coloração fraca/pouco perceptível da membrana é detectada em > 10% das células tumorais. As células apresentam coloração apenas em parte de sua membrana	Negativo
2+	Coloração fraca a moderada da membrana é detectada em >10% das células tumorais	Duvidoso
3+	Coloração forte da membrana é detectada em >10% das células tumorais	Positivo

No geral, o teste de FISH é considerado positivo se a razão entre o número de cópias do gene HER2 por célula tumoral e o número de cópias do cromossomo 17 for maior ou igual a 2, ou se houver mais de 4 cópias do gene HER2 por célula tumoral, caso o cromossomo 17 não seja usado como controle.

No geral, o teste de CISH é considerado positivo se houver mais de 5 cópias do gene HER2 por núcleo em mais de 50% das células tumorais.

Para instruções completas sobre a realização e a interpretação dos testes, consulte os folhetos de instruções nas embalagens dos testes de FISH e CISH validados. Recomendações oficiais sobre o teste com HER2 também podem se aplicar.

Para qualquer outro método que possa ser utilizado na determinação da proteína ou da expressão gênica do HER2, as análises devem ser realizadas somente por laboratórios que utilizem métodos validados, com desempenho adequado. Tais métodos devem claramente ser precisos e exatos o suficiente para demonstrar a superexpressão de HER2 e devem ser capazes de distinguir entre a superexpressão de HER2 moderada (classificado como 2+) e forte (classificado como 3+).

Deteção da superexpressão de HER2 ou amplificação do gene HER2 no câncer gástrico

Somente um teste preciso e validado deve ser utilizado para detectar a superexpressão do HER2 ou a amplificação do gene HER2. A IHQ é recomendada como a primeira modalidade de teste e, nos casos em que o estado de amplificação do gene HER2 também é necessário, deve ser aplicado uma técnica de hibridização *in situ* por prata (SISH) ou FISH. No entanto, a tecnologia SISH é recomendada para permitir a avaliação paralela da histologia e morfologia do tumor. Para garantir a validação dos procedimentos dos testes e a geração de resultados precisos e reproduzíveis, o teste do HER2 deve ser realizado em um laboratório com pessoal treinado. As instruções completas sobre a realização do teste e a interpretação dos resultados devem ser obtidas nos folhetos de instruções fornecidos com os testes do HER2 utilizados.

No estudo ToGA (BO18255), os pacientes cujos tumores eram IHQ3+ ou FISH positivos foram definidos como HER2-positivos e, portanto, incluídos no estudo. Com base nos resultados dos estudos clínicos, os efeitos benéficos foram limitados aos pacientes com maior nível de superexpressão da proteína HER2, definido pela classificação de 3+ pela IHQ, ou uma classificação 2+ pela IHQ e um resultado positivo de FISH.

Em um estudo de comparação de métodos (estudo D008548) foi observado um alto grau de concordância (> 95%) para as técnicas SISH e FISH para detecção da amplificação do gene HER2 em pacientes com câncer gástrico.

A superexpressão do HER2 deve ser detectada utilizando uma avaliação baseada na imuno-histoquímica (IHQ) de amostras tumorais fixas; A amplificação do gene HER2 deve ser detectada utilizando hibridização *in situ*, usando SISH ou FISH, em amostras tumorais fixas.

O sistema de classificação recomendado para avaliar os padrões de coloração de IHQ é como indicado na Tabela 9:

Tabela 9. Sistema de classificação recomendado para avaliar os padrões de coloração por IHQ no câncer gástrico

Classificação	Amostra Cirúrgica - Padrão de Coloração	Amostra Biópsia - Padrão de Coloração	Avaliação da Superexpressão do HER2
0	Sem reatividade ou reatividade da membrana em < 10% das células tumorais	Sem reatividade ou nenhuma reatividade da membrana de células tumorais	Negativo
1+	Reatividade fraca/pouco perceptível da membrana em \geq 10% das células tumorais; as células são reativas apenas em parte da membrana	Conjunto de células tumorais com reatividade fraca/pouco perceptível da membrana independente da porcentagem de células tumorais coradas	Negativo
2+	Reatividade fraca a moderada completa, basolateral ou lateral da membrana em \geq 10% das células tumorais	Conjunto de células tumorais com reatividade fraca a moderada completa, basolateral ou lateral da membrana independente da porcentagem de células tumorais coradas	Duvidoso
3+	Reatividade forte completa, basolateral ou lateral da membrana em \geq 10% das células tumorais	Conjunto de células tumorais com reatividade forte completa, basolateral ou lateral da membrana independente da porcentagem de células tumorais coradas	Positivo

No geral, 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 cromossomo 17 for maior ou igual a 2.

Propriedades Farmacocinéticas

A farmacocinética de trastuzumabe foi avaliada em uma análise de modelo de farmacocinética populacional utilizando dados agrupados de 1.582 indivíduos, incluindo pacientes com câncer de mama metastático HER2-positivo, câncer de mama inicial, câncer gástrico avançado ou outros tipos de tumores, e voluntários saudáveis, em 18 estudos de Fase I, II e III que receberam trastuzumabe IV. Um modelo de dois compartimentos com eliminação linear e não linear paralela do compartimento central descreveu o perfil de concentração-tempo de trastuzumabe. Devido à eliminação não linear, a depuração total aumentou com a concentração decrescente. Portanto, nenhum valor constante para a meia-vida de trastuzumabe pode ser deduzido. O $t_{1/2}$ diminui com as concentrações decrescentes dentro de um intervalo de dose (ver Tabela 12). Os pacientes com câncer de mama metastático e câncer de mama inicial apresentaram parâmetros farmacocinéticos similares (por exemplo, depuração (clearance - CL), volume do compartimento central (Vc)) e exposição farmacocinética populacional prevista no estado de equilíbrio (C_{min} , C_{max} e AUC). A depuração linear foi 0,136 L/dia para câncer de mama metastático, 0,112 L/dia para câncer de mama inicial e 0,176 L/dia para câncer gástrico avançado. Os valores dos parâmetros de eliminação não linear foram 8,81 mg/dia para a taxa de eliminação máxima (V_{max}) e 8,92 μ g/mL para a constante de Michaelis-Menten (K_m) para pacientes com câncer de mama metastático, câncer de mama inicial e câncer gástrico avançado. O volume do compartimento central foi de 2,62 L para pacientes com câncer de mama metastático e câncer de mama inicial e 3,63 L para pacientes com câncer gástrico avançado.

No modelo farmacocinético da população final, além do tipo de tumor primário, o peso corporal, a aspartato aminotransferase e a albumina no soro foram identificados como covariáveis estatisticamente significativas que afetam a exposição do trastuzumabe. No entanto, a magnitude do efeito destas covariáveis na exposição ao trastuzumabe sugere que estas covariáveis provavelmente não terão um efeito clinicamente significativo nas concentrações de trastuzumabe.

Os valores de exposição farmacocinética populacional prevista (mediana com percentis 5° - 95°) e os valores de parâmetros farmacocinéticos de concentrações clinicamente relevantes ($C_{\text{máx}}$ e $C_{\text{mín}}$) para pacientes com câncer de mama metastático, câncer de mama inicial e câncer gástrico avançado tratados com os regimes de dose aprovados a cada 1 semana e a cada 3 semanas são mostrados na Tabela 10 (Ciclo 1), Tabela 11 (estado de equilíbrio) e Tabela 12 (parâmetros farmacocinéticos).

Tabela 10. Valores de exposição farmacocinética populacional prevista no Ciclo 1 (mediana com percentis 5° - 95°) para regimes de dose de trastuzumabe IV em pacientes com câncer de mama metastático, câncer de mama inicial, câncer gástrico avançado

Regime	Tipo de tumor primário	n	$C_{\text{mín}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{\text{máx}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _{0-21dias} ($\mu\text{g}\cdot\text{dia/mL}$)
8 mg/kg + 6 mg/kg a cada 3 semanas	Câncer de mama metastático	805	28,7 (2,9 - 46,3)	182 (134 - 280)	1376 (728 - 1998)
	Câncer de mama inicial	390	30,9 (18,7 - 45,5)	176 (127 - 227)	1390 (1039 - 1895)
	Câncer gástrico avançado	274	23,1 (6,1 - 50,3)	132 (84,2 - 225)	1109 (588 - 1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg a cada semana	Câncer de mama metastático	805	37,4 (8,7 - 58,9)	76,5 (49,4 - 114)	1073 (597 - 1584)
	Câncer de mama inicial	390	38,9 (25,3 - 58,8)	76,0 (54,7 - 104)	1074 (783 - 1502)

Tabela 11. Valores de exposição farmacocinética populacional prevista no estado de equilíbrio (mediana com percentis 5° - 95°) para regimes de dose de trastuzumabe IV em pacientes com câncer de mama metastático, câncer de mama inicial, câncer gástrico avançado

Regime	Tipo de tumor primário	n	$C_{\text{mín, ee}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{\text{máx, ee}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _{ee,0-21dias} ($\mu\text{g}\cdot\text{dia/mL}$)	Tempo para o estado de equilíbrio*** (semanas)
8 mg/kg + 6 mg/kg a cada 3 semanas	Câncer de mama metastático	805	44,2 (1,8 - 85,4)	179 (123 - 266)	1736 (618 - 2756)	12
	Câncer de mama inicial	390	53,8 (28,7 - 85,8)	184 (134 - 247)	1927 (1332 - 2771)	15
	Câncer gástrico avançado	274	32,9 (6,1 - 88,9)	131 (72,5 - 251)	1338 (557 - 2875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg a cada semana	Câncer de mama metastático	805	63,1 (11,7 - 107)	107 (54,2 - 164)	1710 (581 - 2715)	12
	Câncer de mama inicial	390	72,6 (46 - 109)	115 (82,6 - 160)	1893 (1309 - 2734)	14

* $C_{\text{mín, ee}}$ - $C_{\text{mín}}$ no estado de equilíbrio

** $C_{\text{máx, ee}}$ = $C_{\text{máx}}$ no estado de equilíbrio

***Tempo para 90% do estado de equilíbrio

Tabela 12. Valores de parâmetros farmacocinéticos populacionais previstos no estado de equilíbrio para regimes de dose de trastuzumabe IV em pacientes com câncer de mama metastático, câncer de mama inicial, câncer gástrico avançado

Regime	Tipo de tumor primário	n	Intervalo de taxa de depuração total entre $C_{máx, ee}$ e $C_{mín, ee}$ (L/dia)	Intervalo de $t_{1/2}$ entre $C_{máx, ee}$ e $C_{mín, ee}$ (dia)
8 mg/kg + 6 mg/kg a cada 3 semanas	Câncer de mama metastático	805	0,183 - 0,302	15,1 - 23,3
	Câncer de mama inicial	390	0,158 - 0,253	17,5 - 26,6
	Câncer gástrico avançado	274	0,189 - 0,337	12,6 - 20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg a cada semana	Câncer de mama metastático	805	0,213 - 0,259	17,2 - 20,4
	Câncer de mama inicial	390	0,184 - 0,221	19,7 - 23,2

Washout de trastuzumabe

O *washout* do trastuzumabe foi avaliado após administração intravenosa a cada 1 semana ou a cada 3 semanas usando o modelo da farmacocinética populacional. Os resultados dessas simulações indicam que pelo menos 95% dos pacientes irão alcançar concentrações $<1 \mu\text{g/mL}$ (aproximadamente 3% da população prevista $C_{mín, ee}$ ou cerca de 97% de *washout*) por 7 meses.

Segurança não clínica

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade para estabelecer o potencial carcinogênico de trastuzumabe.

Diminuição da fertilidade

Os estudos de reprodução foram realizados em macacas *Cynomolgus* com doses de até 25 vezes a dose semanal humana de manutenção de 2 mg/kg de trastuzumabe IV, e não revelaram evidência de diminuição da fertilidade.

Toxicidade reprodutiva

Os estudos de reprodução foram realizados em macacas *Cynomolgus* com doses de até 25 vezes a dose semanal humana de manutenção de 2 mg/kg de trastuzumabe IV, e não revelaram evidência de danos ao feto. No entanto, em relação à avaliação do risco de toxicidade reprodutiva em humanos, é importante considerar o significado do receptor HER2 dos roedores no desenvolvimento embrionário e na morte de embriões de ratos mutantes que não têm esse receptor. Foi observada transferência placentária de trastuzumabe durante o período de desenvolvimento fetal precoce (dias 20-50 de gestação) e tardio (dias 120-150 de gestação).

Lactação

Um estudo realizado em macacas *Cynomolgus* entre os dias 120 e 150 de gestação, com doses 25 vezes a dose semanal humana de manutenção de trastuzumabe IV, de 2 mg/kg, demonstrou que trastuzumabe é secretado no leite após o parto.

A exposição de trastuzumabe no útero e a presença de trastuzumabe no soro de macacos recém-nascidos não foi associada com qualquer efeito adverso no seu crescimento ou desenvolvimento desde seu nascimento até 1 mês de idade.

Farmacocinética em populações especiais

Não foram realizados estudos farmacocinéticos detalhados na população geriátrica ou em populações de pacientes com insuficiência renal ou hepática.



População geriátrica

Foi demonstrado que a idade não tem efeito sobre a disponibilidade do trastuzumabe (vide “Advertências e Precauções”).

HER2-ECD livre circulante

As análises exploratórias de covariáveis com informação em apenas um subgrupo de pacientes sugeriram que os pacientes com maior nível do HER2-ECD livre circulante tiveram depuração não linear mais rápida (K_m baixo) ($P < 0,001$). Houve correlação entre o antígeno livre circulante e os níveis de SGOT/AST; parte do impacto do antígeno livre circulante na depuração pode ter sido explicado pelos níveis de SGOT/AST.

Os níveis basais do HER2-ECD livre circulante observados em pacientes com câncer gástrico avançado foram comparáveis aos de pacientes com câncer de mama metastático e câncer de mama inicial e nenhum impacto aparente na depuração do trastuzumabe foi observado.

Estudos farmacocinéticos comparativos de Trazimera®

A comparabilidade farmacocinética de Trazimera® e Herceptin® foi avaliada no Estudo B3271001 em 105 indivíduos adultos saudáveis em um estudo clínico de três braços, duplo-cego, randomizado, de grupos paralelos (1:1:1), de dose única comparando Trazimera®, Herceptin®-UE e Herceptin®-EUA administrado por via intravenosa.

Os IC de 90% para as razões teste-referência de $C_{máx}$, AUCt e AUCinf estavam dentro dos intervalos de aceitação pré-especificados de 80% a 125% para as comparações de Trazimera® com Herceptin®-EUA e Trazimera® para Herceptin®-UE. As razões teste-referência (IC de 90% das razões) das médias geométricas ajustadas de $C_{máx}$, AUCt e AUCinf foram 97,41% (90,71%, 104,62%), 99,94% (93,08%, 107,31%) e 99,83% (93,06%, 107,09%), respectivamente, para a comparação de Trazimera® com Herceptin®-EUA; e 91,49% (85,32%, 98,09%), 92,66% (86,44%, 99,34%) e 92,15% (86,03%, 98,69%), respectivamente, para a comparação Trazimera® com Herceptin®-UE.

No estudo B3271004 em pacientes com câncer de mama inicial tratados com Trazimera® ou Herceptin®-UE, em associação com docetaxel e carboplatina, o *endpoint* primário do estudo foi a porcentagem de pacientes com C_{vale} no Ciclo 5 (concentração de trastuzumabe pré-dose no Ciclo 6) $> 20 \mu\text{g/mL}$. A análise do *endpoint* primário atendeu ao critério de não inferioridade. O estudo demonstrou uma porcentagem comparável de pacientes, no estado de equilíbrio (Ciclo 5), com $C_{vale} > 20 \mu\text{g/mL}$ de Trazimera® e Herceptin®-UE.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Não houve evidência de toxicidade aguda ou relacionada a múltiplas doses nos estudos até 6 meses, ou de toxicidade reprodutiva em estudos de teratologia, fertilidade feminina ou toxicidade gestacional tardia transferência placentária com trastuzumabe. O trastuzumabe não é genotóxico.

Não foram realizados estudos em animais de longo prazo para estabelecer o potencial carcinogênico do trastuzumabe, ou para determinar seus efeitos sobre a fertilidade em machos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Reações relacionadas à infusão (RRI)

Sabe-se que reações relacionadas à infusão ocorrem com a administração de trastuzumabe (vide item “Reações adversas”).



Pode ser difícil diferenciar, clinicamente, as reações relacionadas à infusão de reações de hipersensibilidade. Pré-medicação pode ser utilizada para reduzir o risco de ocorrência de reações relacionadas à infusão.

Reações graves relacionadas à infusão de trastuzumabe, que incluem dispneia, hipotensão, sibilância, broncoespasmo, taquicardia, redução na saturação de oxigênio e dificuldade respiratória, taquiarritmia supraventricular e urticária foram relatadas (vide item “Reações adversas”). O paciente deve ser monitorado em relação às reações relacionadas à infusão. A interrupção da infusão intravenosa pode ajudar no controle desses sintomas e a mesma poderá ser reinstituída assim que os sintomas forem controlados. Esses sintomas podem ser tratados com analgésico/antipirético, tais como a meperidina ou paracetamol, ou ainda com anti-histamínico, como a difenidramina. Reações graves têm sido tratadas, com sucesso, com terapias de suporte, tais como oxigenoterapia, beta-agonista e corticoides. Em casos raros, essas reações podem apresentar evolução fatal. Pacientes que apresentam dispneia de repouso decorrente de complicações de doença maligna avançada ou comorbidade podem ter risco aumentado para reação infusional fatal. Portanto, esses pacientes não devem ser tratados com trastuzumabe.

Reações pulmonares

Eventos adversos pulmonares graves com o uso de trastuzumabe foram relatados após sua comercialização. Esses eventos ocasionalmente resultaram em óbito e podem ocorrer como parte da reação relacionada à infusão ou serem de início tardio. Além disso, foram relatados casos de doença pulmonar intersticial, incluindo infiltrado pulmonar, síndrome do desconforto respiratório agudo, pneumonia, pneumonite, derrame pleural, dificuldade respiratória, edema pulmonar agudo e insuficiência respiratória.

Fatores de risco associados com a doença pulmonar intersticial incluem tratamento prévio ou concomitante com outras terapias antineoplásicas conhecidas por serem associadas a essa condição, como taxanos, gencitabina, vinorelbina e radioterapia. Pacientes com dispneia de repouso decorrente de complicações de doença maligna avançada ou comorbidade podem ter risco aumentado para reações pulmonares. Dessa forma, esses pacientes não devem ser tratados com trastuzumabe.

Disfunção cardíaca

Considerações gerais

Pacientes tratados com trastuzumabe apresentam maior risco de desenvolver insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (New York Heart Association [NYHA] Classe II-IV) ou disfunção cardíaca assintomática. Esses eventos foram observados em pacientes que receberam trastuzumabe em monoterapia ou em combinação com taxano após regimes quimioterápicos com antraciclina (doxorrubicina ou epirrubicina). A insuficiência cardíaca pode ser de moderada a grave, e já houve casos de óbito (vide item “Reações adversas”). Além disso, deve-se ter cautela com pacientes em tratamento que apresentam risco cardíaco aumentado (por exemplo, hipertensão, doença arterial coronariana documentada, insuficiência cardíaca congestiva, disfunção diastólica e idade mais avançada).

Simulações de modelos farmacocinéticos populacionais indicam que o trastuzumabe pode persistir na circulação por até 7 meses após a interrupção do tratamento com trastuzumabe (vide item “Farmacocinética”). Pacientes que utilizam antraciclina após a interrupção do tratamento com trastuzumabe também podem apresentar maior risco de disfunção cardíaca.

Se possível, o médico deve evitar o tratamento com antraciclina por até 7 meses após a interrupção do tratamento com trastuzumabe. Se as antraciclinas forem utilizadas, a função cardíaca do paciente deve ser monitorada cuidadosamente.

Candidatos para o tratamento com trastuzumabe, especialmente aqueles com exposição anterior à antraciclina, devem ser submetidos a uma avaliação cardíaca de base, incluindo histórico e exames físicos, a eletrocardiograma e ecocardiograma ou cintilografia ventricular (MUGA). O monitoramento pode ajudar a identificar os pacientes que podem desenvolver disfunção cardíaca, incluindo sinais e sintomas de ICC. Avaliações cardíacas, como as realizadas inicialmente, devem ser repetidas a cada 3 meses durante o tratamento e a cada 6 meses após a descontinuação do tratamento até 24 meses a partir da última administração de trastuzumabe.



Se a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) percentual cair dez pontos em relação ao exame basal e abaixo de 50%, trastuzumabe deve ser suspenso, e uma nova avaliação de FEVE deve ser realizada dentro de, aproximadamente, três semanas. Se a FEVE não melhorar, ou diminuir ainda mais, ou se desenvolver uma ICC clinicamente significativa, a descontinuação de trastuzumabe deve ser fortemente considerada, a não ser que os benefícios para o paciente sejam considerados superiores aos riscos.

Os pacientes que desenvolvem disfunção cardíaca assintomática devem ser submetidos a monitoramento mais frequentemente (por exemplo, a cada seis a oito semanas). Se os pacientes continuarem com diminuição da função ventricular esquerda, mas permanecerem assintomáticos, o médico deve considerar a interrupção da terapia, a menos que julgue que os benefícios ao paciente superam os riscos.

A segurança da manutenção ou reintrodução de trastuzumabe em pacientes que apresentam disfunção cardíaca não foram estudadas prospectivamente. Se insuficiência cardíaca sintomática for desenvolvida durante o tratamento com trastuzumabe, deve ser tratada de acordo com a terapia padrão para tal. Em estudos clínicos pivotais, a maioria dos pacientes que desenvolveram insuficiência cardíaca ou disfunção cardíaca assintomática melhorou com a terapia padrão para insuficiência cardíaca, a qual consiste em um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou um bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) e um betabloqueador. A maioria dos pacientes com sintomas cardíacos e com evidências de benefícios clínicos com o tratamento com trastuzumabe continuou o tratamento com trastuzumabe sem apresentar nenhum evento clínico cardíaco adicional.

Câncer de mama metastático

O trastuzumabe e antraciclina não devem ser administrados concomitantemente para o tratamento do câncer de mama metastático.

Câncer de mama inicial

Para pacientes com câncer de mama inicial, avaliações cardíacas, como as realizadas inicialmente, devem ser repetidas a cada 3 meses durante o tratamento e a cada 6 meses após a descontinuação do tratamento, até 24 meses a partir da última administração de trastuzumabe. Para pacientes que utilizam quimioterapia com antraciclina, recomenda-se um monitoramento adicional que deve ser feito anualmente por até 5 anos a partir da última administração de trastuzumabe ou mais, caso seja observada uma diminuição contínua da FEVE.

Pacientes com histórico de infarto do miocárdio, angina pectoris com necessidade de medicação, histórico ou presença de insuficiência cardíaca congestiva (NYHA Classe II-IV), outra cardiomiopatia, arritmia cardíaca com necessidade de medicação, valvulopatia clinicamente significativa, hipertensão mal controlada (hipertensão controlada com medicamentos elegíveis como padrão) e efusão pericárdica hemodinamicamente efetiva foram excluídos dos estudos clínicos para câncer de mama em adjuvância com trastuzumabe.

Tratamento adjuvante

O trastuzumabe e antraciclina não devem ser administrados concomitantemente para o tratamento adjuvante. Foi observado em pacientes com câncer de mama inicial, aumento na incidência de eventos cardíacos sintomáticos e assintomáticos, quando trastuzumabe foi administrado após quimioterapia com antraciclina quando comparados com aqueles que receberam tratamento sem antraciclina à base de docetaxel e carboplatina. A incidência foi mais notável quando trastuzumabe foi administrado concomitantemente com taxanos do que quando administrados sequencialmente a eles. Independentemente do regime de tratamento utilizado, a maioria dos eventos cardíacos sintomáticos ocorreu dentro dos primeiros 18 meses.

Fatores de risco para eventos cardíacos identificados em quatro grandes estudos em adjuvância incluem idade avançada (> 50 anos), baixo nível basal e diminuição da FEVE (< 55%), FEVE baixa antes ou após o início do tratamento com paclitaxel, tratamento com trastuzumabe e uso prévio ou concomitante com medicamentos anti-hipertensivos. O risco de disfunção cardíaca em pacientes que receberam trastuzumabe após a conclusão da quimioterapia adjuvante foi associado com alta dose cumulativa de antraciclina administrada antes de iniciar o tratamento com trastuzumabe e com o alto índice de massa corpórea (IMC > 25 kg/m²).

Tratamento neoadjuvante-adjuvante

Em pacientes com câncer de mama inicial elegíveis para o tratamento neoadjuvante-adjuvante, a terapia com trastuzumabe concomitantemente com antraciclina deve ser usada com cautela e somente em pacientes que



nunca receberam quimioterapia. As doses máximas cumulativas dos regimes de baixa dose de antraciclina não devem exceder 180 mg/m² (doxorubicina) ou 360 mg/m² (epirubicina).

Se os pacientes forem tratados concomitantemente com baixa dose de antraciclina e trastuzumabe na neoadjuvância, a função cardíaca deve ser monitorada cuidadosamente e nenhuma quimioterapia citotóxica adicional deve ser administrada após cirurgia.

A experiência clínica na neoadjuvância-adjuvância é limitada em pacientes com mais de 65 anos de idade.

Álcool benzílico

O álcool benzílico, usado como conservante na água bacteriostática para injeção dos frascos-ampola multidoses de trastuzumabe 440 mg, foi associado com toxicidade em neonatos e crianças com idade inferior a 3 anos. Ao administrar trastuzumabe a um paciente com hipersensibilidade conhecida ao álcool benzílico, trastuzumabe deve ser reconstituído com água para injeção, e somente uma dose por frasco-ampola de trastuzumabe deve ser usada. Eventuais sobras devem ser desprezadas.

– Gestação e lactação

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

O trastuzumabe deve ser evitado durante a gravidez, a menos que os potenciais benefícios para a mãe superem os riscos potenciais para o feto. No período de pós-comercialização, foram relatados casos de problemas de crescimento e/ou insuficiência renal em fetos associados ao oligoâmnio em mulheres grávidas que receberam trastuzumabe, alguns associados à hipoplasia pulmonar fatal do feto. As mulheres em idade fértil devem ser instruídas a usar métodos contraceptivos efetivos durante o tratamento com trastuzumabe e por 7 meses após o término do tratamento (vide item “Farmacocinética”). As mulheres que engravidarem devem ser informadas sobre a possibilidade de dano ao feto. Se uma mulher grávida for tratada com trastuzumabe, ou se a paciente engravidar enquanto estiver sendo tratada com trastuzumabe ou dentro do período de 7 meses após a última dose de trastuzumabe, é aconselhável monitoramento cuidadoso por uma equipe multidisciplinar.

Se ocorrer gravidez durante o uso ou nos 7 meses seguintes da última dose de Trazimera®, por favor, reporte imediatamente ao Serviço de Atendimento ao Consumidor Wyeth 08000 160625. Informações adicionais serão requeridas durante a gravidez exposta ao Trazimera®.

Não se sabe se trastuzumabe pode afetar a capacidade de reprodução. Os estudos de reprodução em animais não revelaram evidências de comprometimento na fertilidade ou riscos não aqui relatados para o feto (vide item “Teratogenicidade”).

Lactação

Informe ao seu médico se estiver amamentando.

Não se sabe se o trastuzumabe é excretado no leite humano. Como a imunoglobulina G (IgG) humana é secretada no leite humano e o potencial de danos para os lactentes é desconhecido, a lactação deve ser evitada durante a terapia com trastuzumabe.

– Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Pacientes idosos

Não foram realizados estudos específicos de farmacocinética em populações de idosos. Os dados existentes sugerem que a disponibilidade de trastuzumabe não se altera com a idade (vide item “Farmacocinética em populações especiais”). Nos estudos clínicos, pacientes idosos não receberam doses reduzidas de trastuzumabe.

Crianças

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

Pacientes com insuficiência renal

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

Pacientes com insuficiência hepática

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



Hematotoxicidade

Neutropenia febril, leucopenia, anemia, trombocitopenia e neutropenia ocorreram muito comumente. A frequência de ocorrência de hipoprotrombinemia não é conhecida. O risco de neutropenia pode ser ligeiramente aumentado quando o trastuzumabe é administrado com docetaxel após terapia com antraciclinas.

– Capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Trazimera® pode ter uma influência menor sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Tontura e sonolência podem ocorrer durante o tratamento com trastuzumabe (vide item “Reações Adversas”). Pacientes que apresentam sintomas relacionados com a infusão, vide item “Advertências e Precauções”, devem ser orientados a não dirigir veículos ou operar máquinas até que os sintomas sejam resolvidos por completo.

Para aumentar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número de lote do produto administrado devem ser claramente registrados (ou declarados) no prontuário médico do paciente.

Até o momento, não há informações de que trastuzumabe possa causar doping.

Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos formais sobre interações medicamentosas com trastuzumabe em humanos. Não foram observadas interações clinicamente significativas entre trastuzumabe e a medicação utilizada concomitantemente nos estudos clínicos (vide item “Farmacocinética”).

Em estudos os quais trastuzumabe foi administrado em combinação com docetaxel, carboplatina ou anastrozol, a farmacocinética desses medicamentos não foi alterada, como também a farmacocinética de trastuzumabe não foi alterada.

As concentrações de paclitaxel e doxorrubicina (e os seus principais metabólitos 6- α hidroxipaclitaxel, POH, e doxorrubicinol, DOL) não foram alteradas na presença de trastuzumabe.

No entanto, o trastuzumabe pode aumentar a exposição global de um metabólito da doxorrubicina (7-desoxi-13 di-hidro-doxorrubicinona, D7D). A bioatividade do D7D e o impacto clínico do aumento desse metabólito não são claros. Não foram observadas alterações nas concentrações de trastuzumabe na presença de paclitaxel e doxorrubicina.

Os resultados de um sub-estudo de interação medicamentosa que avaliou a farmacocinética da capecitabina e da cisplatina quando utilizadas com ou sem trastuzumabe sugerem que a exposição aos metabólitos bioativos da capecitabina (por exemplo, 5-FU) não foi afetada pela utilização concomitante da cisplatina ou pela utilização concomitante da cisplatina mais trastuzumabe. No entanto, a capecitabina por si mesma demonstrou concentrações mais elevadas e uma meia-vida maior quando associada ao trastuzumabe. Os dados também sugerem que a farmacocinética da cisplatina não foi afetada pela utilização concomitante da capecitabina ou pela utilização concomitante da capecitabina mais trastuzumabe.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Trazimera® pó liofilizado deve ser conservado sob refrigeração (entre 2 e 8°C) e pode ser utilizado por 48 meses a partir da sua data de fabricação. O frasco-ampola fechado de Trazimera® pode ser removido da refrigeração e armazenado até 30°C por um único período de até 3 meses. Uma vez removido da refrigeração e armazenado nessas condições, descartar depois de 3 meses.

Após reconstituição com água bacteriostática para injeção, a solução reconstituída deve ser conservada sob refrigeração (entre 2 e 8°C) por até 28 dias.

Do ponto de vista microbiológico, a solução para infusão deve ser usada imediatamente. O produto não se destina a ser armazenado após diluição, a menos que isso tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas. Se não for utilizado imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento em uso são da responsabilidade do usuário.



Em pacientes com hipersensibilidade conhecida a álcool benzílico, reconstituir com 20 mL de água para injetáveis sem conservante para produzir uma solução de uso único.

Após reconstituição com água para injetáveis, a solução reconstituída deve ser conservada sob refrigeração (entre 2 e 8°C) por até 48 horas.

Do ponto de vista microbiológico, a solução reconstituída e a solução para infusão devem ser usadas imediatamente. O produto não se destina a ser armazenado após reconstituição e diluição, a menos que isso tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e as condições de armazenamento em uso são da responsabilidade do usuário.

A solução reconstituída não deve ser congelada.

Após diluição da solução reconstituída no recipiente de infusão, a solução para infusão deve ser conservada em temperatura até 30°C por até 24 horas adicionais após a reconstituição.

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas:

Pó liofilizado: pó branco essencialmente livre de partículas visíveis.

Solução reconstituída: incolor a amarelo pálido.

Solução diluída: límpida a levemente opalescente.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Minimização de risco para potenciais de Erros de medicação

É obrigatório avaliar o *status* HER2 antes de iniciar a terapia com Trazimera®.

Trazimera® deve ser administrado por um profissional de saúde qualificado.

É importante conferir a bula e rotulagem do produto para assegurar que o medicamento a ser administrado está consistente com o que foi prescrito para o paciente.

Devem ser usadas técnicas assépticas apropriadas.

Para evitar erros na medicação, é importante:

- Verificar os rótulos do frasco-ampola para garantir que a droga que está sendo preparada e administrada é Trazimera® (trastuzumabe) e não Kadcyła® (trastuzumabe entansina), evitando potencialmente à administração de uma dose incorreta de trastuzumabe.

Modo de usar

Trazimera® não deve ser administrado pela via subcutânea.

Este medicamento é de uso hospitalar e, depois de reconstituído, deve ser diluído com soro fisiológico para infusão intravenosa antes de ser administrado. Não administrar rapidamente como injeção intravenosa ou em *bolus*.

A infusão intravenosa de Trazimera® deve ser administrada por um profissional de saúde preparado para administrar a anafilaxia e um kit de emergência deve estar disponível. Os pacientes devem ser observados durante pelo menos seis horas após o início da primeira infusão e durante duas horas após o início das infusões subsequentes para sintomas como febre e calafrios ou outros sintomas relacionados com a infusão (vide item “Advertências e Precauções” e item “Reações Adversas”). A interrupção ou desaceleração da taxa de infusão podem ajudar a controlar esses sintomas. A infusão pode ser retomada quando os sintomas diminuírem.

Reconstituição

Trazimera® deve ser cuidadosamente manuseado durante a reconstituição. A formação de espuma excessiva durante a reconstituição ou a agitação da solução de Trazimera® reconstituído pode resultar em problemas com a quantidade da solução de Trazimera® que pode ser retirada do frasco-ampola.



– Instruções de reconstituição

A reconstituição de Trazimera® é realizada com água bacteriostática para injeção fornecida, que contém álcool benzílico 1,1%. Isso resulta em uma solução de, aproximadamente, 20,6 mL (volume do diluente adicionado ao pó liofilizado) para uso múltiplo, que contém, aproximadamente, 21 mg/mL de trastuzumabe (440 mg / 20,6 mL), com pH de aproximadamente 6,0. O uso de outros solventes para a reconstituição devem ser evitado.

1) Usando seringa estéril, injete lentamente 20 mL da água bacteriostática para injeção no frasco-ampola que contém o pó liofilizado de Trazimera®, direcionando a corrente para a parte liofilizada.

2) Faça movimentos circulares suaves com o frasco-ampola para auxiliar a reconstituição. **NÃO AGITE!**

A leve formação de espuma do produto durante a reconstituição não é rara. Deixe o frasco-ampola ficar repousando por aproximadamente cinco minutos. Trazimera® reconstituído resulta em uma solução incolor a amarela pálida, podendo se apresentar clara a levemente opalescente, e deve ser essencialmente livre de partículas visíveis.

Diluição da solução reconstituída

Determine o volume necessário da solução

- Baseado em uma dose de ataque de 4 mg de trastuzumabe/kg de peso corpóreo ou em uma dose semanal subsequente de 2 mg de trastuzumabe/kg de peso corpóreo:

$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{Peso corpóreo (kg)} \times \text{dose (4 mg/kg de ataque ou 2 mg/kg de manutenção)}}{21 \text{ (mg/mL, concentração da solução reconstituída)}}$$

- Baseado em uma dose de ataque de 8 mg de trastuzumabe/kg de peso corpóreo ou uma dose subsequente, a cada três semanas, de 6 mg de trastuzumabe/kg de peso corpóreo.

$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{Peso corpóreo (kg)} \times \text{dose (8 mg/kg de ataque ou 6 mg/kg de manutenção)}}{21 \text{ (mg/mL, concentração da solução reconstituída)}}$$

A quantidade apropriada da solução deve ser retirada do frasco-ampola utilizando seringa e agulha estéreis, e adicionada a uma bolsa de infusão com 250 mL de cloreto de sódio 0,9%. Não deve ser usada solução de dextrose (5%) e glicose (vide item “Incompatibilidades”). A bolsa deve ser invertida suavemente para misturar a solução e evitar a formação de espuma. Devem ser tomados cuidados e técnicas assépticas adequadas para garantir a esterilidade das soluções preparadas. Os medicamentos de infusão parenteral devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas e alterações da cor antes da administração. Uma vez preparada, a solução para infusão deve ser administrada imediatamente (vide item “Cuidados de armazenamento do medicamento”).

Posologia

Câncer de mama

Uso semanal

As seguintes doses iniciais (de ataque) e de manutenção são recomendadas em monoterapia e em combinação com paclitaxel ou docetaxel.

Dose de ataque: a dose de ataque inicial recomendada é de 4 mg/kg de peso corpóreo. Trazimera® deve ser administrado como infusão intravenosa durante 90 minutos.

Doses subsequentes: a dose semanal recomendada de Trazimera® é de 2 mg/kg de peso corpóreo. Caso a dose anterior tenha sido bem tolerada, a dose pode ser administrada em uma infusão de 30 minutos.

Uso a cada três semanas

A dose inicial de ataque de 8 mg/kg de peso corpóreo, seguida por 6 mg/kg de peso corpóreo 3 semanas depois e, então, 6 mg/kg, repetida a intervalos de 3 semanas, em infusões com duração de, aproximadamente, 90 minutos. Caso a dose anterior tenha sido bem tolerada, a duração da infusão pode ser reduzida para 30 minutos.



Administração em associação com paclitaxel ou docetaxel

Nos estudos clínicos pivotais (H0648g, M77001), o paclitaxel ou o docetaxel foi administrado no dia seguinte à primeira administração de trastuzumabe e imediatamente após as doses subsequentes de trastuzumabe se a dose anterior de trastuzumabe foi bem tolerada.

Câncer gástrico

Uso a cada três semanas

A dose inicial de ataque de 8 mg/kg de peso corpóreo, seguida por 6 mg/kg de peso corpóreo 3 semanas depois e, então, 6 mg/kg, repetida a intervalos de 3 semanas, em infusões com duração de, aproximadamente, 90 minutos. Caso a dose anterior tenha sido bem tolerada, a duração da infusão pode ser reduzida para 30 minutos.

Incompatibilidades

Não foram constatadas incompatibilidades entre Trazimera® e a bolsa de cloreto de polivinila, polietileno polipropileno, acetato de vinilileno ou garrafas de vidro IV.

Não deve ser usada solução de dextrose (5%) ou glicose, visto que causa agregação da proteína.

Trazimera® não deve ser misturado ou diluído com outros fármacos.

Duração do tratamento

Os pacientes com câncer de mama metastático ou com câncer gástrico avançado devem ser tratados com Trazimera® até progressão da doença.

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

Doses não recebidas

Se o paciente deixar de receber uma dose de Trazimera® IV no prazo de uma semana ou menos, a dose de manutenção habitual de Trazimera® (regime semanal: 2 mg/kg; regime a cada três semanas: 6 mg/kg) deve ser administrada o mais rápido possível. Não esperar até o próximo ciclo programado. Doses de manutenção subsequentes de Trazimera® IV devem ser administradas 7 dias ou 21 dias mais tarde, conforme regime semanal ou regime a cada três semanas, respectivamente.

Se o paciente deixar de receber uma dose de Trazimera® IV durante um prazo superior a uma semana, uma nova dose de ataque (reataque) de Trazimera® IV deve ser administrada o mais brevemente possível durante, aproximadamente, 90 minutos (regime semanal: 4 mg/kg; regime a cada três semanas: 8 mg/kg). Doses de manutenção subsequentes de Trazimera® IV (regime semanal: 2 mg/kg; regime a cada três semanas: 6 mg/kg, respectivamente) devem ser 7 dias ou 21 dias mais tarde, conforme regime semanal ou regime a cada três semanas, respectivamente.

Modificação da dose

Se os pacientes desenvolverem reações relacionadas à infusão (RRI), a taxa de infusão de Trazimera® pode ser reduzida ou interrompida (vide item “Advertências e Precauções”).

Não foram realizadas reduções na dose de Trazimera® durante os estudos clínicos. Os pacientes podem continuar a terapia com Trazimera® durante os períodos de mielossupressão reversível induzida pela quimioterapia, mas devem ser monitorados cuidadosamente, durante esse período, quanto a complicações decorrentes da neutropenia. Devem ser seguidas instruções específicas para reduzir ou manter a dose da quimioterapia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A Tabela 13 a seguir resume as reações adversas que foram relatadas em associação com o uso de trastuzumabe isolado ou em combinação com quimioterapia em estudos clínicos pivotais. Todos os termos incluídos são baseados na maior porcentagem observada nos estudos clínicos pivotais.

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

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

Tabela 13. Resumo das reações adversas ao medicamento que ocorreram em pacientes tratados com trastuzumabe em estudos clínicos

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
Infecções e infestações	Nasofaringite	Muito comum
	Infecção	Muito comum
	<i>Influenza</i>	Comum
	Faringite	Comum
	Sinusite	Comum
	Rinite	Comum
	Infecção do trato respiratório superior	Comum
	Infecção do trato urinário	Comum
	Sepse neutropênica	Comum
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Anemia	Muito comum
	Trombocitopenia	Muito comum
	Neutropenia febril	Muito comum
	Redução da contagem de células brancas sanguíneas / leucopenia	Muito comum
	Neutropenia	Muito comum
Distúrbios do sistema imune	Hipersensibilidade	Comum
	Choque anafilático	Rara
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Redução de peso	Muito comum
	Aumento de peso	Muito comum
	Redução do apetite	Muito comum
Distúrbios psiquiátricos	Insônia	Muito comum
	Depressão	Comum
	Ansiedade	Comum
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura	Muito comum
	Cefaleia	Muito comum
	Parestesia	Muito comum
	Hipoestesia	Muito comum
	Disgeusia	Muito comum
	Hipertonía	Comum
	Neuropatia periférica	Comum
	Sonolência	Comum
Distúrbios oculares	Lacrimajamento (aumento)	Muito comum
	Conjuntivite	Muito comum
Distúrbios do ouvido e do labirinto	Surdez	Incomum
Distúrbios cardíacos	Diminuição da fração de ejeção	Muito comum
	⁺ Insuficiência cardíaca (congestiva)	Comum

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
	Cardiomiopatia	Comum
	⁺¹ Taquiarritmia supraventricular	Comum
	¹ Palpitação	Comum
	Efusão pericárdica	Incomum
Distúrbios vasculares	Linfedema	Muito comum
	Fogachos	Muito comum
	⁺¹ Hipotensão	Comum
	Hipertensão	Comum
	Vasodilatação	Comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	⁺ Dispneia	Muito comum
	Epistaxe	Muito comum
	Dor orofaríngea	Muito comum
	Tosse	Muito comum
	Rinorreia	Muito comum
	Asma	Comum
	Distúrbio pulmonar	Comum
	⁺ Efusão pleural	Comum
	Pneumonia	Comum
	Pneumonite	Incomum
	Chiado	Incomum
Distúrbios gastrintestinais	Diarreia	Muito comum
	Vômito	Muito comum
	Náusea	Muito comum
	Dor abdominal	Muito comum
	Dispepsia	Muito comum
	Constipação	Muito comum
	Estomatite	Muito comum
Distúrbios hepatobiliares	Dano hepatocelular	Comum
	Icterícia	Rara
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	Eritema	Muito comum
	Erupção cutânea	Muito comum
	Alopecia	Muito comum
	Síndrome da eritrodisestesia palmoplantar	Muito comum
	Distúrbio ungueal	Muito comum
	Acne	Comum
	Dermatite	Comum
	Pele seca	Comum
	Hiperidrose	Comum
	Erupção cutânea maculopapular	Comum

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

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

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

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

Imunogenicidade

No estudo clínico de câncer de mama inicial na neoadjuvância-adjuvância (BO22227), com mediana de acompanhamento excedendo 70 meses, 10,1% (30/296) dos pacientes do braço tratado com trastuzumabe IV desenvolveram anticorpos contra trastuzumabe. Os anticorpos anti-trastuzumabe neutralizantes foram detectados em amostras pós-nível basal em 2 de 30 pacientes do braço tratado com trastuzumabe IV.

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



Informações adicionais sobre reações adversas selecionadas

Reações relacionadas à infusão e hipersensibilidade

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

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

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

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

No câncer de mama inicial, o índice das reações relacionadas à infusão variou de 18% a 54% no braço com trastuzumabe, em comparação com 6% a 50% no braço comparador (o qual deve incluir outra quimioterapia). Reações graves (grau 3 ou maior) variaram de 0,5% a 6% no braço com trastuzumabe, em comparação com 0,3% a 5% no braço comparador.

No tratamento do câncer de mama inicial na neoadjuvância-adjuvância (BO22227), os índices de reações relacionadas à infusão estiveram de acordo com o descrito acima e foi de 37,2% no braço tratado com trastuzumabe IV. Reações graves de grau 3 relacionadas à infusão foi de 2,0% no mesmo braço durante o período de tratamento. Não houve reações relacionadas à infusão de graus 4 ou 5. Reações anafilactoides foram observadas em casos isolados.

Disfunção cardíaca

Insuficiência cardíaca congestiva (NYHA Classe II-IV) é uma reação adversa comum a trastuzumabe e associada com resultados fatais. Sinais e sintomas de disfunção cardíaca, tais como dispnéia, ortopneia, exacerbação da tosse, edema pulmonar, galope S3 ou redução na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, foram observados em pacientes tratados com trastuzumabe (vide item “Advertências e Precauções”).

Câncer de mama metastático

Dependendo dos critérios utilizados para definir a insuficiência cardíaca, a incidência de sintomas nos estudos clínicos pivotais realizados em pacientes com doença metastática, variou entre 9% e 12% no grupo de pacientes tratados com trastuzumabe + paclitaxel, comparado com 1% - 4% no grupo de pacientes tratados com paclitaxel isolado. Para a monoterapia com trastuzumabe o índice foi de 6% - 9%. O índice mais elevado de disfunção cardíaca foi observado em pacientes tratados concomitantemente com trastuzumabe + antraciclina/ciclofosfamida (27%) e foi significativamente mais elevado que o do grupo tratado somente com antraciclina/ciclofosfamida (7% - 10%). Em outro estudo com monitoramento prospectivo da função cardíaca, a incidência de insuficiência cardíaca sintomática foi de 2,2% em pacientes recebendo trastuzumabe e docetaxel, comparado com 0% nos pacientes recebendo docetaxel isoladamente. A maioria dos pacientes (79%) que desenvolveram disfunção cardíaca nesses estudos apresentou melhora após receber o tratamento padrão para insuficiência cardíaca.

Câncer de mama inicial (adjuvância)

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

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

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

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

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

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

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

Câncer de mama inicial (neoadjuvância-adjuvância)

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

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

Câncer gástrico avançado

No estudo BO18255, no recrutamento, a mediana da FEVE foi de 64% (entre 48% - 90%) no braço fluoropirimidina/cisplatina (FP) e 65% (entre 50% - 86%) no braço trastuzumabe + fluoropirimidina/cisplatina (H+FP). A maioria das reduções na FEVE observadas no estudo BO18255 foi assintomática, com exceção de um paciente no braço contendo trastuzumabe, cuja queda da FEVE coincidiu com insuficiência cardíaca.

Tabela 14. Resumo de alteração da FEVE na condição basal (estudo BO18255)

Redução na FEVE: menor valor pós-recrutamento	fluoropirimidina / cisplatina (N = 290) (% de pacientes em cada braço de tratamento)	trastuzumabe / fluoropirimidina / cisplatina (N = 294) (% de pacientes em cada braço de tratamento)
* Redução \geq 10% da FEVE para um valor $<$ 50%	1,1%	4,6%
Valor absoluto $<$ 50%	1,1%	5,9%
* Redução \geq 10% da FEVE para um valor \geq 50%	11,8%	16,5%

*Só estão incluídos pacientes cujo método de avaliação na visita é o mesmo das avaliações iniciais (FP, n = 187 e H+FP, n = 237).

Tabela 15. Eventos cardíacos (estudo BO18255)

	fluoropirimidina / cisplatina (N = 290) (% de pacientes em cada braço de tratamento)	trastuzumabe / fluoropirimidina / cisplatina (N = 294) (% de pacientes em cada braço de tratamento)
Total de eventos cardíacos	6%	6%
\geq Grau 3 NCI-CTCAE V3.0	3%*	1%**

*9 pacientes sofreram 9 eventos

**4 pacientes sofreram 5 eventos

Em geral, não houve diferenças significativas na disfunção cardíaca entre o braço de tratamento e o braço comparador.

Toxicidade hematológica Câncer de mama

A toxicidade hematológica é infrequente após a administração de trastuzumabe IV como monoterapia nos pacientes em tratamento da doença metastática, ocorrendo leucopenia grau 3, segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS), trombocitopenia e anemia em $<$ 1% dos pacientes. Não foram observadas toxicidades grau 4, segundo os critérios da OMS.

Houve aumento na toxicidade hematológica graus 3 e 4, segundo os critérios da OMS, em pacientes tratados com a combinação de trastuzumabe com paclitaxel comparados com pacientes que receberam paclitaxel isoladamente (34% *versus* 21%).

A toxicidade hematológica foi também aumentada em pacientes que receberam trastuzumabe e docetaxel, em comparação com docetaxel isoladamente (32% *versus* 22% de neutropenia grau 3 / 4 de acordo com os critérios NCI-CTC). A incidência de neutropenia febril/septicemia neutropênica também foi aumentada em pacientes tratados com trastuzumabe e docetaxel (23% *versus* 17% para pacientes tratados com docetaxel isoladamente).

Usando o critério NCI-CTC, no estudo BO16348, 0,4% dos pacientes tratados com trastuzumabe apresentou mudança de grau 3 ou 4 da linha basal, comparado a 0,6 % no braço de observação.

Câncer gástrico avançado

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

Tabela 16. Eventos adversos de grau \geq 3 frequentemente reportados nos distúrbios do sangue e do sistema linfático

	fluoropirimidina / cisplatina (N = 290) (% de pacientes em cada braço de tratamento)	trastuzumabe / fluoropirimidina / cisplatina (N = 294) (% de pacientes em cada braço de tratamento)

	fluoropirimidina / cisplatina (N = 290) (% de pacientes em cada braço de tratamento)	trastuzumabe / fluoropirimidina / cisplatina (N = 294) (% de pacientes em cada braço de tratamento)
Neutropenia	30%	27%
Anemia	10%	12%
Neutropenia febril	3%	5%
Trombocitopenia	3%	5%

A porcentagem total de pacientes que tiveram uma reação adversa (de grau ≥ 3 NCI CTCAE v3.0) que tenha sido classificada sob essa classe do sistema orgânico foi 38% no braço FP e 40% no braço FP+H.

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

Toxicidade hepática e renal

Câncer de mama

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

Toxicidade hepática grau 3 ou 4, segundo os critérios da OMS, foi menos frequentemente observada entre pacientes que receberam trastuzumabe IV e paclitaxel que entre os pacientes que receberam paclitaxel isolado (7% comparado com 15%). Nenhuma toxicidade renal grau 3 ou 4, segundo os critérios da OMS, foi observada.

Câncer gástrico avançado

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

Toxicidade renal NCI-CTCAE (versão 3.0) grau ≥ 3 não foi significativamente maior nos pacientes que receberam trastuzumabe IV que aqueles no braço F+P (3% e 2%, respectivamente).

Eventos adversos relacionados aos distúrbios hepatobiliares SOC NCI-CTCAE (versão 3.0) grau ≥ 3 : hiperbilirrubinemia foi a única reação adversa relatada e não foi significativamente maior em pacientes que receberam trastuzumabe IV que naqueles no braço F+P (1% e $< 1\%$, respectivamente).

Diarreia

Câncer de mama

Dos pacientes tratados com trastuzumabe como monoterapia, para tratamento da doença metastática, 27% apresentaram diarreia. Aumento na incidência de diarreia, principalmente de gravidade leve a moderada, tem sido também observado em pacientes que receberam trastuzumabe em combinação com paclitaxel em comparação com pacientes que receberam paclitaxel isoladamente.

No estudo BO16348, 8% dos pacientes tratados com trastuzumabe apresentaram diarreia durante o primeiro ano de tratamento.

Câncer gástrico avançado

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

Infecção

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

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas na experiência pós-comercialização com trastuzumabe.

Tabela 17. Reações adversas relatadas durante a pós-comercialização

Classe do sistema orgânico	Reação adversa
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Hipoprotrombinemia
	Trombocitopenia imune
Distúrbios do sistema imune	Reação anafilactoide
	Reação anafilática
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Síndrome de lise tumoral
Distúrbios oculares	Madarose
Distúrbios cardíacos	Choque cardiogênico
	Taquicardia
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Broncoespasmo
	Redução na saturação de oxigênio
	Insuficiência respiratória
	Doença pulmonar intersticial
	Infiltração pulmonar
	Síndrome do desconforto respiratório agudo
	Desconforto respiratório
	Fibrose pulmonar
	Hipóxia
Edema de laringe	
Distúrbios renais e urinários	Glomerulonefropatia
	Insuficiência renal
Condições de gravidez, puerpério e perinatal	Hipoplasia pulmonar
	Hipoplasia renal
	Oligoâmnio

Eventos adversos

A Tabela 18 indica os eventos adversos que historicamente foram relatados em pacientes que receberam trastuzumabe. Tendo em vista que não há evidência de relação causal entre trastuzumabe e esses eventos, eles são considerados como não esperados para o propósito de relatórios de segurança de Farmacovigilância.

Tabela 18. Eventos adversos

Classe do sistema orgânico	Evento adverso
Infecções e infestações	Meningite
	Bronquite
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Leucemia
Distúrbios do sistema nervoso	Distúrbio cerebrovascular
	Letargia
	Coma
Distúrbios da orelha e labirinto	Vertigem
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Soluço
	Dispneia aos esforços



Distúrbios gastrintestinais	Gastrite
	Pancreatite
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor musculoesquelética
Distúrbios renais e urinários	Disúria
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	Dor nas mamas
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Desconforto torácico

Estudos Clínicos Comparativos de Trazimera®

Os resultados do programa de estudos clínicos de Trazimera® dão suporte aos perfis de segurança comparáveis entre Trazimera® e Herceptin® (vide item “Resultado de Eficácia”).

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

10. SUPERDOSE

Não existe experiência com superdose nos estudos clínicos em humanos. Não foram testadas doses únicas maiores que 10 mg/kg, de trastuzumabe; uma dose de manutenção de 10 mg/kg após uma dose inicial de 8 mg/kg foi estudada em um ensaio clínico com pacientes com câncer gástrico avançado. As doses até este nível foram bem toleradas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



III - DIZERES LEGAIS

MS – 1.2110.0473

Farmacêutica Responsável: Andrea T. Nichele – CRF-SP nº 44063

Registrado por:

Pfizer Brasil Ltda.

Rua Alexandre Dumas, 1.860

CEP 04717-904 – São Paulo – SP

CNPJ nº 61.072.393/0001-33

Fabricado e Embalado por:

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Puurs – Bélgica

Importado por:

Pfizer Brasil Ltda.

Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5

CEP 06696-000 – Itapevi – SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

TRZ440_12

Fale | **0800-7701575**
Pfizer | www.pfizer.com.br





HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
08/02/2023		PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	08/02/2023		PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> DIZERES LEGAIS 	VP/VPS	150 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS 440 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS + DIL FA VD TRANS X 20 ML
30/09/2022	4766726227	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/09/2022	4766726227	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? POSOLOGIA E MODO DE USAR REAÇÕES ADVERSAS 	VP/VPS	150 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS 440 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS + DIL FA VD TRANS X 20 ML
30/07/2021	2973703212	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/07/2021	2973703212	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> RESULTADOS DE EFICÁCIA CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS POSOLOGIA E MODO DE USAR REAÇÕES ADVERSAS ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 	VP/VPS	150 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS 440 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS + DIL FA VD TRANS X 20 ML
19/03/2021	1151614213	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/03/2021	1151614213	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> REAÇÕES ADVERSAS POSOLOGIA E MODO DE USAR QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 	VP/VPS	150 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS 440 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS + DIL FA VD TRANS X 20 ML
10/12/2020	4372658205	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/12/2020	4372658205	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> REAÇÕES ADVERSAS 	VPS	150 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS 440 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS + DIL FA VD TRANS X 20 ML



09/07/2020	2215380202	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/07/2020	2215380202	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> • IDENTIFICAÇÃO DO MÉDICAMENTO • DIZERES LEGAIS • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • RESULTADOS DE EFICÁCIA • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • REAÇÕES ADVERSAS 	VP/VPS	150 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS 440 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS + DIL FA VD TRANS X 20 ML
06/07/2020	2165984202	PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/06/2020	0523435182	Produto Biológico – Registro De Produto	09/12/2019	<ul style="list-style-type: none"> • INCLUSÃO INICIAL 	VP/VPS	150 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS 440 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS + DIL FA VD TRANS X 20 ML