

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Herceptin 150 mg
Pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 frasco para injectáveis contém 150 mg de trastuzumab, um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado, produzido a partir de uma linhagem de células de mamífero (ovário de hamster chinês, CHO) por perfusão contínua. A solução reconstituída de Herceptin contém 21 mg/ml de trastuzumab.

Excipientes, ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão.

Herceptin é um pó liofilizado, branco a amarelo pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Herceptin está indicado no tratamento de doentes com neoplasia metastizada da mama cujos tumores apresentem sobre-expressão do HER2:

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

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

Herceptin só deve ser utilizado em doentes cujos tumores apresentem uma sobre-expressão de HER2, de grau 3+, determinado por um ensaio imunohistoquímico (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização e 5.1 Propriedades farmacodinâmicas).

4.2 Posologia e modo de administração

A determinação do HER2 é mandatória antes do início da terapêutica com Herceptin (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização e 5.1 Propriedades farmacodinâmicas). O tratamento com Herceptin deverá apenas ser iniciado por um médico com experiência na administração de quimioterapia citotóxica (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

A dose de carga e as doses subsequentes, a seguir indicadas, são recomendadas para utilização como fármaco único ou para associação com paclitaxel.

Dose de carga

A dose de carga inicial recomendada de Herceptin é de 4 mg/kg de peso corporal.

Doses subsequentes

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

Modo de administração

Herceptin é administrado sob a forma de perfusão intravenosa durante 90 minutos. Os doentes devem ser vigiados durante pelo menos seis horas após o início da primeira perfusão e durante duas horas após o início das perfusões subsequentes, relativamente ao aparecimento de sintomas como febre, calafrios ou outros sintomas relacionados com a perfusão (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização e 4.8 Efeitos indesejáveis). A interrupção da perfusão pode ajudar a controlar estes sintomas. A perfusão pode ser retomada após a melhoria dos sintomas.

Se a dose de carga inicial for bem tolerada, as doses subsequentes podem ser administradas em perfusão durante 30 minutos. Deve estar disponível equipamento de emergência.

Não administrar por injeção intravenosa rápida ou bólus.

Para instruções de utilização e manipulação ver 6.6.

Administração em associação com paclitaxel

O paclitaxel pode ser administrado no dia seguinte à primeira administração de Herceptin (para obter informações sobre a dose consulte o Resumo das Características do Medicamento do paclitaxel) ou imediatamente após as doses subsequentes de Herceptin se a dose anterior de Herceptin tiver sido bem tolerada.

Duração do tratamento

Herceptin deve ser administrado até que se verifique progressão da doença.

Redução da dose

No decurso dos ensaios clínicos não foram feitas reduções da dose de Herceptin. Os doentes podem prosseguir a terapêutica com Herceptin durante os períodos de mielossupressão reversível, induzida pela quimioterapia. Para obter informações sobre a redução da dose ou o atraso da administração da dose de paclitaxel consulte o Resumo das Características do Medicamento do paclitaxel.

Grupos de doentes especiais

Os dados clínicos mostram que a eliminação de Herceptin não é alterada pela idade do doente nem pela creatinina sérica (ver 5.2 Propriedades farmacocinéticas). Nos ensaios clínicos, as doentes idosas não receberam doses inferiores de Herceptin. Não foram realizados estudos farmacocinéticos específicos em idosos ou em insuficientes renais ou hepáticos.

Utilização em Pediatria

Não foi estabelecida a segurança e a eficácia de Herceptin em doentes com idade inferior a 18 anos.

4.3 Contra-indicações

Doentes com hipersensibilidade conhecida ao trastuzumab, proteínas murinas ou a qualquer um dos excipientes.

Doentes com dispneia grave em repouso, devido a complicações da neoplasia avançada ou que precisem de terapêutica suplementar com oxigénio.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A determinação da sobre-expressão do HER2 deve ser realizada num laboratório especializado, que assegure uma validação adequada dos procedimentos do teste (ver 5.1 Propriedades farmacodinâmicas).

A utilização combinada de Herceptin e antraciclinas tem sido associada a um risco elevado de cardiotoxicidade. Actualmente, não se deve utilizar concomitantemente Herceptin e antraciclinas, excepto no âmbito de ensaios clínicos bem controlados, com monitorização cardíaca.

Em doentes em tratamento com Herceptin observaram-se reacções adversas graves, incluindo reacções à perfusão, hipersensibilidade, reacções do tipo alérgico e eventos pulmonares. Os doentes com dispneia em repouso devido a complicações da neoplasia em estado avançado e patologias associadas, podem apresentar risco aumentado de ocorrência de uma reacção fatal à perfusão. Estas reacções graves foram habitualmente associadas à primeira perfusão de Herceptin e ocorreram, geralmente, durante ou imediatamente após a perfusão. Para alguns doentes, os sintomas agravaram-se progressivamente e conduziram a outras complicações pulmonares. Foram também relatados casos de melhoria inicial, seguidos de deterioração do estado clínico e reacções tardias com rápida deterioração do estado clínico. Ocorreram casos fatais nas horas que se seguiram à perfusão e até uma semana após a perfusão. Em situações muito raras, os doentes começaram a apresentar os sintomas de reacção à perfusão ou os sintomas pulmonares mais de seis horas após o início da perfusão de Herceptin. Os doentes devem ser advertidos da possibilidade de ocorrência tardia do início das reacções e devem ser instruídos a contactar o médico caso estes sintomas ocorram.

Reacções à perfusão, reacções do tipo alérgico e hipersensibilidade

As reacções adversas graves à perfusão de Herceptin, que foram relatadas pouco frequentemente, incluem dispneia, hipotensão, sibilos, broncospasmo, taquicardia, diminuição da saturação de oxigénio, anafilaxia, dificuldades respiratórias, urticária e angioedema (ver 4.8 Efeitos indesejáveis). A maioria destes eventos ocorrem durante a perfusão ou nas 2,5 horas após o início da primeira perfusão. Se ocorrer uma reacção à perfusão, a perfusão de Herceptin deve ser interrompida e o doente deve ser monitorizado até desaparecimento de qualquer sintoma observado (ver 4.2 Posologia e modo de administração). Na maioria dos doentes os sintomas desapareceram e os doentes receberam, subsequentemente, perfusões de Herceptin. As reacções graves foram tratadas com sucesso com terapêutica de suporte como oxigénio, agonistas dos receptores beta e corticosteróides. Raramente, estas reacções estiveram associadas a uma evolução clínica que teve um desenlace fatal. Os doentes com dispneia em repouso devido a complicações da neoplasia em estado avançado e patologias associadas, podem apresentar um risco aumentado de ocorrência de uma reacção fatal à perfusão. Assim, estes doentes não devem ser tratados com Herceptin (ver 4.3 Contra-indicações).

Eventos pulmonares

Pode ocorrer, como parte da reacção à perfusão, dispneia, broncospasmo, asma e hipóxia. Estes sintomas são mais comuns com a primeira perfusão e a sua gravidade diminui com

perfusões subsequentes. Reacções graves foram tratadas com sucesso com terapêutica de suporte como oxigénio, agonistas dos receptores beta e corticosteróides. Raramente, foram relatados casos isolados de infiltrados pulmonares, pneumonia, derrame pleural, dificuldades respiratórias, edema pulmonar agudo e insuficiência respiratória (ver 4.8 Efeitos indesejáveis). Raramente, foi relatada a ocorrência de síndrome de dificuldade respiratória no adulto (ARDS) com desenlace fatal. Os doentes com dispneia em repouso devido a complicações da neoplasia em estado avançado e patologias associadas, podem apresentar risco aumentado de ocorrência de eventos pulmonares. Assim, estes doentes não devem ser tratados (ver 4.3 Contra-indicações).

Cardiotoxicidade

Observou-se insuficiência cardíaca (classe II/IV da “New York Heart Association [NYHA]) em doentes em tratamento apenas com Herceptin ou em associação com paclitaxel, após quimioterapia com uma antraciclina (doxorubicina ou epirrubina). A insuficiência cardíaca pode ser moderada a grave e tem sido associada com morte (ver 4.8 Efeitos indesejáveis).

O tratamento de doentes com insuficiência cardíaca sintomática, com história clínica de hipertensão ou com doença coronária documentada, deve ser efectuado com precaução. Os candidatos a tratamento com Herceptin, especialmente aqueles com exposição prévia a antraciclinas e ciclofosfamida (AC), devem ser submetidos a cuidadosa avaliação da função cardíaca antes do início do tratamento, incluindo história clínica e exame físico, ECG, ecocardiograma e/ou MUGA. Deve ser efectuada uma cuidadosa avaliação do risco-benefício antes da tomada de decisão para efectuar um tratamento com Herceptin. A função cardíaca deverá ser monitorizada posteriormente durante o tratamento (p. ex. cada três meses). A monitorização pode ajudar a identificar doentes que desenvolvam disfunção cardíaca. Os doentes que desenvolvam disfunção cardíaca assintomática podem beneficiar com uma monitorização mais frequente (p. ex. cada 6-8 semanas). Se os doentes apresentarem uma diminuição progressiva da função ventricular esquerda, mas permanecerem assintomáticos, o médico poderá considerar a descontinuação da terapêutica no caso de não se observar benefício clínico da terapêutica com Herceptin.

Se se desenvolver insuficiência cardíaca sintomática durante a terapêutica com Herceptin, esta deverá ser tratada com a medicação habitual para este estado clínico. A descontinuação da terapêutica com Herceptin deverá ser fortemente tomada em consideração nos doentes que desenvolvam insuficiência cardíaca significativa, excepto se as vantagens para um dado doente sejam consideradas superiores aos riscos.

A segurança relativamente à continuação ou ao retomar da administração Herceptin em doentes que apresentem cardiotoxicidade não foi estudada prospectivamente. No entanto, a maior parte dos doentes que desenvolveram insuficiência cardíaca nos ensaios principais melhoraram com o tratamento médico habitual. O tratamento incluiu diuréticos, glicosídeos cardíacos e/ou inibidores da enzima de conversão da angiotensina. A maioria dos doentes com sintomas cardíacos e indícios de benefício clínico com o tratamento com Herceptin prosseguiu a terapêutica semanal com Herceptin sem desenvolvimento de outros eventos clínicos cardíacos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Não se realizaram estudos de interações medicamentosas com Herceptin. Não se pode excluir o risco de ocorrência de interacção com a medicação utilizada concomitantemente.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

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

Aleitamento

Um estudo realizado no macaco cinomolgo lactante, com doses até 25 vezes superiores à dose de manutenção semanal de 2 mg/kg de Herceptin no Homem, demonstrou que o trastuzumab é secretado no leite. A presença de trastuzumab no plasma do macaco bebé não foi associado a nenhum efeito adverso no seu crescimento ou desenvolvimento entre o nascimento e 1 mês de idade. Desconhece-se se o trastuzumab é secretado no leite humano. Uma vez que a IgG humana é secretada no leite humano e se desconhece o potencial perigo para o bebé, deve evitar-se o aleitamento durante o tratamento com Herceptin e até 6 meses após a última dose de Herceptin.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos relativamente ao efeito sobre a capacidade para conduzir e utilizar máquinas. Os doentes com sintomas relacionados com a perfusão devem ser aconselhados a não conduzir nem utilizar máquinas até desaparecimento dos sintomas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os dados relativos aos acontecimentos adversos reflectem a experiência de utilização de Herceptin em ensaios clínicos e durante a comercialização, de acordo com o regime posológico recomendado quer como fármaco único quer em associação com paclitaxel.

Os doentes receberam Herceptin como fármaco único ou em associação com paclitaxel, nos dois ensaios clínicos principais. As reacções adversas mais comuns são sintomas relacionados com a perfusão, tais como febre e calafrios, normalmente após a primeira perfusão de Herceptin.

As reacções adversas atribuídas a Herceptin em $\geq 10\%$ dos doentes nos dois ensaios clínicos principais foram as seguintes:

<u>Organismo como um todo:</u>	dor abdominal, astenia, dor torácica, calafrios, febre, cefaleias, dor
<u>Gastrintestinais:</u>	Diarreia, náuseas e vómitos
<u>Músculo-esqueléticos:</u>	Artralgia, mialgia
<u>Pele e apêndices:</u>	Exantema

As reacções adversas atribuídas a Herceptin em $>1\%$ e $<10\%$ dos doentes nos dois ensaios clínicos principais foram as seguintes:

<u>Organismo como um todo:</u>	Síndrome gripal, lombalgia, infecção, cervicalgia, mal-estar, reacção alérgica, mastite, perda de peso
<u>Cardiovasculares:</u>	Vasodilatação, taquicardia, hipotensão, insuficiência cardíaca, cardiomiopatia, palpitações
<u>Gastrintestinais:</u>	Anorexia, obstipação, dispepsia, hipersensibilidade hepática dolorosa, secura da boca, alterações rectais (hemorróidas)
<u>Hematológicas e linfáticas</u>	Leucopenia, equimoses
<u>Metabólicas:</u>	Edema periférico, edema
<u>Músculo-esqueléticas:</u>	dor óssea, câibras nas pernas, artrite
<u>Nervosas:</u>	Ansiedade, depressão, tonturas, insónia, parestesias, sonolência, hipertonia, neuropatia, tremor
<u>Respiratórias:</u>	asma, intensificação da tosse, dispneia, epistaxis, alterações pulmonares, faringite, rinite, sinusite
<u>Urogenitais:</u>	Infecção urinária
<u>Pele e apêndices:</u>	Prurido, sudação, alterações ungueais, secura da pele, alopecia, acne, exantema maculopapular
<u>Órgãos dos sentidos:</u>	Alteração do paladar

Reacções Adversas Graves

Nos ensaios clínicos, ou no decurso da experiência obtida após a comercialização, ocorreu, em pelo menos um dos doentes tratados apenas com Herceptin ou com Herceptin em associação com a quimioterapia, pelo menos uma das seguintes reacções adversas graves:

<u>Organismo como um todo:</u>	Reacção alérgica, anafilaxia e choque anafiláctico, angioedema, ataxia, septicemia, calafrios e febre, astenia, febre, rigidez, cefaleias, paresis, dor torácica, fadiga, sintomas relacionados com a perfusão, edema periférico, dor óssea, coma, meningite, edema cerebral, alterações do pensamento, progressão da neoplasia
<u>Cardiovasculares:</u>	Cardiomiopatia, insuficiência cardíaca congestiva, agravamento da insuficiência cardíaca congestiva, diminuição da fracção de ejeção, hipotensão, derrame pleural, bradicardia, alterações cerebrovasculares, insuficiência cardíaca, choque cardiogénico, pericardite
<u>Gastrintestinais</u>	Hepatite, hipersensibilidade hepática dolorosa, diarreia, náuseas e vómitos, pancreatite, insuficiência hepática, icterícia
<u>Hematológicas ou Linfáticas:</u>	Leucemia, neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia, anemia, diminuição da protrombina
<u>Metabólicas:</u>	Hipercaliémia
<u>Nervosas:</u>	Degeneração cerebelar paraneoplásica
<u>Renais:</u>	Glomerulonefrite membranosa, insuficiência renal

<u>Respiratórias:</u>	Broncospasmo, dificuldade respiratória, edema pulmonar agudo, insuficiência respiratória, dispneia, hipóxia, edema da laringe, dificuldade respiratória aguda, síndrome de insuficiência respiratória do adulto, respiração Cheyne-Stokes, infiltrados pulmonares, pneumonia
<u>Pele e apêndices:</u>	Exantema, dermatite, urticária
<u>Órgãos dos sentidos:</u>	edema da papila, lacrimejo anômalo, hemorragias na retina, surdez

Sintomas associados à perfusão

Durante a primeira perfusão com Herceptin, é comum observar-se calafrios e/ou febre. Outros sinais e/ou sintomas podem incluir náuseas, vômitos, dor, rigidez, cefaleias, tosse, tonturas, exantema e astenia. Estes sintomas são, normalmente, de gravidade ligeira a moderada e ocorrem com pouca frequência nas perfusões seguintes de Herceptin. Estes sintomas podem ser tratados com um analgésico/antipirético como meperidina ou paracetamol, ou um com anti-histamínico como a difenidramina (ver 4.2 Posologia e modo de administração). Algumas reacções adversas à perfusão de Herceptin, incluindo dispneia, hipotensão, sibilos, broncospasmo, taquicardia, diminuição da saturação de oxigénio e dificuldade respiratória podem ser graves e potencialmente fatais (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

Reacções de hipersensibilidade e do tipo alérgico

Raramente, foi relatada a ocorrência de reacções alérgicas, anafilaxia e choque anafiláctico, urticária e angioedema durante a primeira perfusão de Herceptin. Mais de um terço destes doentes não desenvolveram estas reacções novamente e continuaram o tratamento com Herceptin. Algumas destas reacções podem ser graves e potencialmente fatais (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

Eventos graves do foro pulmonar

Raramente, foram relatados casos isolados de infiltrados pulmonares, pneumonia, derrame pleural, dificuldade respiratória, edema pulmonar agudo e insuficiência respiratória. Raramente, foi relatada a ocorrência de síndrome de dificuldade respiratória aguda (ARDS) com desenlace fatal (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

Toxicidade cardíaca

Em doentes tratadas com Herceptin observou-se redução da fracção de ejeção e sinais e sintomas de insuficiência cardíaca tais como dispneia, ortopneia, intensificação da tosse, edema pulmonar e galope ventricular S₃ (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

No quadro seguinte, é apresentada a incidência de eventos adversos cardíacos, a partir de uma análise retrospectiva dos dados provenientes do estudo de terapêutica combinada (Herceptin e paclitaxel [H + P] *versus* apenas paclitaxel [Apenas P]) e o estudo de Herceptin como fármaco único (Apenas H):

Incidência de acontecimentos adversos cardíacos: n, % e [limites de confiança 95%]

	P + H N = 91	Apenas P N = 95	Apenas H N = 213
Insuficiência cardíaca sintomática	8, 8,8% [3,9 - 16,6]	4, 4,2% [1,2 - 10,4]	18, 8,5% [5,1 - 13,0]

Diagnóstico cardíaco diferente de insuficiência cardíaca	4, 4,4% [1,2 - 10,9]	7, 7,4% [3,0 - 14,6]	7, 3,3% [1,3 - 6,7]
--	-------------------------	-------------------------	------------------------

Toxicidade hematológica

A toxicidade hematológica após a administração de Herceptin como fármaco único é pouco frequente, ocorrendo leucopenia de grau III da OMS, trombocitopenia e anemia em < 1% dos doentes. Não se observou toxicidade de grau IV da OMS.

Verificou-se um aumento dos efeitos tóxicos hematológicos, de Grau III ou IV da OMS, nos doentes tratados com a associação de Herceptin e paclitaxel em comparação com os ocorridos em doentes tratados apenas com paclitaxel (34% vs 21%). Muito possivelmente, este facto resulta da maior exposição ao paclitaxel no ramo de estudo Herceptin mais paclitaxel, uma vez que o tempo decorrido até à progressão da doença aumentou neste grupo de doentes, comparativamente com o grupo tratado apenas com paclitaxel (ver 5.1. Propriedades farmacodinâmicas – *Dados clínicos*).

Toxicidade hepática e renal

Observou-se toxicidade hepática de Grau III ou IV (da OMS) em 12% dos doentes após a administração de Herceptin como fármaco único. Esta toxicidade esteve associada à progressão da doença hepática em 60% destes doentes. Menos frequentemente, observou-se toxicidade hepática de Grau III ou IV da OMS nos doentes em tratamento com Herceptin e paclitaxel do que nos doentes em tratamento com paclitaxel (7% em comparação com 15%). Não se observou toxicidade renal de Grau III ou IV da OMS em doentes em tratamento com Herceptin.

Diarreia

27% dos doentes tratados com Herceptin como fármaco único apresentaram diarreia. Observou-se igualmente um aumento da incidência de diarreia, sobretudo de gravidade ligeira a moderada, em doentes em tratamento com Herceptin em associação com paclitaxel em comparação com os doentes em tratamento apenas com paclitaxel.

Infecção

Observou-se um aumento da incidência de infecções, principalmente infecções ligeiras do tracto respiratório superior com reduzido significado clínico ou infecções associadas ao catéter, principalmente em doentes tratados com Herceptin e paclitaxel em comparação com os doentes em tratamento apenas com paclitaxel.

4.9 Sobredosagem

Não existe experiência de sobredosagem em ensaios clínicos. Nos ensaios clínicos, não foram administradas isoladamente doses únicas de Herceptin superiores a 10 mg/Kg. Doses até este limite (10 mg/Kg) foram bem toleradas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agente antineoplásico, código ATC: L01XC03

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

Em ensaios *in vitro* e em estudos no animal, o trastuzumab demonstrou, inibir a proliferação de células tumorais humanas com sobre-expressão do HER2. Adicionalmente, o trastuzumab é um mediador potente da citotoxicidade mediada por anticorpos (ADCC – *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*). *In vitro*, a ADCC mediada pelo trastuzumab, tem demonstrado exercer-se preferencialmente nas células neoplásicas com sobre-expressão do HER2, comparativamente com células neoplásicas que não apresentam sobre-expressão do HER2.

Detecção da sobre-expressão do HER2

Herceptin só deve ser usado no tratamento de doentes cujos tumores apresentem sobre-expressão da proteína HER2. A sobre-expressão ou amplificação de HER2 deve ser determinada pela avaliação imunohistoquímica (IHC) de fragmentos de biópsia tumoral fixada (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização). Os doentes podem ser recrutados para o tratamento com Herceptin se apresentarem uma sobre-expressão do HER2 marcada, com classificação 3+ por IHC.

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

O sistema de classificação recomendado para avaliar o padrão de coloração do ensaio IHC é o seguinte:

Classificação da intensidade da coloração	Padrão de coloração	Avaliação da sobre-expressão HER2
0	Não se observa coloração ou observa-se coloração da membrana em < 10% das células tumorais	Negativa
1+	Detecta-se uma ligeira/quase imperceptível coloração da membrana em > 10% das células tumorais. Apenas parte da membrana celular se encontra corada.	Negativa
2+	Detecta-se uma coloração completa, fraca a moderada, da membrana em > 10% das células tumorais.	Sobre-expressão fraca a moderada
3+	Detecta-se uma coloração completa, moderada a forte, da membrana em > 10% das células tumorais.	Sobre-expressão moderada a forte

Dados clínicos

Herceptin tem sido utilizado em ensaios clínicos como fármaco único em doentes com neoplasia metastizada da mama cujos tumores apresentam sobre-expressão do HER2 e que apresentaram falência a um ou a mais regimes quimioterápicos no tratamento da doença metastizada (Apenas H).

Herceptin tem sido também utilizado em associação com paclitaxel como terapêutica de doentes não submetidos anteriormente a quimioterapia para a doença metastizada. Os doentes que tinham anteriormente sido tratados com quimioterapia adjuvante com antraciclinas, foram tratados com paclitaxel (175 mg/m² em perfusão durante 3 horas) apenas (Apenas P) ou com Herceptin (H + P). Os doentes puderam ser tratados com Herceptin até progressão da doença. Não foi provada a eficácia de Herceptin em associação com paclitaxel em doentes que não foram tratados previamente com AC adjuvante.

Eficácia em doentes com sobre-expressão do HER2 (3+ por IHC)

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

Os resultados de eficácia provenientes dos estudos de monoterapia e terapêutica combinada estão resumidos na tabela seguinte:

Eficácia em doentes com sobre-expressão do HER2 (+3 por IHC): Mediana (IC 95%)

Parâmetro	Terapêutica combinada		Monoterapia
	H+ P N=68	P N=77	H N = 172
Duração mediana da resposta (meses)	8,3 (7,3-8,8)	4,6 (3,7-7,4)	9,1 (5,6-10,3)
TTP mediana (meses)	7,1 (6,2-12,0)	3,0 (2,0-4,4)	3,2 (2,6-3,5)
Sobrevivência mediana (meses)	24,8 (18,6-33,7)	17,9 (11,2-23,8)	16,4 (12,3-ne)
Taxa de resposta (%)	49% (36-61)	17% (9-27)	18% (13-25)

TTP= “time to progression” (tempo decorrido até progressão da doença); “ne”= indica que não pôde ser estimado ou que não foi ainda obtido.

Imunogenicidade

Todos os doentes, excepto dois, que participaram nos dois ensaios clínicos principais foram avaliados quanto à produção de anticorpos. Foram detectados anticorpos humanos anti-trastuzumab num doente que não apresentava manifestações alérgicas.

Locais de progressão

Após terapêutica da neoplasia metastizada da mama, com Herceptin e paclitaxel, em doentes que participaram no ensaio principal, observaram-se os seguintes locais de progressão da doença:

Local*	H + P (N = 87) %	Apenas P (N = 92) %	valor de p
Qualquer local	70,1	95,7	
Abdómen	0	0	-
Osso	17,2	16,3	0,986
Tórax	5,7	13,0	0,250
Fígado	21,8	45,7	0,004
Pulmão	16,1	18,5	0,915
Nódulos distais	3,4	6,5	0,643
Mediastino	4,6	2,2	0,667
SNC	12,6	6,5	0,377
Outros	4,6	9,8	0,410

* Os doentes podiam apresentar vários locais de progressão da doença

A frequência de progressão hepática foi significativamente reduzida em doentes tratados com a associação Herceptin e paclitaxel. Houve mais doentes tratados com Herceptin e paclitaxel com progressão no sistema nervoso central do que doentes tratados apenas com paclitaxel.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do trastuzumab foi estudada em doentes com neoplasia metastizada da mama. As perfusões intravenosas, de curta duração, de 10, 50, 100, 250, e 500 mg de trastuzumab, uma vez por semana, realizadas em doentes, revelaram uma farmacocinética dependente da dose.

Semi-vida

Nos ensaios clínicos em que se utilizou uma dose de carga de 4 mg/kg de trastuzumab seguida por doses semanais subsequentes de 2 mg/kg, observou-se uma semi-vida média de 5,8 dias (variação entre 1 e 32 dias). A semi-vida média aumentou com o aumento da dose.

Estado Estacionário e Concentração Máxima

Nos ensaios clínicos de Fase III, a concentração de trastuzumab estimada no estado estacionário foi, em média, 53 µg/ml e a concentração máxima média, após 8 semanas de tratamento, estimou-se em, aproximadamente, 100 µg/ml. No ensaio H0648g de Fase III, as concentrações séricas de trastuzumab obtidas no período que compreendeu as semanas 1-32 do ensaio, demonstraram que as concentrações mínimas médias atingiram valores estáveis entre as semanas 20-32.

Depuração

A depuração diminuiu com o aumento da dose. Nos ensaios clínicos em que se utilizou como dose de carga 4 mg/Kg de trastuzumab e doses semanais subsequentes de 2 mg/Kg, a depuração média foi de 5,15 ml/Kg/dia.

Foi avaliado o efeito das características individuais do doente (como a idade ou a creatinina sérica) na distribuição e depuração do trastuzumab. Os dados sugerem que a distribuição e a depuração do trastuzumab não é alterada em nenhum destes grupos de doentes (ver 4.2 Posologia e modo de administração), no entanto, os estudos não foram especificamente concebidos para investigar o impacto da insuficiência renal na farmacocinética.

Volume de Distribuição

Em todos os estudos clínicos, o volume de distribuição aproximou-se do volume sérico, 44 ml/Kg.

Antigénio livre em circulação (shed antigen)

Foram determinadas concentrações séricas detectáveis do domínio extracelular do receptor do HER2 (antigénio livre ou *shed antigen*) em alguns doentes com neoplasia da mama com sobre-expressão do HER2. A determinação deste antigénio em amostras séricas no início do tratamento revelou que 64% dos doentes (286/447) apresentavam antigénio livre detectável, que variava até um valor máximo de 1880 ng/ml (mediana 11 ng/ml). Os doentes com concentrações superiores deste antigénio no início do estudo apresentavam, mais frequentemente, concentrações plasmáticas mínimas de Herceptin inferiores. Contudo, com a posologia semanal, a maioria dos doentes com concentrações elevadas de antigénio livre atingiram as concentrações séricas desejadas de trastuzumab na 6ª semana e não se observou relação significativa entre os níveis de antigénio livre antes do início do tratamento e a resposta clínica.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

cloridrato de L-histidina
L-histidina
 α,α -trialose, di-hidratada
polissorbato 20

6.2 Incompatibilidades

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

Herceptin não deve ser misturado nem diluído com outros produtos, excepto os mencionados em 6.6.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Após reconstituição com água para injectáveis estéril, a solução reconstituída é física e quimicamente estável durante 48 horas a 2°C-8°C. A solução reconstituída não utilizada deverá ser eliminada.

As soluções de Herceptin para perfusão são física e quimicamente estáveis em sacos de cloreto de polivinilo ou de polietileno, contendo cloreto de sódio a 0,9% durante 24 horas, a temperatura não superior a 30 °C.

Do ponto de vista microbiológico, a solução reconstituída e a solução para perfusão de Herceptin deverão ser utilizadas imediatamente. O medicamento não deve ser guardado após a reconstituição e diluição, excepto se a diluição tiver ocorrido sob condições assépticas, controladas e validadas. Se não for utilizado imediatamente, as condições e os tempos de conservação serão da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Guardar a 2°C - 8°C.

Não congelar a solução reconstituída.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injectáveis com Herceptin:

Um frasco para injectáveis, de 15 ml, de vidro transparente do tipo I, com tampa de borracha butílica laminada com um filme de fluororesina.

Cada embalagem contém um frasco para injectáveis.

6.6 Instruções de utilização e manipulação

Preparação para administração

Deve utilizar-se uma técnica asséptica adequada. Cada frasco para injectáveis com Herceptin deve ser reconstituído com 7,2 ml de água para injectáveis estéril (não é fornecida). Deverá ser evitada a utilização de outros solventes para a reconstituição. Obter-se-á uma solução de 7,4 ml para utilização única contendo aproximadamente 21 mg/ml de trastuzumab com um pH de, aproximadamente, 6,0. Uma sobrecarga de volume de 4% garante que se possa retirar de cada frasco para injectáveis a dose de 150 mg.

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

Instruções para a reconstituição:

- 1) utilizando uma seringa estéril, injectar lentamente 7,2 ml de água para injectáveis estéril no frasco para injectáveis que contém Herceptin liofilizado, dirigindo o jacto para o liofilizado.
- 2) rodar suavemente o frasco para injectáveis para promover a reconstituição. NÃO AGITE!

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

Determine o volume de solução necessário com base numa dose de carga de 4 mg de trastuzumab/kg de peso corporal ou uma dose semanal subsequente de 2 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

Volume (ml) = Peso corporal (kg) x dose (4 mg/kg dose de carga ou 2 mg/kg dose de manutenção)

21 (mg/ml, concentração da solução reconstituída)

Deve retirar a quantidade adequada de solução do frasco para injectáveis e adicioná-la a um saco de perfusão contendo 250 ml de cloreto de sódio a 0,9%. Não utilize soluções com glucose (ver 6.2 Incompatibilidades). O saco deve ser invertido suavemente para misturar a solução, de forma a evitar a formação de espuma. Os medicamentos que se destinam à administração parentérica devem ser inspeccionados visualmente quanto à presença de partículas sólidas ou de coloração antes da administração. A perfusão deve ser administrada imediatamente após a sua preparação. Se a diluição for realizada em assépsia, a solução pode ser conservada durante 24 horas (não guardar acima de 30°C).

Não se observou incompatibilidade entre Herceptin e os sacos de cloreto de polivinil nem de polietileno.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration Limited, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 3AY, Reino Unido.

8. NÚMERO(S) NO REGISTO COMUNITÁRIO DE MEDICAMENTOS

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

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

ANEXO II

- A. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO
RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO
NO MERCADO**

A. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Hoffmann-LaRoche AG,
Emil-Barell-Str. 1,
D-79639 Grenzach-Wyhlen,
Alemanha

Autorização de fabrico emitida em 16 de Agosto de 1996 por *Regierungspräsidium Tübingen*, Alemanha.

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento de receita médica restrita (ver anexo I: resumo das características do medicamento, 4.2.).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR OU, CASO ESTA NÃO EXISTA, NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Cartonagem

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Herceptin 150 mg
pó para concentrado para solução para perfusão

Trastuzumab

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

cloridrato de L-histidina, L-histidina, polissorbato 20, α,α -trialose di-hidratada

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco para injectáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO, SE NECESSÁRIO

Para administração por via intravenosa após reconstituição e diluição

Para obter informação sobre as instruções e manipulação leia o folheto informativo

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Guardar a 2°C – 8°C (no frigorífico)

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

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

Roche Registration Limited, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 3AY, Reino Unido

12. NÚMERO(S) NO REGISTO COMUNITÁRIO DE MEDICAMENTOS

EU/0/00/000/000

13. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO GERAL RELATIVA AO FORNECIMENTO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo do frasco para injectáveis

Frasco para injectáveis com Herceptin:

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO E, SE NECESSÁRIO, VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Herceptin 150 mg
pó para perfusão

Trastuzumab

Para administração por via intravenosa.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO

Leia atentamente este folheto antes de utilizar o medicamento

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso tenha dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Herceptin e para que é utilizado
2. Antes de usar Herceptin
3. Como utilizar Herceptin
4. Efeitos secundários possíveis
5. Conservação de Herceptin

Denominação do medicamento

Herceptin 150 mg

Pó para concentrado para solução para perfusão
trastuzumab

[Descrição completa da(s) substância(s) activa(s) e do(s) excipiente(s)]

- A substância activa de Herceptin é o trastuzumab. Cada frasco para injectáveis contém 150 mg de trastuzumab.
- As substâncias adicionais (excipientes) são cloridrato de L-histidina, L-histidina, α,α -trialose di-hidratada, polissorbato 20.

[Nome e endereço do titular da autorização de introdução no mercado e do titular da autorização de fabrico responsável pela libertação do lote, se diferente]

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Roche Registration Limited, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 3AY, Reino Unido

Fabricante responsável pela importação e libertação do lote:

Hoffmann-La Roche AG, Emil-Barell-Str. 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Alemanha

1. O QUE É HERCEPTIN E PARA QUE É UTILIZADO

[Forma farmacêutica e conteúdo; grupo farmacoterapêutico]

Herceptin é utilizado em doentes com neoplasia metastizada da mama, cujos tumores apresentam uma sobre-expressão da proteína do receptor 2 do factor de crescimento epidérmico humano, o HER2. Trata-se de uma proteína que pode ser encontrada em grande quantidade na superfície de determinadas células neoplásicas e que estimula o seu crescimento. Herceptin contém a substância activa trastuzumab, um anticorpo monoclonal humanizado. Os anticorpos monoclonais são proteínas que reconhecem especificamente, e se ligam, a outras proteínas específicas do organismo denominadas antigénios. O trastuzumab liga-se selectivamente ao antigénio HER2 existente à superfície das células da neoplasia metastizada da mama, que sobre-expressam o HER2. Esta actividade inibe o crescimento dessas células.

Cada embalagem de Herceptin contém um frasco para injectáveis. Este frasco para injectáveis contém um pó para concentrado para solução para perfusão, liofilizado, branco a amarelo pálido. O pó liofilizado deve ser reconstituído e diluído antes de ser utilizado.

[Indicações terapêuticas]

Herceptin é prescrito pelo médico para o tratamento de doentes com neoplasia metastizada da mama, cujos tumores sobre-expressam o HER2. Herceptin é utilizado como fármaco único em situações em que outros tratamentos não foram bem sucedidos. Herceptin é também utilizado, em associação com quimioterapia com paclitaxel como tratamento de primeira escolha na neoplasia metastizada da mama.

2. ANTES DE UTILIZAR HERCEPTIN

[Enumeração das informações necessárias antes da tomada do medicamento]

[Contra-indicações]

Não utilize Herceptin:

- se tem alergia ao trastuzumab, a proteínas murinas ou a algum dos outros ingredientes;
- se tem problemas respiratórios graves em repouso, devido à neoplasia, ou se precisar de tratamento com oxigénio.

[Precauções de utilização adequadas; advertências especiais]

Tome especial cuidado com o Herceptin:

Embora não aconteça com frequência, se for tratado com Herceptin, podem ocorrer-lhe reacções graves do tipo alérgico, tais como febre, calafrios, sintomas semelhantes à gripe, inchaço da face ou dos lábios, erupção cutânea, dificuldades respiratórias, sibilos, distúrbios do ritmo cardíaco e diminuição da pressão arterial. Estes efeitos ocorrem essencialmente com a primeira perfusão e nas primeiras horas que se seguem ao início da perfusão. Assim, será observado por um profissional de saúde durante a administração da perfusão, durante pelo menos seis horas após o início da primeira perfusão e nas duas horas após o início das perfusões seguintes. Se desenvolver uma reacção, o seu médico irá tratá-lo adequadamente e poderá interromper ou parar a perfusão. Muito raramente, os doentes que já apresentavam dificuldades respiratórias antes do tratamento podem morrer ao receberem a perfusão de Herceptin. Muito raramente, estes acontecimentos adversos podem ocorrer mais do que seis horas após a perfusão. Em determinadas circunstâncias, depois de apresentar uma melhoria inicial, alguns sintomas podem mais tarde agravar-se. Se isto suceder, contacte o seu médico imediatamente.

O médico irá acompanhar de perto o tratamento com Herceptin. O tratamento com Herceptin pode provocar anomalias na função cardíaca. Assim, a função cardíaca deve ser controlada antes e durante o tratamento com Herceptin. Se surgirem anomalias cardíacas, o seu médico poderá suspender a terapêutica com Herceptin.

Utilização em crianças e adolescentes

Actualmente, não existe informação suficiente que permita recomendar a utilização de Herceptin em crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos.

[Interações com alimentos ou bebidas]

[Utilização durante a gravidez e o aleitamento]

Gravidez

Antes de iniciar o tratamento deverá informar o médico se está grávida, se pensa que pode estar grávida ou se pretende engravidar. O seu médico irá discutir consigo os riscos e benefícios de tomar Herceptin durante a gravidez.

Aleitamento

Não amamente o seu bebé durante o tratamento com Herceptin nem durante 6 meses após a última dose de Herceptin.

[Efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas]

Condução de veículos e utilização de máquinas:

Não se sabe se Herceptin tem efeitos sobre a capacidade de conduzir um veículo ou utilizar máquinas mas, se apresentar sintomas, como calafrios e febre, que estão relacionados com a perfusão de Herceptin (ver 4. Efeitos Secundários Possíveis) não deverá conduzir nem utilizar máquinas até que estes sintomas desapareçam.

[Interação com outros medicamentos]

Tomar Herceptin com outros medicamentos:

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou se tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos sem receita médica.

3. COMO UTILIZAR HERCEPTIN

[Instruções para uma utilização adequada]

Dose e frequência de administração

[Posologia]

O médico prescrever-lhe-á a dose e regime de tratamento adequado ao **seu** caso. A dose de Herceptin depende do seu peso. Consoante a sua resposta ao medicamento, o médico discutirá consigo qual o número de perfusões de Herceptin que poderá receber.

Será tratado com Herceptin uma vez por semana.

Modo e via de administração

[Modo e/ou via(s) de administração]

Herceptin é administrado sob a forma de uma perfusão intravenosa por um profissional de saúde. A primeira dose é administrada durante 90 minutos. As doses seguintes poderão ser administradas durante 30 minutos. Ao ser tratado com Herceptin, será vigiado durante pelo menos seis horas após o início da primeira perfusão e durante duas horas após o início das perfusões seguintes.

[Frequência da administração]

[Duração do tratamento]

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

[Descrição dos efeitos secundários]

Como todos os medicamentos, Herceptin pode ter efeitos secundários. Alguns desse efeitos secundários podem ser graves e podem levar à hospitalização.

Ao ser tratado com Herceptin, podem ocorrer reacções como calafrios, febre e outros sintomas do tipo gripal. Estes efeitos ocorrem principalmente com a primeira perfusão e são temporários. Outros sintomas relacionados com a perfusão são: sensação de enjoo (náuseas), vômitos, dor, aumento do tónus muscular (rigidez), dor de cabeça, tonturas, dificuldades respiratórias graves, falta de ar (dispneia), sibilos (“gatos”), diminuição da pressão arterial

(hipotensão), erupção cutânea (exantema) e sensação de cansaço (astenia). Estes sintomas podem ser graves e alguns doentes morreram (ver 2. Antes de utilizar Herceptin em “Tome especial cuidado com Herceptin”). Será acompanhado por um profissional de saúde durante a perfusão e pelo menos 6 horas após o início da primeira perfusão e nas duas horas após o início das perfusões seguintes. Se desenvolver estas reacções, o seu médico pode interromper temporariamente a perfusão e tratá-lo adequadamente. Após melhoria dos sintomas, o médico decidirá se a perfusão deverá ser retomada. Em determinadas circunstâncias, depois de apresentar uma melhoria inicial, alguns sintomas podem agravar-se posteriormente. Se isto suceder, contacte o seu médico imediatamente.

Outros efeitos secundários que podem ocorrer durante o tratamento com Herceptin são sinais e sintomas de doença cardíaca, tais como dificuldades respiratórias (também durante a noite), intensificação da tosse, retenção de líquidos nas pernas e braços (edema periférico), inflamação da membrana que reveste o coração (pericardite), perturbação do ritmo do coração e possível enfraquecimento da função muscular do coração.

Outros efeitos secundários muito comuns do Herceptin, que ocorrem em mais de 10 em 100 doentes são: diarreia, fraqueza, erupções cutâneas, dor torácica, dor abdominal, dor articular e dor muscular.

Outros efeitos secundários comuns do Herceptin, que ocorrem em menos de 10 em 100 doentes são:

reacções alérgicas, alterações na contagem das células sanguíneas (anemia, trombocitopenia e leucopenia), obstipação, azia (dispepsia), infecções, retenção de líquido (edema), inflamação da mama, inflamação do pâncreas, alterações do fígado e/ou rim, tónus/tensão muscular excessivos (hipertonia), tremor, dormência ou formigueiro nos dedos das mãos e pés (parestesia e neuropatia), alteração das unhas, queda de cabelo, incapacidade de conciliar o sono (insónia), sonolência, sangramento do nariz, acne, comichão (prurido), secura da boca e da pele, produção anómala de lágrima, sudação, sensação de fraqueza e má disposição (fadiga e mal-estar), ansiedade, depressão, pensamento anómalo, anorexia, perda de peso, alteração do paladar, asma, alterações nos pulmões, retenção de líquido nos pulmões ou no peito (edema pulmonar, derrame pleural), dor nas costas, dor no pescoço, dor óssea, câibras nas pernas, hemorróidas, inchaço da face e lábios, nódoas negras e artrite.

Caso esteja preocupado com este ou com qualquer outro efeito inesperado fale com o seu médico. Caso detecte efeitos secundários não mencionados neste folheto informativo, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. CONSERVAÇÃO DE HERCEPTIN

[Condições de conservação e prazo de validade]

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Guardar a 2°C - 8°C, no frigorífico.

Não utilize este medicamento após expirar o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injectáveis (VAL).

[Se for caso disso, advertência em relação a sinais visíveis de deterioração]

Este folheto foi revisto pela última vez em {data}.

Outras informações

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local da Roche Registration Limited.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Rue Dantestraat 75
B-1070 Bruxelles-Brussel
Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

Zie België /voir Belgique /siehe Belgien

Danmark

Roche a/s
Industriholmen 59
DK-2650 Hvidovre
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.
Postbus 42
NL-3640 AA Mijdrecht
Tel: +31 (0) 297 232000

Deutschland

Hoffmann-La Roche AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Tel: +49 (0) 7624 140

Österreich

Roche Austria GmbH
Engelhorngasse 3
A-1211 Wien
Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Αλαμάνας 4 & Δελφών
GR-151 25 Μαρούσι, Αττική
Τηλ: +30 (0) 1 61 66 100

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Estrada Nacional 249-1
P-2720-413 Amadora
Tel: +351 21 425 70 00

España

Productos Roche S.A.
c/ Josefa Valcárcel, nº 42
E-28027 Madrid
Tel: +34 - 91 324 81 00

Suomi/Finland

Roche Oy
Sinimäentie 10 A
FIN-02630 Espoo/Esbo
Puh/Tfn: +358 (0) 9 525 331

France

Produits Roche
52, boulevard du Parc
F-92521 Neuilly-sur-Seine Cedex
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

Sverige

Roche AB
Box 47327
S-100 74 Stockholm
Tfn: +46 (0) 8 726 1200

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
3 Richview
IRL - Clonskeagh, Dublin 14
Tel: +353 (0) 1 283 7977

United Kingdom

Roche Products Ltd.
40 Broadwater Road
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 3AY - UK
Tel: +44 (0) 1707 366000

Italia

Roche S.p.A.
Via G.B. Stucchi 110
I-20052 Monza
Tel: +39 - 039 2471

Instruções para os profissionais de saúde

Mantenha sempre este medicamento na embalagem original fechada a uma temperatura de 2 - 8 °C, no frigorífico. Um frasco para injectáveis com Herceptin reconstituído com água para injectáveis (não é fornecida) é estável durante 48 horas a 2 - 8 °C após reconstituição e não deve ser congelado.

Deve utilizar-se uma técnica asséptica adequada. Cada frasco para injectáveis com Herceptin deve ser reconstituído com 7,2 ml de água para injectáveis estéril (não é fornecida). Deve ser evitada a utilização de outros solventes para a reconstituição. Obter-se-á uma solução de 7,4 ml para utilização única contendo aproximadamente 21 mg/ml de trastuzumab com um pH de, aproximadamente, 6,0. Uma sobrecarga de volume de 4% garante que se possa retirar de cada frasco para injectáveis a dose de 150 mg.

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

Instruções para a reconstituição:

- 1) utilizando uma seringa estéril, injectar lentamente 7,2 ml de água para injectáveis estéril no frasco para injectáveis que contém Herceptin liofilizado, dirigindo o jacto para o liofilizado.
- 2) rodar suavemente o frasco para injectáveis para promover a reconstituição. **NÃO AGITE!**

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

Determine o volume de solução necessário com base numa dose de carga de 4 mg de trastuzumab/kg de peso corporal ou uma dose semanal subsequente de 2 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

Volume (ml) = Peso corporal (kg) x dose (4 mg/kg dose de carga ou 2 mg/kg dose de manutenção)

21 (mg/ml, concentração da solução reconstituída)

Deve retirar a quantidade adequada de solução do frasco para injectáveis e adicioná-la a um saco de perfusão contendo 250 ml de cloreto de sódio a 0,9%. Não utilize soluções com glucose. O saco deve ser invertido suavemente para misturar a solução, de forma a evitar a formação de espuma. Os medicamentos que se destinam à administração parentérica devem ser inspeccionados visualmente quanto à presença de partículas sólidas ou de coloração antes da administração. A perfusão deve ser administrada imediatamente após a sua preparação. Se a diluição for realizada em assépsia, a solução pode ser conservada durante 24 horas (não guardar acima de 30°C).