

Kadcyla[®]

(trastuzumabe entansina)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Pó liofilizado para solução injetável

100 mg / 160 mg

Agente antineoplásico: conjugado de anticorpo-medicamento**APRESENTAÇÕES**

Kadcyla[®] 100 mg e 160 mg. Pó liofilizado para solução injetável. Cada embalagem contém um frasco-ampola de uso único com 100 mg ou 160 mg de pó liofilizado de trastuzumabe entansina para solução injetável para infusão via intravenosa após reconstituição e diluição.

INFUSÃO VIA INTRAVENOSA**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO****Kadcyla**[®] 100 mg

Princípio ativo: cada frasco-ampola de uso único contém 100 mg de pó liofilizado de trastuzumabe entansina para solução injetável, destinado a veicular 5 mL (20 mg/mL).

Kadcyla[®] 160 mg

Princípio ativo: cada frasco-ampola de uso único contém 160 mg de pó liofilizado de trastuzumabe entansina para solução injetável, destinado a veicular 8 mL (20 mg/mL).

Excipientes: sacarose, ácido succínico, hidróxido de sódio e polissorbato 20.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

As informações disponíveis nessa bula aplicam-se exclusivamente a **Kadcyla**[®].

1. INDICAÇÕES**Câncer de mama metastático**

Kadcyla[®] é indicado em monoterapia para tratamento de pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado não ressecável, que tenham recebido tratamento prévio com trastuzumabe e um taxano.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Câncer de mama metastático**

Um estudo clínico fase III, randomizado, multicêntrico, internacional, aberto (TDM4370g/BO21977) foi conduzido com pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado não ressecável que receberam terapia prévia à base de taxano e trastuzumabe, incluindo pacientes que receberam terapia prévia com trastuzumabe e um taxano como adjuvantes e que apresentaram recidiva dentro de seis meses após completarem a terapia adjuvante. Antes da inclusão, era necessário que amostras de tumor de mama fossem confirmadas como doença HER2-positivo, definida pelo escore de 3+ por IHQ (imuno-histoquímica) ou amplificação genética por ISH (hibridização *in situ*). Características basais dos pacientes e do tumor foram bem equilibradas entre os grupos de tratamento. Para pacientes randomizados para **Kadcyla**[®], a idade mediana foi de 53 anos, a maioria dos pacientes era mulheres (99,8%), a maioria era branca (72%) e 57% apresentavam doença positiva para receptor de estrógeno e/ou progesterona. O estudo comparou a segurança e a eficácia de **Kadcyla**[®] com a de lapatinibe mais capecitabina. No total, 991 pacientes foram randomizados para **Kadcyla**[®] ou lapatinibe mais capecitabina como vemos a seguir:¹

- Braço **Kadcyla**[®]: 3,6 mg/kg via intravenosa (IV), em 30 a 90 minutos no Dia 1, de um ciclo de 21 dias,
- Braço controle (lapatinibe mais capecitabina): lapatinibe 1250 mg/dia via oral, uma vez por dia, de um ciclo de 21 dias, mais capecitabina 1000 mg/m² via oral, duas vezes por dia, nos Dias 1 a 14 de um ciclo de 21 dias.

Os desfechos coprimários de eficácia do estudo foram sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada por um comitê de revisão independente (CRI) e sobrevida global (SG) e percentagens de sobrevida de referência (1 ano e 2 anos).¹

O tempo até progressão dos sintomas, definido por uma redução de 5 pontos no escore derivado do índice de evolução dos estudos – subescala mama (TOI-B) do questionário de Avaliação Funcional de Terapia de Câncer de Mama – Qualidade de Vida (FACT-B QoL) também foi avaliado durante o estudo clínico. Uma alteração de 5 pontos em TOI-B é considerada clinicamente significativa.¹

Tabela 1 Resumo de eficácia do estudo TDM4370g/BO21977 (EMILIA)^{1,2}

| | lapatinibe + capecitabina N = 496 | trastuzumabe entansina N = 495 |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| Desfechos primários | | |
| SLP avaliada pelo CRI | | |
| Número (%) de pacientes com evento | 304 (61,3%) | 265 (53,5%) |
| Duração mediana de SLP (meses) | 6,4 | 9,6 |
| <i>Hazard ratio</i> (estratificado*) | 0,650 | |
| IC 95% para <i>hazard ratio</i> | (0,549, 0,771) | |
| Valor de p (teste <i>log-rank</i> , estratificado*) | < 0,0001 | |
| Sobrevida global (SG)** | | |
| Número (%) de pacientes que foram a óbito | 182 (36,7%) | 149 (30,1%) |
| Duração mediana de sobrevida (meses) | 25,1 | 30,9 |
| <i>Hazard ratio</i> (estratificado*) | 0,682 | |
| IC 95% para <i>hazard ratio</i> | (0,548, 0,849) | |
| Valor de p (teste <i>log-rank</i> *) | 0,0006 | |
| Taxa de sobrevida em 1 ano (IC 95%) | 78,4% (74,62, 82,26) | 85,2% (81,99, 88,49) |
| Taxa de sobrevida em 2 anos (IC 95%) | 51,8% (45,92, 57,73) | 64,7% (59,31, 70,19) |
| Desfechos-chave secundários | | |
| SLP avaliada pelo investigador | | |
| Número (%) de pacientes com evento | 335 (67,5%) | 287 (58,0%) |
| Duração mediana de SLP (meses) | 5,8 | 9,4 |
| HR (IC 95%) | 0,658 (0,560, 0,774) | |
| Valor de p (teste <i>log-rank</i> *) | < 0,0001 | |
| Taxa de resposta objetiva | | |
| Pacientes com doença mensurável | 389 | 397 |
| Número de pacientes com TRO (%) | 120 (30,8%) | 173 (43,6%) |
| Diff, (IC 95%) | 12,7% (6,0%, 19,4%) | |
| Valor de p (teste qui-quadrado Mantel-Haenszel*) | 0,0002 | |
| Duração da resposta objetiva (meses) | | |
| Número de pacientes com TRO | 120 | 173 |
| IC 95% da mediana | 6,5 (5,45, 7,16) | 12,6 (8,38, 20,76) |
| Tempo até a progressão do sintoma | | |
| Número de pacientes passíveis de avaliação | 445 | 450 |
| Número (%) de pacientes com evento | 257 (57,8%) | 246 (54,7%) |
| Tempo mediano até o evento (meses) | 4,6 | 7,1 |
| HR, IC 95% | 0,796 (0,667, 0,951) | |
| Valor de p (teste <i>log-rank</i> *) | 0,0121 | |

SLP = sobrevida livre de progressão; TRO = taxa de resposta objetiva

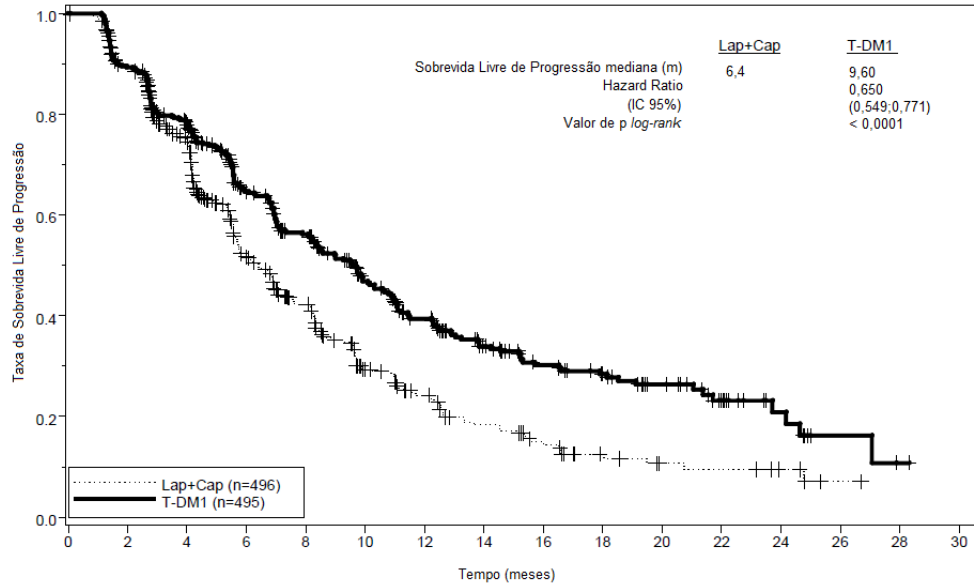
*Estratificado por região do mundo (Estados Unidos, Europa Ocidental, outra), número de esquemas quimioterápicos prévios para doença localmente avançada ou metastática (0-1 vs. > 1) e doença visceral vs. não visceral.

**A primeira análise interina de sobrevida global (SG) foi realizada durante a análise primária de SLP. Efeito terapêutico foi observado, mas o limite de eficácia pré-especificado ainda não havia sido ultrapassado. A segunda análise interina para SG foi conduzida quando 331 eventos de SG foram observados. Os resultados são apresentados nessa tabela.²

O benefício do tratamento observado no subgrupo de pacientes que não haviam recebido, anteriormente, nenhuma terapia antineoplásica sistêmica no contexto metastático (n = 118), com *hazard ratio* para SLP de 0,51 (IC 95%: 0,30, 0,85) e para SG 0,61 (IC 95%: 0,32, 1,16). A mediana de SLP foi de 10,8 meses e de SG ainda não foi atingida para o

grupo **Kadcyla**[®], quando comparadas com os 5,7 e 27,9 meses, respectivamente, para o grupo lapatinibe e capecitabina.^{1,2}

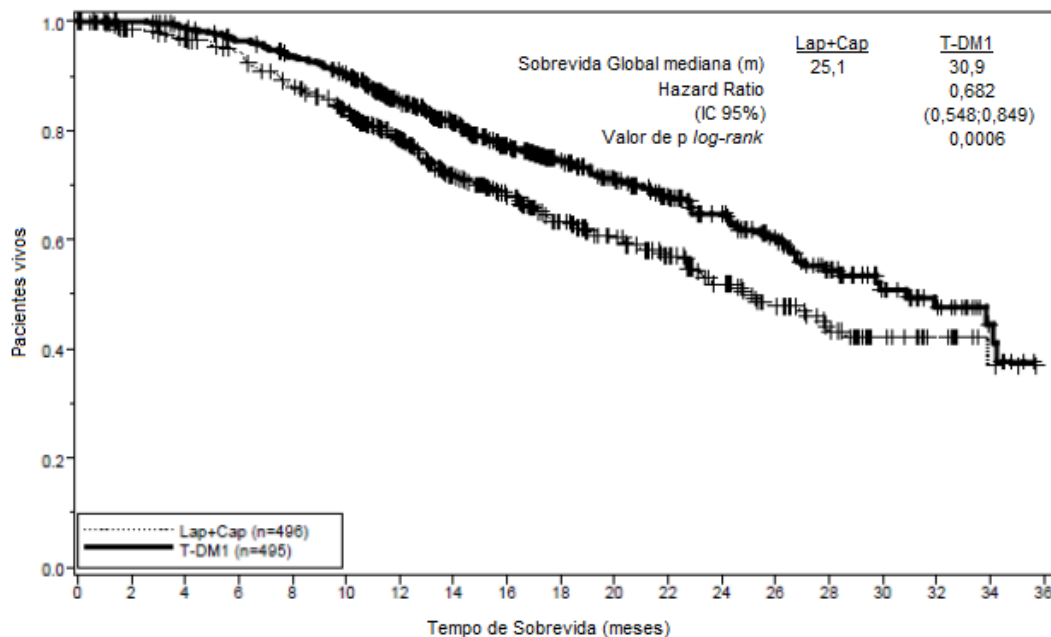
Figura 1 Curva de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão avaliada pelo CRI



| Número sob risco | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | 30 |
|------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Lap+Cap | 496 | 404 | 310 | 176 | 129 | 73 | 53 | 35 | 25 | 14 | 9 | 8 | 5 | 1 | 0 | 0 |
| T-DM1 | 495 | 419 | 341 | 236 | 183 | 130 | 101 | 72 | 54 | 44 | 30 | 18 | 9 | 3 | 1 | 0 |

T-DM1: trastuzumabe entansina. Lap: lapatinibe. Cap: capecitabina. CRI: Comitê de Revisão Independente.
 Hazard Ratio é estimado com base em um modelo de Cox estratificado; valor de p estimado com base em teste *log-rank* estratificado.

Figura 2 Curva de Kaplan-Meier de sobrevida global



| Número sob risco | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | 30 | 32 | 34 | 36 |
|------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|
| Lap+Cap | 496 | 471 | 453 | 435 | 403 | 368 | 297 | 240 | 204 | 159 | 133 | 110 | 86 | 63 | 45 | 27 | 17 | 7 | 4 |
| T-DM1 | 495 | 485 | 474 | 457 | 439 | 418 | 349 | 293 | 242 | 197 | 164 | 136 | 111 | 86 | 62 | 38 | 28 | 13 | 5 |

T-DM1: trastuzumabe entansina; Lap: lapatinibe; Cap: capecitabina.
 Hazard Ratio é estimado com base em um modelo de Cox estratificado; valor de p estimado com base em teste *log-rank* estratificado.

Um estudo randomizado, multicêntrico, aberto, fase II (TDM4450g/BO21976) avaliou os efeitos de **Kadcyla**[®] versus trastuzumabe mais docetaxel em pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático que não receberam quimioterapia prévia para doença metastática. Os pacientes foram randomizados para receber **Kadcyla**[®] 3,6 mg/kg IV a cada 3 semanas (n = 67) ou trastuzumabe 8 mg/kg IV em dose de ataque seguida por 6 mg/kg IV a cada 3 semanas mais docetaxel 75-100 mg/m² IV a cada 3 semanas (n = 70).³

O desfecho primário foi SLP avaliada pelo investigador. A SLP mediana foi de 9,2 meses no braço trastuzumabe mais docetaxel e 14,2 meses no braço **Kadcyla**[®] (*hazard ratio*, 0,59; p = 0,035), com acompanhamento mediano de, aproximadamente, 14 meses nos dois braços. A TRO (taxa de resposta objetiva) foi de 58,0%, com trastuzumabe mais docetaxel e 64,2% com **Kadcyla**[®]. A duração mediana de resposta no braço controle foi de 9,5 meses e ainda não foi atingida com **Kadcyla**[®].³

A queda dos escores FACT-B TOI foi menor no braço com **Kadcyla**[®] em comparação com o braço controle (tempo mediano até a progressão dos sintomas foi de 7,5 meses no braço com **Kadcyla**[®] e 3,5 meses no braço controle; *hazard ratio*, 0,58; p = 0,022).³

Um estudo fase II, aberto, de braço único (TDM4374g) avaliou os efeitos de **Kadcyla**[®] em pacientes com câncer de mama HER2-positivo localmente avançado não ressecável ou metastático. Todos os pacientes foram previamente tratados com terapias específicas para HER2 (trastuzumabe ou lapatinibe) e quimioterapia (antraciclina, taxano ou capecitabina) no contexto neoadjuvante, adjuvante, localmente avançado ou metastático. O número mediano de agentes antineoplásicos que os pacientes tinham recebido em qualquer contexto foi de 8,5 (intervalo de 5 a 19) e no contexto metastático foi de 7,0 (intervalo de 3 a 17), incluindo todos os agentes destinados ao tratamento do câncer de mama.⁴

Os pacientes (n = 110) receberam 3,6 mg/kg de **Kadcyla**[®] via intravenosa a cada 3 semanas até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.⁴

As análises-chave de eficácia foram TRO baseada na revisão radiológica independente e duração de resposta objetiva. A TRO foi de 32,7% (IC 95%: 24,1, 42,1), n = 36 respondedores, de acordo com revisão do CRI e do investigador. A duração mediana de resposta de acordo com o CRI ainda não foi atingida (IC 95%, 4,6 meses até não estimável).⁴

Imunogenicidade¹

Assim como em todas as proteínas para fins terapêuticos, existe o potencial para uma resposta imune ao trastuzumabe entansina. Dos 836 pacientes de seis estudos clínicos testados em diversos momentos para a resposta de anticorpos antiterapêuticos (ATAs) para **Kadcyla**[®], 44 pacientes (5,3%) apresentaram teste positivo para anticorpos anti-**Kadcyla**[®] em um ou mais momentos após a infusão, sendo que 28 desses tiveram amostras de referência negativas. A significância clínica de anticorpos contra o trastuzumabe entansina é ainda desconhecida.

Os resultados dos ensaios de imunogenicidade são altamente dependentes de diversos fatores, incluindo a sensibilidade, especificidade e metodologia dos ensaios, o manuseio das amostras, o tempo de coleta das amostras, o uso concomitante de medicamentos e a doença subjacente. Por essas razões, a comparação da incidência de anticorpos contra **Kadcyla**[®] com a de anticorpos contra outros produtos pode ser equivocada.

Referências bibliográficas

¹ Relatório de Estudo Clínico – TDM4370g/BO21977: Um Estudo Fase III, Randomizado, Aberto, Multicêntrico sobre Eficácia e Segurança de Trastuzumabe-MCC-DM1 vs. Capecitabina + Lapatinibe em Pacientes com Câncer de Mama HER2-Positivo Localmente Avançado ou Metastático que Tinham Recebido Terapia Prévia à Base de Trastuzumabe. Relatório de Pesquisa CSR TDM4370g/BO201977, agosto 2012. (CDS v1.0).

² Verma S., Miles D., Gianni L., Krop I. E., Welslau M., Baselga J., Pegram M., Oh D.Y., Diéras V., Guardino, E., Fang L., Lu M. W., Olsen S., and Blackwell K.. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, v.367, n.19, p.1783 – 1791, 2012.

³ Relatório de Estudo Clínico – TDM4450g: Um Estudo Fase II, Randomizado, Multicêntrico sobre Eficácia e Segurança de Trastuzumabe-MCC-DM1 vs. Trastuzumabe (Herceptin[®]) e Docetaxel (Taxotere[®]) em Pacientes com Câncer de Mama Metastático HER2-Positivo que Não Tinham Recebido Quimioterapia Prévia para Doença Metastática. Relatório de Pesquisa CSR TDM4450g/BO21976, julho 2012. (CDS v1.0).

⁴ Relatório de Estudo Clínico – TDM4374g: Um Estudo Fase II, Braço Único, Aberto de Trastuzumabe-MCC-DM1 Administrado por Via Intravenosa em Pacientes com Câncer de Mama Metastático HER2-Positivo. Relatório de Pesquisa CSR TDM4374g, 20 maio 2010 (CDS v1.0).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Kadcyla[®], trastuzumabe entansina, é um conjugado de anticorpo-medicamento que tem HER2 como alvo e contém a IgG1 anti-HER2 humanizada, trastuzumabe, ligada de forma covalente com a droga inibitória de microtúbulo DM1 (um derivado de maitansina) por meio do ligante tioéster estável MCC (4-[N-maleimidometil] ciclohexano-1-carboxilato). Entansina diz respeito ao complexo MCC-DM1. Em média, 3,5 moléculas de DM1 são conjugadas a cada molécula de trastuzumabe.

A conjugação de DM1 a trastuzumabe confere seletividade do agente citotóxico para células tumorais que superexpressam HER2, aumentando assim a veiculação intracelular de DM1 diretamente às células malignas. Com a ligação ao HER2, trastuzumabe entansina sofre internalização mediada por receptor e subsequente degradação lisossomal, resultando na liberação de catabólitos citotóxicos contendo DM1 (principalmente lisina-MCC-DM1).

Kadcyla[®] tem os mecanismos de ação de trastuzumabe e DM1.

- Trastuzumabe entansina, como o trastuzumabe, liga-se ao subdomínio IV do domínio extracelular HER2 (DEC), bem como a receptores Fcγ e complemento C1q. Além disso, **Kadcyla**[®], como trastuzumabe, inibe a dispersão do DEC de HER2, inibe a sinalização por meio da via da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3-K) e faz a mediação de citotoxicidade celular por meio de anticorpos (ADCC) em células de câncer de mama humano que superexpressam HER2.
- DM1, o componente citotóxico de **Kadcyla**[®], liga-se à tubulina. Pela inibição da polimerização da tubulina, tanto DM1 quanto **Kadcyla**[®] fazem com que as células parem na fase G2/M do ciclo celular, finalmente levando à apoptose da célula. Os resultados de ensaios de citotoxicidade *in vitro* mostram que DM1 é de 20 a 200 vezes mais potente que os taxanos e alcaloides da vinca.
- O ligante MCC é projetado para limitar a liberação sistêmica e aumentar e direcionar a veiculação de DM1, como demonstrado pela detecção de níveis muito baixos de DM1 livre no plasma.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Kadcyla[®] é administrado por via intravenosa. Não foram feitos estudos com outras vias de administração.

Distribuição

Kadcyla[®], quando administrado por via intravenosa a cada 3 semanas, apresentou farmacocinética linear entre doses, variando de 2,4 a 4,8 mg/kg. Pacientes que receberam doses menores ou iguais a 1,2 mg/kg apresentaram uma depuração plasmática mais rápida.

Pacientes no estudo TDM4370g/BO21977 que receberam 3,6 mg/kg de **Kadcyla**[®] via intravenosa a cada 3 semanas apresentaram concentração sérica máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de trastuzumabe entansina de 83,4 (\pm 16,5) μ g/mL. Com base em análise de farmacocinética populacional, depois da administração intravenosa, o volume central de distribuição de trastuzumabe entansina foi de 3,13 L e se aproximou do volume plasmático.

Metabolismo

Espera-se que trastuzumabe entansina sofra catabolismo por meio de proteólise em lisossomos celulares, sem nenhum envolvimento significativo de isoenzimas do citocromo P450. Catabólitos, incluindo Lys-MCC-DM1, MCC-DM1 e DM1, são detectados em baixos níveis em plasma humano. No Estudo TDM4370g/BO21977, a média dos níveis máximos de DM1 no Ciclo 1, depois da administração de **Kadcyla**[®], foi constantemente baixa e foi em média 4,61 \pm 1,61 ng/mL.

Estudos de metabolismo *in vitro* em microsomos hepáticos humanos sugerem que DM1, um componente de trastuzumabe entansina, seja metabolizado principalmente por CYP3A4 e, em menor extensão, por CYP3A5.

Eliminação

Com base na análise farmacocinética (PK) populacional, depois da administração intravenosa de **Kadcyla**[®] em pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático, a eliminação de **Kadcyla**[®] foi de 0,68 L/dia e a meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) foi de, aproximadamente, 4 dias. Nenhum acúmulo de **Kadcyla**[®] foi observado depois de administração repetida de infusão intravenosa a cada 3 semanas.

Com base em análise de PK populacional (n = 671), peso corpóreo, albumina, soma de maior diâmetro de lesões-alvo por Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST), domínio extracelular de dispersão HER2 (DEC), concentrações basais de trastuzumabe e AST foram identificados como covariáveis estatisticamente significativas para parâmetros farmacocinéticos de trastuzumabe entansina. No entanto, a magnitude do efeito dessas covariáveis sobre exposição a trastuzumabe entansina sugere que, com exceção do peso corpóreo, é improvável que essas covariáveis tenham algum efeito clinicamente significativo sobre a exposição a **Kadcyla**[®]. Portanto, o peso corpóreo, baseado na dose de 3,6 mg/kg a cada 3 semanas sem a correção para as outras covariáveis, é considerado apropriado. Em estudos não clínicos, catabólitos de trastuzumabe entansina, incluindo DM1, Lys-MCC-DM1 e MCC-DM1, são principalmente excretados na bile com eliminação mínima na urina.

Farmacocinética em populações especiais

A análise farmacocinética populacional de **Kadcyla**[®] mostrou que a etnia não parece influenciar a farmacocinética de **Kadcyla**[®]. Como a maioria dos pacientes nos estudos clínicos de **Kadcyla**[®] era mulheres, o efeito do sexo sobre a farmacocinética de **Kadcyla**[®] não foi avaliado formalmente.

Uso em idosos

A análise farmacocinética populacional de **Kadcyla**[®] mostrou que a idade não afetou a farmacocinética de **Kadcyla**[®]. Nenhuma diferença significativa foi observada na farmacocinética de **Kadcyla**[®] entre pacientes < 65 anos (n = 577), pacientes entre 65 e 75 anos (n = 78) e pacientes > 75 anos (n = 16).

Insuficiência renal

A análise farmacocinética populacional de **Kadcyla**[®] mostrou que a depuração plasmática de creatinina não afeta a farmacocinética de **Kadcyla**[®]. A farmacocinética de **Kadcyla**[®] em pacientes com insuficiência renal leve [depuração plasmática de creatinina (CLCr) 60 – 89 mL/min, n = 254] ou moderada (CLCr 30 a 59 mL/min, n = 53) foi similar à de pacientes com função renal normal (CLCr \geq 90 mL/min, n = 361). Dados farmacocinéticos em pacientes com insuficiência renal grave (CLCr 15 a 29 mL/min) são limitados (n = 1); portanto, nenhuma recomendação de dose pode ser feita.

Insuficiência hepática

O fígado é um órgão principal para eliminar DM1 e catabólitos contendo DM1. As farmacocinéticas de trastuzumabe entansina e catabólitos contendo DM1 foram avaliadas após a administração de 3,6 mg / kg de **Kadcyla**[®] a pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático com função hepática normal (n = 10), insuficiência leve (Child-Pugh A; n = 10) e insuficiência moderada (Child-Pugh B; n = 8).

- Concentrações plasmáticas de DM1 e catabólitos contendo DM1(Lys-MCC-DM1 e MCC-DM1) foram baixas e comparáveis entre pacientes com e sem insuficiência hepática.

- Exposições sistêmicas (ASC) de trastuzumabe entansina no Ciclo 1 em pacientes com insuficiência hepática leve à moderada foi, aproximadamente, 38% e 67% menores, respectivamente, do que em pacientes com função hepática normal. Exposição de trastuzumabe entansina (ASC) no Ciclo 3, após doses repetidas em pacientes com insuficiência hepática leve à moderada, foi dentro do mesmo intervalo observado para pacientes com função hepática normal.

Kadcyla[®] não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh classe C).

Segurança pré-clínica

Carcinogenicidade

O trastuzumabe entansina não foi testado para carcinogenicidade.

Mutagenicidade

Não se observou nenhuma evidência de atividade mutagênica em um ensaio de mutação bacteriana reversa *in vitro* de DM1. Em um ensaio de micronúcleo *in vivo* de trastuzumabe entansina em macacos *cynomolgus*, não foi observada nenhuma evidência de dano cromossômico em células de medula óssea. No entanto, em ensaio de micronúcleo em medula óssea de rato, DM1 foi positivo para formação de micronúcleos depois de uma dose única baixa na faixa de concentração de DM1 medida em seres humanos que recebiam trastuzumabe entansina, confirmando que trastuzumabe entansina é um aneugênio e/ou clastogênio.

Comprometimento da fertilidade

Estudos dedicados a fertilidade não foram conduzidos com trastuzumabe entansina. No entanto, com base nos resultados de estudos de toxicidade geral em animais, podem ser esperados efeitos adversos sobre a fertilidade.

Teratogenicidade

Estudos dedicados ao desenvolvimento embriofetal não foram conduzidos com trastuzumabe entansina em animais. Toxicidade de trastuzumabe para o desenvolvimento foi identificada no contexto clínico, embora não fosse prevista no programa não clínico. Além disso, a toxicidade de maitansina para o desenvolvimento foi identificada em estudos não clínicos, o que sugere que DM1, o componente maitansinoide citotóxico de trastuzumabe entansina, inibidor de microtúbulos, será também teratogênico e potencialmente embriotóxico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Kadcyla[®] é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade a trastuzumabe entansina ou a qualquer um dos excipientes contidos no medicamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

Pacientes tratados com **Kadcyla**[®] precisam ter tumores confirmados como HER2-positivos de acordo com avaliação da superexpressão da proteína HER2 ou amplificação de gene.

Toxicidade pulmonar

Casos de pneumopatia intersticial (PPI), incluindo pneumonite, alguns levando à síndrome do desconforto respiratório agudo ou evolução fatal, foram reportados em estudos clínicos com **Kadcyla**[®] (vide item “Reações Adversas”). Sinais e sintomas incluem dispneia, tosse, fadiga e infiltrados pulmonares.

Recomenda-se que o tratamento com **Kadcyla**[®] seja definitivamente descontinuado em pacientes com diagnóstico de PPI ou pneumonite.

Pacientes com dispneia ao repouso causada por complicações de doença maligna avançada e comorbidades podem apresentar risco maior de eventos pulmonares.

Hepatotoxicidade

Hepatotoxicidade, predominantemente na forma de aumentos assintomáticos das concentrações de transaminases séricas (elevações de transaminases Graus 1-4), foi observada durante tratamento com **Kadcyla**[®] em estudos clínicos (vide item “Reações Adversas”). As elevações de transaminases foram geralmente transitórias, com um pico de elevação no Dia 8 após o tratamento e subsequente recuperação ao Grau 1 ou menor antes do próximo ciclo. Observou-se também efeito cumulativo de **Kadcyla**[®] sobre as transaminases. Na maioria dos casos, pacientes com níveis elevados de transaminases apresentaram melhora para Grau 1 ou normal dentro de 30 dias, a partir da última dose de **Kadcyla**[®]. Distúrbios hepatobiliares graves, incluindo alguns com desfecho fatal causados por lesões no fígado induzidas por medicamentos e hiperplasia nodular regenerativa (HNR) do fígado, foram observados, em estudos clínicos, em pacientes tratados com **Kadcyla**[®]. Casos observados podem ter sido confundidos por comorbidades e/ou administração concomitante de medicamentos com conhecido potencial de hepatotoxicidade.

A função hepática deve ser monitorada antes da introdução do tratamento e a cada dose de **Kadcyla**[®]. Reduções de dose ou descontinuação para transaminases séricas e bilirrubina total aumentadas são especificadas no item “Posologia e Modo de Usar – Modificações de dose”.

Kadcyla[®] não foi estudado em pacientes com transaminases séricas > 2,5 x LSN (limite superior da normalidade) ou bilirrubina total > 1,5 x LSN antes da introdução do tratamento. O tratamento com **Kadcyla**[®] em pacientes com transaminases séricas > 3 x LSN e bilirrubina total concomitante > 2 x LSN deve ser definitivamente descontinuado.

Foram identificados casos de HNR do fígado a partir de biópsias hepáticas em pacientes tratados com **Kadcyla**[®]. HNR é uma condição hepática rara, caracterizada por transformação benigna disseminada de parênquima hepático em pequenos nódulos regenerativos, que pode levar à hipertensão portal não cirrótica. O diagnóstico de HNR pode ser confirmado apenas por histopatologia. HNR deve ser considerada em todos os pacientes com sintomas clínicos de hipertensão portal e/ou cirrose do tipo padrão observada na tomografia computadorizada (TC) do fígado, mas com transaminases normais e sem outras manifestações de cirrose. Com um diagnóstico de HNR, **Kadcyla**[®] precisa ser descontinuado definitivamente.

Disfunção ventricular esquerda

Pacientes tratados com **Kadcyla**[®] apresentam risco aumentado para desenvolvimento de disfunção ventricular esquerda. Fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE) < 40% foi observada em pacientes tratados com **Kadcyla**[®] e, portanto, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) sintomática é um potencial risco. Testes padrão de função cardíaca [ecocardiograma ou angiografia radioisotópica e cintilografia sincronizada das câmaras cardíacas (MUGA)] devem ser realizados antes do início e em intervalos regulares (por exemplo, a cada três meses) durante o tratamento com **Kadcyla**[®]. O tratamento com **Kadcyla**[®] não foi estudado em pacientes com FEVE < 50% antes do início do tratamento. Orientações específicas relativas às modificações de dose e descontinuação são fornecidas no item “Posologia e Modo de Usar – Modificações de dose”.

Reações relacionadas à infusão

O tratamento com **Kadcyla**[®] não foi estudado em pacientes que tinham descontinuado definitivamente trastuzumabe por causa de reações relacionadas à infusão (RRI); o tratamento com **Kadcyla**[®] não é recomendado a esses pacientes.

Reações relacionadas à infusão, caracterizadas por um ou mais dos seguintes sintomas – rubor, calafrios, febre, dispneia, hipotensão, sibilos, broncoespasmo e taquicardia – foram reportadas em estudos clínicos de **Kadcyla**[®]. Em geral, esses sintomas não foram graves (vide item “Reações Adversas”). Na maioria dos pacientes, essas reações foram resolvidas durante várias horas ou um dia depois de encerrada a infusão. O tratamento com **Kadcyla**[®] deve ser interrompido em pacientes com RRI graves. O tratamento com **Kadcyla**[®] deve ser definitivamente descontinuado em caso de reação relacionada à infusão potencialmente fatal (vide item “Posologia e Modo de Usar – Modificações de dose”).

Reações de hipersensibilidade

Os pacientes devem ser observados cuidadosamente para verificar o aparecimento de reações de hipersensibilidade, especialmente durante a primeira infusão. Hipersensibilidade, incluindo reações tipo anafilactoides graves, foi

observada em estudos clínicos durante tratamento com **Kadcyla**[®]. As medicações para tratar essas reações, bem como equipamento de emergência, devem estar disponíveis para uso imediato.

Hemorragia

Casos de eventos hemorrágicos, incluindo hemorragia no sistema nervoso central, respiratório e gastrointestinal, foram reportados com **Kadcyla**[®]. Alguns desses eventos hemorrágicos resultaram em desfecho fatal. Em alguns dos casos observados, os pacientes também estavam recebendo terapia anticoagulante, terapia antiplaquetária ou tinham trombocitopenia, em outros não havia fatores de risco adicionais conhecidos. Tenha cautela com esses agentes e considere monitoramento adicional quando o uso concomitante for clinicamente necessário.

Trombocitopenia

Trombocitopenia, ou número reduzido de plaquetas, foi reportada em pacientes em estudos clínicos com **Kadcyla**[®]. A maioria desses pacientes apresentou eventos Grau 1 ou 2 ($\geq 50.000/\text{mm}^3$), sendo que o ponto mais baixo ocorre em torno do Dia 8 e, geralmente, regridem para grau 0 ou 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$), por ocasião da dose seguinte programada. Em estudos clínicos, a incidência e gravidade da trombocitopenia foram maiores em pacientes asiáticos.

Pacientes com trombocitopenia ($< 100.000/\text{mm}^3$) e pacientes recebendo tratamento anticoagulante devem ser monitorados cuidadosamente durante o tratamento com **Kadcyla**[®]. Recomenda-se que o número de plaquetas seja monitorado antes de cada aplicação de **Kadcyla**[®]. **Kadcyla**[®] não foi estudado em pacientes com número de plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$ antes do início do tratamento. No caso de número de plaquetas diminuído para Grau 3 ou maior ($< 50.000/\text{mm}^3$), não administre **Kadcyla**[®] até que o número de plaquetas se recupere para Grau 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$). Por favor, vide item “Posologia e Modo de Usar – Modificações de dose”.

Neurotoxicidade

Neuropatia periférica, principalmente Grau 1 e predominantemente sensorial, foi reportada em estudos clínicos com **Kadcyla**[®]. O tratamento com **Kadcyla**[®] deve ser temporariamente descontinuado em pacientes que apresentarem neuropatia periférica Graus 3 ou 4 até que os sintomas sejam resolvidos ou regridam para \leq Grau 2. Os pacientes devem ser monitorados clinicamente de forma contínua para sinais/sintomas de neurotoxicidade.

Extravasamento

Em estudos clínicos com **Kadcyla**[®], foram observadas reações secundárias a extravasamento. Essas reações foram geralmente leves e constituídas de eritema, sensibilidade, irritação cutânea, dor ou edema no local de infusão. Essas reações foram observadas mais frequentemente dentro de 24 horas de infusão. O tratamento específico para extravasamento de **Kadcyla**[®] não é conhecido até o momento. O local de infusão deve ser monitorado cuidadosamente, verificando-se possível infiltração subcutânea durante a administração da droga.

Capacidade para dirigir veículos e operar máquinas

Estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas não foram realizados.

Exames laboratoriais

Vide item “Advertências e Precauções - Hepatotoxicidade e Trombocitopenia”.

Uso em populações especiais

Gravidez 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.

Não existem estudos clínicos com **Kadcyla**[®] em gestantes. Nenhum estudo reprodutivo e de toxicologia para desenvolvimento foi conduzido com **Kadcyla**[®].

Trastuzumabe, um componente de **Kadcyla**[®], pode provocar dano ou óbito fetal quando administrado à gestante. No contexto pós-comercialização, casos de oligoidrâmnio, alguns associados com hipoplasia pulmonar fatal, foram reportados em gestantes recebendo trastuzumabe. Estudos em animais de laboratório com maitansina, uma entidade

química estreitamente relacionada à mesma classe maitansinoide de DM1, sugerem que se pode esperar que DM1, o componente citotóxico de **Kadcyla**[®], inibidor de microtúbulos, seja teratogênico e potencialmente embriotóxico.

A administração de **Kadcyla**[®] a gestantes não é recomendada. Mulheres que engravidarem precisam entrar em contato com seu médico e devem ser orientadas sobre a possibilidade de dano fetal. Se uma gestante for tratada com **Kadcyla**[®], recomenda-se monitoramento e cuidados por uma equipe multidisciplinar.

As pacientes com possibilidade de engravidar devem ser orientadas sobre o uso efetivo de contracepção durante tratamento com **Kadcyla**[®] e por, pelo menos, sete meses depois da conclusão do tratamento.

Não se sabe se **Kadcyla**[®] é excretado no leite humano. Como muitas drogas são excretadas no leite humano e como existe potencial para reações adversas graves por **Kadcyla**[®] em lactentes em aleitamento materno, as mulheres precisam descontinuar a amamentação antes de iniciar o tratamento com **Kadcyla**[®]. As mulheres podem iniciar o aleitamento sete meses depois de concluído o tratamento.

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia de **Kadcyla**[®] não foram estabelecidas em crianças abaixo dos 18 anos de idade.

Uso em idosos

Existem dados insuficientes para estabelecer a segurança e a eficácia de **Kadcyla**[®] em pacientes com 75 anos de idade ou mais.

Insuficiência renal

Vide item “Características Farmacológicas – Farmacocinética em populações especiais” e “Posologia e modo de usar – Instruções posológicas especiais”.

Insuficiência hepática

Vide itens “Características Farmacológicas – Farmacocinética em populações especiais” e “Posologia e modo de usar – Instruções posológicas especiais”.

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

Até o momento, não há informações de que **Kadcyla**[®] (trastuzumabe entansina) possa causar *doping*.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram conduzidos estudos formais em humanos sobre interação medicamentosa com **Kadcyla**[®]. Estudos sobre metabolismo *in vitro* em microsossomos hepáticos humanos sugerem que DM1, um componente do trastuzumabe entansina, é metabolizado principalmente pelo CYP3A4 e, em menor extensão, por CYP3A5. DM1 não induz nem inibe o metabolismo mediado por P450 *in vitro*. Deve-se tomar cuidado quando **Kadcyla**[®] é coadministrado com inibidores potentes de CYP3A.

Recomenda-se sempre consultar a bula dos medicamentos utilizados concomitantemente pelo paciente, devido às potenciais interações medicamentosas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenamento

Frascos-ampola

Armazenar os frascos-ampola sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8°C).

Prazo de validade do pó em frasco-ampola fechado

Este medicamento possui prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

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.

Prazo de validade da solução reconstituída

Os frascos-ampola do produto reconstituído com água estéril para injetáveis devem ser utilizados imediatamente depois da reconstituição. Se não forem utilizados imediatamente, os frascos-ampola reconstituídos podem ser armazenados durante até 24 horas em temperatura entre 2 e 8°C, e devem ser descartados depois desse período.

Não congelar a solução reconstituída.

Após aberto e reconstituído com água estéril para injetáveis, válido por até 24 horas, se mantido sob refrigeração em temperatura entre 2 e 8°C. Não pode ser congelado.

Prazo de validade da solução para infusão contendo o produto reconstituído

A solução reconstituída de trastuzumabe entansina, diluída em bolsas de cloreto de polivinila (PVC) ou de poliolefina sem látex e sem PVC, contendo solução de cloreto de sódio 0,9% ou cloreto de sódio 0,45%, pode ser armazenada em temperatura entre 2 e 8°C, durante até 24 horas antes do uso. Material particulado pode ser observado durante o armazenamento, se diluído em solução de cloreto de sódio 0,9%; portanto, é necessário um filtro em linha de polietersulfona (PES) de 0,2 ou 0,22 µm para administração (vide item “Posologia e Modo de Usar – Instruções especiais para uso e manipulação”).

Não congelar a solução para infusão contendo o produto reconstituído.

Após reconstituição e diluição em bolsa com solução de cloreto de sódio 0,9% ou 0,45%, válido por até 24 horas, se mantido em temperatura entre 2 e 8°C. Não pode ser congelado.

Características físicas e organolépticas

Kadcyla[®] apresenta-se sob forma de pó branco a quase branco.

A cor da solução reconstituída varia de incolor a marrom-clara e deve estar livre de partículas visíveis, límpida a discretamente opalescente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Descarte de medicamentos não utilizados e/ou com data de validade vencida

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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 **Kadcyla**[®] (trastuzumabe entansina) e não trastuzumabe.

A terapia com **Kadcyla**[®] deve ser administrada exclusivamente sob a supervisão de um profissional de saúde com experiência no tratamento de pacientes com câncer.

Os pacientes tratados com **Kadcyla**[®] devem apresentar tumores HER2-positivo, definidos como um escore de 3+ pela imuno-histoquímica (IHQ) ou uma razão $\geq 2,0$ por hibridização *in situ* (ISH) em um teste validado.

A substituição de **Kadcyla**[®] por qualquer outro medicamento biológico exige o consentimento do médico prescritor.

Kadcyla[®] precisa ser reconstituído e diluído por um profissional de saúde e administrado na forma de infusão intravenosa (vide item “Posologia e Modo de Usar - Instruções especiais para uso e manipulação”). Não administre como injeção intravenosa direta ou em *bolus*.

Instruções especiais para uso e manipulação

Deve ser usada técnica asséptica adequada. Procedimentos adequados para preparação de drogas quimioterápicas devem ser empregados.

O produto reconstituído não contém conservante e se destina exclusivamente a uso único. Despreze qualquer porção não utilizada.

- Utilizando uma seringa estéril, injete lentamente 5 mL de água estéril para injetáveis no frasco-ampola de 100 mg ou 8 mL de água estéril para injetáveis no frasco-ampola de 160 mg de trastuzumabe entansina. A concentração final da solução reconstituída será de, aproximadamente, 20 mg/mL.
- Faça movimentos circulares suaves com o frasco-ampola até que esteja completamente dissolvido. **NÃO AGITE!**
- Armazene trastuzumabe entansina reconstituído em temperatura entre 2 e 8°C. Descarte o trastuzumabe entansina não utilizado após 24 horas.

A solução reconstituída deve ser inspecionada visualmente na busca de material particulado e alterações de cor antes da administração. A solução reconstituída deve estar livre de partículas visíveis, límpida a discretamente opalescente. A cor da solução reconstituída deve ser incolor a marrom-clara. Não utilize o medicamento se a solução reconstituída contiver partículas visíveis ou estiver turva ou com alteração de cor.

Instruções para diluição

Determine o volume necessário de solução com base na dose de 3,6 mg de trastuzumabe entansina/kg de peso (vide item “Posologia e Modo de Usar – Modificações de dose” para esquema de redução de dose):

$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{Peso corpóreo (kg)} \times \text{dose (mg/kg)}}{20 \text{ mg/mL (concentração de solução reconstituída)}}$$

A quantidade apropriada da solução deve ser retirada do frasco-ampola e adicionada a uma bolsa de infusão contendo 250 mL de cloreto de sódio 0,45% ou cloreto de sódio 0,9%. Não deve ser usada solução de dextrose (5%). O cloreto de sódio 0,45% pode ser usado sem um filtro em linha de polietersulfona (PES) de 0,2 ou 0,22 µm. Se for usado cloreto de sódio 0,9% para infusão, é necessário um filtro em linha de polietersulfona (PES) de 0,2 ou 0,22 µm. Assim que a infusão for preparada, ela deve ser aplicada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, a infusão pode ser armazenada durante até 24 horas em um refrigerador em temperatura entre 2 e 8 °C. A infusão não pode ser congelada nem agitada durante o armazenamento.

Incompatibilidades

A solução de dextrose (5%) não deve ser usada, porque provoca agregação de proteínas. Trastuzumabe entansina não deve ser misturado nem diluído com outras drogas.

Esquema de dosagem

A dose recomendada de **Kadcyla**[®] é de 3,6 mg/kg, administrada em infusão intravenosa, a cada 3 semanas (ciclo de 21 dias), até a progressão da doença ou ocorrência de toxicidade inaceitável.

A dose inicial deve ser administrada na forma de infusão intravenosa durante 90 minutos. Os pacientes devem ser observados durante a infusão e por, pelo menos, 90 minutos depois da dose inicial para verificar o eventual aparecimento de febre, calafrios ou outras reações relacionadas à infusão. O local de infusão deve ser monitorado cuidadosamente para verificar possível infiltração subcutânea durante a administração da droga (vide item “Advertências e Precauções - Extravasamento”).

Se as primeiras infusões forem bem toleradas, as doses subsequentes de **Kadcyla**[®] podem ser administradas em infusões de 30 minutos e os pacientes devem ser observados durante as infusões e por, pelo menos, 30 minutos depois delas.

A velocidade de infusão de **Kadcyla**[®] deve ser diminuída ou interrompida se o paciente desenvolver sintomas relacionados à infusão (vide item “Advertências e Precauções”). Descontinue **Kadcyla**[®] na presença de reações à infusão potencialmente fatais.

A dose máxima de **Kadcyla**[®] que pode ser administrada é 3,6 mg/kg a cada 3 semanas. O medicamento não deve ser administrado em doses maiores que essa quantidade.

Dose atrasada ou perdida

Se uma dose programada for perdida, ela deve ser administrada o mais brevemente possível. Não aguarde até o próximo ciclo planejado. O esquema de administração deve ser ajustado para manter um intervalo de 3 semanas entre as doses. A infusão pode ser administrada na velocidade que o paciente tolerou a infusão mais recente.

Modificações de dose

O manejo de eventos adversos sintomáticos pode exigir interrupção temporária, redução de dose ou descontinuação de tratamento com **Kadcyla**[®], conforme as orientações fornecidas nas Tabelas 2-6.

A dose de **Kadcyla**[®] não deve ser reescalada depois de ter sido feita uma redução de dose.

Tabela 2 Esquema de redução da dose

| Esquema de redução da dose | Nível de dose |
|-------------------------------------|--------------------------|
| Dose inicial | 3,6 mg/kg |
| Primeira redução de dose | 3 mg/kg |
| Segunda redução de dose | 2,4 mg/kg |
| Necessidade de nova redução de dose | Descontinue o tratamento |

Tabela 3 Orientações para modificação de dose por aumento das transaminases (AST/ALT) (vide item “Advertências e Precauções - Hepatotoxicidade”)

| Grau 2 ($> 2,5$ a ≤ 5 x LSN) | Grau 3 (> 5 a ≤ 20 x LSN) | Grau 4 (> 20 x LSN) |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Trate com o mesmo nível de dose | Não administre Kadcyla [®] até que AST/ALT se recupere para Grau ≤ 2 e depois reduza um nível de dose | Descontinue Kadcyla [®] |

ALT = alanina transaminase; AST = aspartato transaminase; LSN = limite superior do normal.

Tabela 4 Orientações para modificação de dose por hiperbilirrubinemia (vide item “Advertências e Precauções - Hepatotoxicidade”)

| Grau 2 ($> 1,5$ a ≤ 3 x LSN) | Grau 3 (> 3 a ≤ 10 x LSN) | Grau 4 (> 10 x LSN) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Não administre Kadcyla [®] até que a bilirrubina total se recupere para Grau ≤ 1 e depois trate com o mesmo nível de dose | Não administre Kadcyla [®] até que a bilirrubina total se recupere até Grau ≤ 1 e depois reduza um nível de dose | Descontinue Kadcyla [®] |

Tabela 5 Orientações para modificação de dose por trombocitopenia (vide item “Advertências e Precauções - Trombocitopenia”)

| Grau 3 | Grau 4 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 25.000 a $< 50.000/\text{mm}^3$ | $< 25.000/\text{mm}^3$ |
| Não administre Kadcyla [®] até que o número de plaquetas se recupere para \leq Grau 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$) e depois trate com o mesmo nível de dose | Não administre Kadcyla [®] até que o número de plaquetas se recupere para \leq Grau 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$) e depois reduza um nível de dose |

Tabela 6 Modificações de dose por disfunção ventricular esquerda (vide item “Advertências e Precauções - Disfunção Ventricular Esquerda”)

| ICC sintomática | FEVE $< 40\%$ | FEVE 40% a $\leq 45\%$ e a redução é ≥ 10 pontos percentuais em relação ao valor | FEVE 40% a $\leq 45\%$ e a redução é < 10 pontos percentuais em relação ao valor | FEVE $> 45\%$ |
|-----------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| | | | | |

| | | | | |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| | | basal | basal | |
| Descontinue Kadcyla [®] | Não administre Kadcyla [®] . Repita avaliação de FEVE dentro de 3 semanas. Se for confirmado que FEVE < 40%, descontinue Kadcyla [®] . | Não administre Kadcyla [®] . Repita a avaliação de FEVE dentro de 3 semanas. Se FEVE não tiver se recuperado para o intervalo de 10 pontos percentuais em relação ao valor basal, descontinue Kadcyla [®] . | Continue o tratamento com Kadcyla [®] . Repita a avaliação de FEVE dentro de 3 semanas. | Continue o tratamento com Kadcyla [®] . |

ICC = insuficiência cardíaca congestiva; FEVE = fração de ejeção de ventrículo esquerdo.

Instruções posológicas especiais

Idosos

Não é necessário nenhum ajuste de dose de **Kadcyla**[®] em pacientes com idade ≥ 65 anos (vide item “Advertências e Precauções – Uso em idosos”).

Crianças

A segurança e a eficácia de **Kadcyla**[®] não foram estabelecidas em pacientes pediátricos.

Insuficiência renal

Não é necessário nenhum ajuste da dose inicial de **Kadcyla**[®] em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada (vide item “Características Farmacológicas - Farmacocinética em populações especiais”). A potencial necessidade para ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal grave não pode ser determinada porque os dados são insuficientes.

Insuficiência hepática

Não é necessário nenhum ajuste da dose inicial de **Kadcyla**[®] em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (vide item “Características Farmacológicas – Farmacocinética em populações especiais”). **Kadcyla**[®] não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave. Tratamento em pacientes com insuficiência hepática deve ser feito com cautela, devido à conhecida hepatotoxicidade observada com **Kadcyla**[®].

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos clínicos

A segurança de **Kadcyla**[®] foi avaliada em 1.871 pacientes em estudos clínicos. A Tabela 7 resume as reações adversas à droga (RADs) que foram reportadas em associação com o uso de **Kadcyla**[®] em estudos clínicos.

Nesta seção, as seguintes categorias de frequência foram usadas: muito comuns ($\geq 1/10$), comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabela 7 Resumo de RADs que ocorreram em pacientes tratados com **Kadcyla**[®]

| RAD (MedDRA) | Kadcyla [®] | | |
|-------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|-------------------------|
| | Todos os graus (%) N = 1.871 | Graus 3-5 (%) N = 1.871 | Categoria de frequência |
| Distúrbios do sangue e sistema linfático | | | |
| Trombocitopenia | 24,9 | 8,7 | Muito comum |
| Anemia | 14,6 | 3,8 | Muito comum |
| Neutropenia | 8,1 | 2,6 | Comum |
| Distúrbios cardíacos | | | |
| Disfunção do ventrículo esquerdo | 2,2 | 0,4 | Comum |
| Distúrbios oculares | | | |
| Olho seco | 5,7 | 0,0 | Comum |

| | | | |
|-------------------------------------------------------------|------|------|-------------|
| Lacrimejamento aumentado | 4,1 | 0,0 | Comum |
| Borramento da visão | 4,0 | 0,0 | Comum |
| Conjuntivite | 3,8 | 0,0 | Comum |
| Distúrbios gastrintestinais | | | |
| Náusea | 40,0 | 0,8 | Muito comum |
| Obstipação | 23,7 | 0,4 | Muito comum |
| Vômito | 19,9 | 1,0 | Muito comum |
| Diarreia | 19,2 | 0,7 | Muito comum |
| Boca seca | 16,0 | <0,1 | Muito comum |
| Dor abdominal | 15,9 | 0,9 | Muito comum |
| Estomatite | 15,4 | 0,1 | Muito comum |
| Dispepsia | 8,0 | 0,1 | Comum |
| Distúrbios gerais e do local de administração | | | |
| Fadiga | 36,8 | 2,5 | Muito comum |
| Febre | 23,0 | 0,2 | Muito comum |
| Astenia | 16,3 | 1,1 | Muito comum |
| Calafrios | 10,3 | <0,1 | Muito comum |
| Edema periférico | 8,1 | 0,1 | Comum |
| Distúrbios hepatobiliares | | | |
| Insuficiência hepática | 0,1 | 0,1 | Incomum |
| Hiperplasia regenerativa nodular | 0,1 | 0,0 | Incomum |
| Hipertensão portal | 0,3 | 0,1 | Incomum |
| Distúrbios do sistema imunológico | | | |
| Hipersensibilidade à droga | 2,6 | 0,1 | Comum |
| Infecções e infestações | | | |
| Infecção do trato urinário | 11,9 | 0,4 | Muito comum |
| Lesões, envenenamentos e procedimentos | | | |
| Reação relacionada à infusão | 4,0 | 0,3 | Comum |
| Exames | | | |
| Transaminases aumentadas | 24,2 | 7,2 | Muito comum |
| Fosfatase alcalina aumentada no sangue | 5,3 | 0,5 | Comum |
| Distúrbios de metabolismo e nutrição | | | |
| Hipocalemia | 11,0 | 2,4 | Muito comum |
| Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo | | | |
| Dor musculoesquelética | 35,5 | 2,4 | Muito comum |
| Artralgia | 18,9 | 0,6 | Muito comum |
| Mialgia | 12,9 | 0,3 | Muito comum |
| Distúrbios do sistema nervoso | | | |
| Cefaleia | 28,1 | 0,6 | Muito comum |
| Neuropatia periférica | 22,8 | 1,3 | Muito comum |
| Tontura | 9,5 | 0,2 | Comum |
| Disgeusia | 6,4 | 0,0 | Comum |
| Distúrbios psiquiátricos | | | |
| Insônia | 11,7 | 0,2 | Muito comum |
| Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais | | | |
| Epistaxe | 24,3 | 0,4 | Muito comum |
| Tosse | 19,5 | 0,1 | Muito comum |
| Dispneia | 13,4 | 1,5 | Muito comum |
| Pneumonite | 0,7 | 0,1 | Incomum |
| Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo | | | |
| Erupção cutânea | 12,4 | 0,3 | Muito comum |
| Prurido | 6,0 | <0,1 | Comum |
| Distúrbios vasculares | | | |
| Hemorragia | 34,8 | 2,2 | Muito comum |
| Hipertensão | 6,5 | 1,7 | Comum |

Alterações laboratoriais

A tabela a seguir mostra alterações laboratoriais observadas em pacientes tratados com **Kadcyla**[®] no estudo clínico TDM4370g/BO21977.

Tabela 8

Alterações laboratoriais de pacientes no estudo TDM4370g/BO21977

| Parâmetro | Trastuzumabe entansina | | |
|------------------------|------------------------|----------|----------|
| | Todos os Graus % | Grau 3 % | Grau 4 % |
| Hepático | | | |
| Bilirrubina aumentada | 21 | <1 | 0 |
| AST aumentada | 98 | 8 | < 1 |
| ALT aumentada | 82 | 5 | < 1 |
| Hematológico | | | |
| Plaquetas diminuídas | 85 | 14 | 3 |
| Hemoglobina diminuída | 63 | 5 | 1 |
| Neutrófilos diminuídos | 41 | 4 | < 1 |
| Potássio | | | |
| Potássio diminuído | 35 | 3 | < 1 |

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo sistema Vigilância – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não existe um antídoto conhecido para superdose de trastuzumabe entansina. Em caso de superdose, o paciente deve ser monitorado cuidadosamente. Casos de superdose foram reportados com tratamento de trastuzumabe entansina, a maioria associada com trombocitopenia, e houve um óbito. No caso fatal, o paciente recebeu trastuzumabe entansina incorretamente na dose de 6 mg/kg e morreu aproximadamente 3 semanas depois da superdose. Não foi estabelecida a causa do óbito nem uma relação causal com **Kadcyla**[®].

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

MS - 1.0100.0659

Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz - CRF-RJ nº 6942

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basileia, Suíça
por Patheon Manufacturing Services, LLC, Greenville, Estados Unidos da América
ou por F. Hoffmann-La Roche Ltd, Kaiseraugst, Suíça

Embalado por F. Hoffmann-La Roche Ltd, Kaiseraugst, Suíça

Registrado, importado e distribuído no Brasil por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2020 CEP 22775-109 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ 33.009.945/0023-39

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br



**USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 03/04/2017.

CDS 7.0_Prof



Histórico de alteração para bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------|
| Data do expediente | No. expediente | Assunto | Data do expediente | N° do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 23/04/2014 | 0306862/14-5 | 10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 28/12/2012 | 0007793/13-3 | 1528 – PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo | 06/01/2014 | - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - DIZERES LEGAIS | VP/VPS | 100 mg 160 mg |
| 19/05/2015 | 0439894/15-7 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 19/05/2015 | 0439894/15-7 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 19/05/2015 | VPS: - CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - POSOLOGIA E MODO DE USAR - DIZERES LEGAIS VP: - DIZERES LEGAIS | VP/VPS | 100 mg 160 mg |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|------------------|
| 18/09/2015 | 0834936/15-3 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 18/09/2015 | 0834936/15-3 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 18/09/2015 | <p>VPS: - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - POSOLOGIA E MODO DE USAR - REAÇÕES ADVERSAS</p> <p>VP: - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> | VP/VPS | 100 mg 160 mg |
| 03/10/2016 | 2349537/16-5 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 24/09/2015 | 0860020/15-1 | 1692 -PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação de Uso | 05/09/2016 | <p>VPS: - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - POSOLOGIA E MODO DE USAR</p> <p>VP: - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> | VP/VPS | 100 mg 160 mg |
| 16/11/2016 | 2495850/16-6 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 29/02/2016 | 1316642/16-5 1354127/16-7 | 1921 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão do Local de Fabricação do Produto a Granel 1923 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Primária | 17/10/2016 | <p>VPS: - DIZERES LEGAIS</p> <p>VP: - DIZERES LEGAIS</p> | VP/VPS | 100 mg 160 mg |

| | | | | | | | | | |
|------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|------------------|
| 03/04/2017 | Não disponível | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 03/04/2017 | Não disponível | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 03/04/2017 | VPS: - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES VP: - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? | VP/VPS | 100 mg 160 mg |
|------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|------------------|