

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 AO PACIENTE

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

Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações a seguir. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, por favor, informe ao seu médico.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Kadcyla[®] foi desenvolvido para ser utilizado sozinho no tratamento de câncer de mama com receptores positivos para proteína HER2, quando existem metástases ou é avançado sem indicação de cirurgia. Além disso, para receber este medicamento, você deve ter recebido antes tratamento com trastuzumabe e um taxano (que são outros medicamentos contra o câncer).

Kadcyla[®] é indicado também para ser utilizado sozinho no tratamento de pacientes com câncer de mama inicial com receptores positivos para proteína HER2 que apresentam doença residual invasiva após o tratamento neoadjuvante baseado em taxano e trastuzumabe.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Kadcyla[®] é um medicamento que resulta da conjugação (associação) de trastuzumabe, um anticorpo (imunoglobulina que imita a IgG humana) contra a proteína HER2, com a entansina (DM1), um fármaco que inibe uma proteína fundamental para a multiplicação das células. O anticorpo e o fármaco são ligados por um ligante que serve para limitar a liberação do conjugado para o resto do corpo, aumentando e direcionando a ação de DM1 nas células-alvo. **Kadcyla[®]** tem os mecanismos de ação de trastuzumabe e de DM1.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não utilize **Kadcyla[®]** se você tiver hipersensibilidade (alergia) a trastuzumabe entansina ou aos demais componentes da fórmula deste produto.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Antes de iniciar o tratamento com **Kadcyla[®]**, é preciso confirmar que este medicamento é adequado ao seu caso, ou seja, confirmar que o tumor é HER2-positivo, o que pode ser feito por meio de exames que detectam a expressão exagerada da proteína HER2 ou por meio de amplificação genética.

Toxicidade pulmonar: em estudos clínicos com **Kadcyla**[®], foram encontrados casos de pneumopatia intersticial, que são alterações no tecido do pulmão que fica entre os alvéolos, ou pneumonite, que é inflamação do tecido pulmonar. Alguns desses casos evoluíram de forma grave e até mesmo fatal. Os sinais e sintomas podem ser falta de ar, tosse, fadiga e alterações pulmonares (infiltrados) na radiografia de tórax. Recomenda-se que **Kadcyla**[®] seja descontinuado definitivamente em caso de pneumopatia intersticial ou pneumonite. Em caso de pneumonite por radiação durante o tratamento **Kadcyla**[®] após cirurgia, o seu médico deverá avaliar seu caso para decidir se descontinuará definitivamente o tratamento. Se você já tem falta de ar, mesmo quando está em repouso, por causa de complicações da sua doença ou de outras doenças, ou está recebendo terapia de radiação pulmonar, você pode ter maior risco de desenvolver toxicidade pulmonar provocado por **Kadcyla**[®].

Hepatotoxicidade: as alterações do fígado podem aparecer principalmente na forma de aumentos de transaminases (enzimas produzidas pelo fígado) em exames de sangue, sem que apareçam sintomas. Em geral, esses aumentos foram transitórios e o fígado recupera-se quando o medicamento é suspenso. Seu médico solicitará exames para controle das enzimas do fígado antes do início do tratamento e a cada dose de **Kadcyla**[®] e poderá reduzir a dose ou mesmo suspender a medicação, de acordo com os níveis encontrados. Alterações graves nas funções do fígado, incluindo algumas fatais por causa lesões no fígado induzidas por medicamentos, e a hiperplasia nodular regenerativa (uma condição rara do fígado), foram observadas em pacientes tratados com **Kadcyla**[®] em estudos clínicos. A hiperplasia nodular regenerativa, caracterizada por uma transformação disseminada benigna do tecido do fígado em pequenos nódulos, pode levar à hipertensão portal (aumento de pressão na veia porta) sem cirrose. O diagnóstico só pode ser feito por meio de biópsia (quando se retira uma pequena amostra do fígado através de uma agulha para exame no microscópio), e há suspeita quando o paciente apresenta sinais e sintomas de aumento da pressão da veia porta e/ou cirrose do tipo padrão observada na tomografia computadorizada (TC) do fígado, mas não outras manifestações de cirrose conjuntamente, nem alteração nas transaminases. Nesses casos, o tratamento com **Kadcyla**[®] precisa ser encerrado definitivamente.

Disfunção do ventrículo esquerdo: o tratamento com **Kadcyla**[®] aumenta o risco de desenvolver mau funcionamento do ventrículo esquerdo do coração. Quando o funcionamento fica muito prejudicado, existe o risco de aparecer insuficiência cardíaca congestiva. Por isso, seu médico vai solicitar provas de função cardíaca como o ecocardiograma, com verificação da fração de ejeção de ventrículo esquerdo antes do início do tratamento e em intervalos regulares. Se houver alterações, seu médico avaliará cuidadosamente o risco benefício de administrar **Kadcyla**[®] e serão seguidas as orientações para modificação da dose ou mesmo suspensão definitiva de **Kadcyla**[®].

Reações relacionadas à infusão: não foi estudado tratamento com **Kadcyla**[®] em pacientes que precisaram suspender o tratamento anterior com trastuzumabe, devido às reações relacionadas à infusão, e não se recomenda iniciar o tratamento com **Kadcyla**[®] nesses pacientes. As reações relacionadas à infusão de **Kadcyla**[®] são caracterizadas por um ou mais dos seguintes sintomas: rubor, calafrios, febre, falta de ar, queda da pressão arterial, chiado no peito, espasmo dos brônquios e pulso acelerado. Em geral, esses sintomas não são intensos. Na maioria dos casos, as reações desaparecem depois de algumas horas ou dias depois da infusão. Se ocorrer reação grave, o tratamento com **Kadcyla**[®] deve ser interrompido. Se a reação for potencialmente fatal, o tratamento deverá ser descontinuado definitivamente.

Reações de hipersensibilidade (alergia): você deverá permanecer em observação, especialmente durante a primeira infusão. Como foram observadas reações de alergia ou anafilaxia graves, medicamentos para tratar essas situações e também equipamento de emergência devem estar disponíveis para uso imediato.

Hemorragia: casos de eventos hemorrágicos foram reportados com **Kadcyla**[®]. Alguns desses eventos hemorrágicos resultaram em óbito. Em alguns dos casos, os pacientes também estavam recebendo terapia anticoagulante ou tinham trombocitopenia (redução do número de plaquetas), em outros não havia fatores de risco adicionais conhecidos. Informe seu médico caso esteja fazendo uso de alguma dessas terapias.

Trombocitopenia: a redução do número de plaquetas, também chamada de plaquetopenia ou trombocitopenia, foi descrita em estudos clínicos de **Kadcyla**[®]. A maioria dos pacientes ficou com plaquetas $\geq 50.000/\text{mm}^3$, sendo que o mínimo ocorreu em torno do Dia 8 de tratamento e, geralmente, houve melhora a partir da dose seguinte. Por isso, seu médico solicitará exame de contagem de plaquetas antes de cada aplicação de **Kadcyla**[®]. Se as plaquetas caírem abaixo de $50.000/\text{mm}^3$, **Kadcyla**[®] não será aplicado até que se recuperem para $\geq 75.000/\text{mm}^3$. **Kadcyla**[®] não foi estudado em pacientes que já tinham plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$ antes do tratamento. Em caso de redução no número de plaquetas, serão seguidas as orientações para modificação da dose ou mesmo suspensão definitiva de **Kadcyla**[®].

Neurotoxicidade: foi reportada neuropatia periférica (alteração dos nervos das extremidades), principalmente leve e com mais sintomas de alteração de sensibilidade que de intensidade. Se ela for intensa, o tratamento com **Kadcyla**[®] deve ser descontinuado temporariamente até que os sintomas melhorem ou desapareçam.

Extravasamento: em estudos clínicos com **Kadcyla**[®], foram observadas reações por extravasamento (quando uma parte do medicamento sai da veia e atinge os tecidos vizinhos). Essas reações foram geralmente leves, com vermelhidão, dolorimento, irritação da pele, dor ou inchaço no local da infusão. Essas reações foram observadas mais frequentemente dentro de 24 horas da infusão. Durante a experiência pós-comercialização foram observados casos muito raros de lesão ou necrose epidérmica após extravasamento. O local da infusão deve ser monitorado cuidadosamente para verificar se está havendo infiltração durante a aplicação.

Capacidade para dirigir veículos e operar máquinas

Kadcyla[®] apresenta influência nula ou muito baixa na capacidade de dirigir e operar máquinas. No entanto, caso você apresente sintomas de reações relacionadas com a infusão (rubor, calafrios, febre, dificuldade em respirar, pressão arterial baixa ou batimentos cardíacos acelerados), você não deve conduzir e utilizar máquinas até que os sintomas diminuam.

Uso em populações especiais

Gravidez e lactação

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

Kadcyla[®] não deve ser usado durante a gravidez, porque pode provocar lesões ou mesmo o óbito do feto. As pacientes com possibilidade de engravidar e mulheres com possibilidade de engravidar que são parceiras de pacientes homens, deverão ser orientadas sobre a melhor forma de evitar a gravidez enquanto estiver recebendo o tratamento com **Kadcyla**[®] e até sete meses depois de terminado o tratamento. Se você ficar grávida enquanto estiver recebendo **Kadcyla**[®], informe seu médico imediatamente. Se apesar de estar grávida você precisou receber **Kadcyla**[®], deverá ter acompanhamento especial, com profissionais de diversas áreas, para oferecer o melhor suporte ao seu caso.

Kadcyla[®] não deve ser usado durante a amamentação, porque pode provocar reações graves à criança. Você precisa parar de amamentar antes de receber tratamento com **Kadcyla**[®]. Se você já terminou o tratamento com **Kadcyla**[®] há sete meses ou mais, pode amamentar normalmente, sem risco para a criança.

Uso pediátrico e em idosos

A segurança e a eficácia de **Kadcyla**[®] não foram estabelecidas em crianças abaixo de 18 anos, e os dados são insuficientes em pacientes com 75 anos ou mais.

Insuficiência dos rins

A farmacocinética de **Kadcyla**[®] em pacientes com comprometimento leve ou moderado do funcionamento dos rins foi similar à de pacientes com função normal dos rins. Dados em pacientes com comprometimento grave do funcionamento dos rins são limitados e, portanto, nenhuma recomendação de dose pode ser feita.

Insuficiência do fígado

A farmacocinética de **Kadcyla**[®] em pacientes com comprometimento leve ou moderado do funcionamento do fígado foi similar à de pacientes com função normal do fígado. **Kadcyla**[®] não foi estudado em pacientes com comprometimento grave do funcionamento do fígado.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

Até o momento, não há informações de que **Kadcyla**[®] (trastuzumabe entansina) possa provocar *doping*. Em caso de dúvida, consulte o seu médico.

Interações medicamentosas: não foram feitos estudos formais em seres humanos de interação medicamentosa com **Kadcyla**[®]. Os estudos feitos em laboratório sugerem que um dos componentes de **Kadcyla**[®], o DM1, é metabolizado principalmente pelas enzimas CYP3A4 e CYP3A5 e não induz nem inibe o metabolismo por P450 *in vitro*. Essas enzimas do fígado são as mais importantes para eliminar diversos fármacos do organismo e, como o DM1 será metabolizado principalmente por uma delas, a enzima CYP3A, é preciso tomar cuidado quando for administrado com medicamentos que inibem de forma potente a CYP3A.

Seu médico avaliará as possíveis interações entre **Kadcyla**[®] e outros medicamentos que você utiliza.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Os frascos-ampola fechados de **Kadcyla**[®] devem ser armazenados sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8°C).

O profissional de saúde saberá como armazenar a solução reconstituída e a solução para infusão contendo **Kadcyla**[®] reconstituído.

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.

Características físicas e organolépticas

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

A solução reconstituída deve ser inspecionada visualmente. 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. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

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.

Os seguintes pontos devem ser atendidos rigorosamente em relação ao uso e descarte de seringas e outros materiais médicos perfurocortantes:

- Agulhas e seringas não devem ser reutilizadas.
- Descartar todas as agulhas e seringas utilizadas em recipiente para descarte de material perfurocortante (recipiente descartável à prova de perfuração).

Os requerimentos locais devem ser seguidos para o processo de descarte do medicamento não utilizado/vencido ou de material residual.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Para evitar erros de medicação, é importante verificar os rótulos do frasco-ampola, para garantir que o medicamento que está sendo preparado e aplicado é **Kadcyla**[®] (trastuzumabe entansina) e não trastuzumabe.

Kadcyla[®] deve ser aplicado sob a supervisão de um profissional de saúde com experiência no tratamento de pacientes com câncer.

Pacientes tratados com **Kadcyla**[®] devem apresentar tumor positivo para HER2, definido como um escore de 3+ por imuno-histoquímica (IHQ) ou uma razão $\geq 2,0$ por hibridização *in situ* (HIS) ou hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) avaliados por teste validade.

Kadcyla[®] precisa ser aplicado com técnica asséptica. Devem ser usados os procedimentos adequados para preparação de quimioterápicos.

O profissional da saúde saberá como preparar o medicamento.

Kadcyla[®] precisa ser reconstituído e diluído por um profissional de saúde e administrado em infusão intravenosa (na veia). Não pode ser aplicado em injeção intravenosa direta ou em *bolus*.

Esquema de dosagem

A dose recomendada de **Kadcyla**[®] é de 3,6 mg/kg de peso, administrados em infusão intravenosa, a cada 3 semanas (ciclos de 21 dias).

A dose inicial é aplicada em infusão intravenosa durante 90 minutos. Você precisará permanecer em observação durante a infusão e, por pelo menos, 90 minutos depois da dose inicial, para verificar se aparecem febre, calafrios ou outras reações relacionadas à infusão. O local onde o medicamento foi aplicado também deve ser examinado cuidadosamente, para verificar se houve infiltrado durante a infusão.

Se as primeiras infusões forem bem toleradas, as doses subsequentes de **Kadcyla**[®] podem ser aplicadas em infusões

durante 30 minutos, e você permanecerá em observação durante o tempo de infusão e, por pelo menos, 30 minutos depois do seu término.

A velocidade de infusão de **Kadcyla**[®] deve ser diminuída ou a infusão deve ser interrompida, se você desenvolver sintomas relacionados à infusão (vide item “O que devo saber antes de usar este medicamento – Reações relacionadas à infusão”). Se houver uma reação muito grave, **Kadcyla**[®] precisará ser interrompido.

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

Câncer de mama metastático

Os pacientes com câncer de mama metastático devem receber tratamento até a progressão da doença ou toxicidade não manejável.

Câncer de mama inicial

Pacientes com câncer de mama inicial devem receber tratamento por um total de 14 ciclos, a menos que haja recorrência da doença ou toxicidade não manejável.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Modificações de dose

Para o manejo dos eventos adversos que apresentem sintomas clínicos, pode ser necessário, temporariamente, interromper o tratamento com **Kadcyla**[®], reduzir a dose ou descontinuar o tratamento. Seu médico avaliará seu caso e o orientará sobre as modificações de dose.

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

Orientações de dose para populações especiais

Uso geriátrico

Não é necessário ajuste de dose de **Kadcyla**[®] para pacientes com 65 anos ou mais.

Uso pediátrico

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

Insuficiência dos rins

Não é necessário ajuste da dose inicial de **Kadcyla**[®] para pacientes com insuficiência renal (funcionamento inadequado dos rins) leve a moderada. Não se sabe ainda se é necessário ajustar a dose em casos graves, porque não há dados suficientes.

Insuficiência do fígado

Não é necessário ajuste da dose inicial de **Kadcyla**[®] para pacientes com insuficiência hepática (funcionamento inadequado do fígado) leve a moderada. **Kadcyla**[®] não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave. Tratamento em pacientes com insuficiência hepática deve ser feito com cautela, devido à conhecida toxicidade ao fígado observada com **Kadcyla**[®].

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se uma dose programada for perdida, esta 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 velocidade de infusão pode ser a velocidade tolerada durante a última infusão.

Seu médico saberá quando deve ser aplicada a próxima dose de **Kadcyla**[®].

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Câncer de mama metastático

A segurança de **Kadcyla**[®] foi avaliada em mais de 1.871 pacientes em estudos clínicos. A Tabela 1 resume as reações adversas ao medicamento (RAMs) que foram reportadas em associação com o uso de **Kadcyla**[®] nos estudos clínicos.

Na tabela as reações adversas ao medicamento estão listadas na classe de sistemas de órgãos MedDRA e, foram usadas as seguintes categorias de frequência: reações muito comuns (ocorrem em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento), reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Tabela 1 – Reações adversas ao medicamento que ocorreram em pacientes tratados com Kadcyła® em estudos clínicos

| RAM (MedDRA) | Kadcyła® | | |
|--|---------------------------------|----------------------------|-------------------------|
| | Todos os graus (%) n = 1.871 | Graus 3-5 (%) n = 1.871 | Categoria de frequência |
| Distúrbios do sangue e sistema linfático | | | |
| Trombocitopenia (número baixo de plaquetas) | 24,9 | 8,7 | Muito comum |
| Anemia | 14,6 | 3,8 | Muito comum |
| Neutropenia (diminuição de um tipo de glóbulo branco do sangue responsável pelo combate a infecções, principalmente por bactérias) | 8,1 | 2,6 | Comum |
| Distúrbios do coração | | | |
| Disfunção do ventrículo esquerdo (distúrbio do funcionamento da principal parte do coração no bombeamento do sangue para o corpo) | 2,2 | 0,4 | Comum |
| Distúrbios dos olhos | | | |
| 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 |
| Prisão de ventre | 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 |
| Aftas | 15,4 | 0,1 | Muito comum |
| Má digestão | 8,0 | 0,1 | Comum |
| Distúrbios gerais e condições do local de administração | | | |
| Fadiga | 36,8 | 2,5 | Muito comum |
| Febre | 23,0 | 0,2 | Muito comum |
| Astenia (fraqueza) | 16,3 | 1,1 | Muito comum |
| Calafrios | 10,3 | <0,1 | Muito comum |
| Edema periférico (inchaço) | 8,1 | 0,1 | Comum |
| Distúrbios hepatobiliares | | | |
| Insuficiência hepática | 0,1 | 0,1 | Incomum |
| Hiperplasia nodular regenerativa (doença rara, em que existe transformação do tecido do fígado, que fica pequenos nódulos regenerativos. Isto provoca aumento da pressão da veia porta sem que exista cirrose do fígado) | 0,1 | 0,0 | Incomum |
| Hipertensão portal (aumento da pressão na veia) | 0,3 | 0,1 | Incomum |

| | | | |
|---|------|------|-------------|
| porta) | | | |
| Distúrbios do sistema imunológico | | | |
| Alergia ao medicamento | 2,6 | 0,1 | Comum |
| Infecções e infestações | | | |
| Infecção do trato urinário | 11,9 | 0,4 | Muito comum |
| Lesões, envenenamentos e complicações de procedimentos | | | |
| Reação relacionada à infusão | 4,0 | 0,3 | Comum |
| Exames | | | |
| Transaminases aumentadas | 24,2 | 7,2 | Muito comum |
| Fosfatase alcalina (enzima do fígado que aumenta no sangue geralmente quando existe obstrução ao fluxo da bile) aumentada no sangue | 5,3 | 0,5 | Comum |
| Distúrbios do metabolismo e da nutrição | | | |
| Potássio baixo no sangue | 11,0 | 2,4 | Muito comum |
| Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo | | | |
| Dor em músculos e ossos | 35,5 | 2,4 | Muito comum |
| Dor nas articulações | 18,9 | 0,6 | Muito comum |
| Dor nos músculos | 12,9 | 0,3 | Muito comum |
| Distúrbios do sistema nervoso | | | |
| Dor de cabeça | 28,1 | 0,6 | Muito comum |
| Neuropatia periférica (alteração de nervos das extremidades) | 22,8 | 1,3 | Muito comum |
| Tontura | 9,5 | 0,2 | Comum |
| Alteração do paladar | 6,4 | 0,0 | Comum |
| Distúrbios psiquiátricos | | | |
| Insônia | 11,7 | 0,2 | Muito comum |
| Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais | | | |
| Sangramento pelo nariz | 24,3 | 0,4 | Muito comum |
| Tosse | 19,5 | 0,1 | Muito comum |
| Falta de ar | 13,4 | 1,5 | Muito comum |
| Pneumonite (inflamação de tecidos do pulmão) | 0,7 | 0,1 | Incomum |
| Distúrbios da pele e tecido subcutâneo | | | |
| Erupção cutânea (alteração da pele) | 12,4 | 0,3 | Muito comum |
| Coceira | 6,0 | <0,1 | Comum |
| Distúrbios vasculares | | | |
| Hemorragia | 34,8 | 2,2 | Muito comum |
| Pressão alta | 6,5 | 1,7 | Comum |

Alterações laboratoriais dos pacientes no estudo clínico TDM4370g/BO21977

As alterações em exames laboratoriais encontradas no estudo clínico referem-se a alterações do fígado (bilirrubina e transaminases aumentadas), de células sanguíneas (número baixo de plaquetas, hemoglobina e neutrófilos) e potássio diminuído. Seu médico avaliará as possíveis alterações laboratoriais.

Câncer de mama inicial

Kadcyla[®] vem sendo avaliado como monoterapia em 740 pacientes com câncer de mama inicial HER2-positivo.

As reações adversas descritas na Tabela 2 foram identificadas em pacientes com câncer de mama inicial HER2-positivo tratados em um estudo clínico.

As reações adversas mais comuns observadas com **Kadcyla®** no estudo clínico (frequência > 25%) foram fadiga, náusea, aumento das transaminases, dor musculoesquelética, hemorragia, trombocitopenia, cefaleia, neuropatia periférica e artralgia. As reações adversas Grau ≥ 3 e frequência > 2% foram trombocitopenia e hipertensão.

Tabela 2 - Reações adversas ao medicamento que ocorreram em $\geq 10\%$ dos pacientes no estudo clínico BO27938

| Reações Adversas | Kadcyla® n = 740 | | Trastuzumabe n = 720 | |
|--|---------------------|----------------|-------------------------|----------------|
| | Todos os graus (%) | Grau 3 – 4 (%) | Todos os graus (%) | Grau 3 – 4 (%) |
| Distúrbios do sangue e sistema linfático | | | | |
| Trombocitopenia (número baixo de plaquetas) | 29 | 6 | 2,4 | 0,3 |
| Anemia | 10,1 | 1,1 | 9 | 0,1 |
| Distúrbios gastrintestinais | | | | |
| Náusea | 42 | 0,5 | 13 | 0,3 |
| Prisão de ventre | 17 | 0,1 | 8 | 0 |
| Aftas | 15 | 0,1 | 8 | 0,1 |
| Vômito | 15 | 0,5 | 5 | 0,3 |
| Boca seca | 14 | 0,1 | 1,3 | 0 |
| Diarreia | 12 | 0,8 | 13 | 0,3 |
| Dor abdominal | 11 | 0,4 | 7 | 0,3 |
| Distúrbios gerais e condições do local de administração | | | | |
| Fadiga | 50 | 1,1 | 34 | 0,1 |
| Febre | 10 | 0 | 4,0 | 0 |
| Infecções e infestações | | | | |
| Infecção do trato urinário | 10 | 0,3 | 6 | 0,1 |
| Exames | | | | |
| Transaminases aumentadas | 32 | 1,5 | 8 | 0,4 |
| Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo | | | | |
| Dor em músculos e ossos | 30 | 0,7 | 29 | 0,7 |
| Dor nas articulações | 26 | 0,1 | 21 | 0 |
| Dor nos músculos | 15 | 0,4 | 11 | 0 |
| Distúrbios do sistema nervoso | | | | |
| Dor de cabeça | 28 | 0 | 17 | 0,1 |
| Neuropatia periférica (alteração de nervos das extremidades) | 28 | 1,6 | 14 | 0,1 |
| Tontura | 10 | 0,1 | 8 | 0,3 |
| Distúrbios psiquiátricos | | | | |
| Insônia | 14 | 0 | 12 | 0,1 |
| Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais | | | | |
| Sangramento pelo nariz | 22 | 0 | 3,5 | 0 |
| Tosse | 14 | 0,1 | 12 | 0 |

| Reações Adversas | Kadcyla® n = 740 | | Trastuzumabe n = 720 | |
|------------------------------|---------------------|----------------|-------------------------|----------------|
| | Todos os graus (%) | Grau 3 – 4 (%) | Todos os graus (%) | Grau 3 – 4 (%) |
| Distúrbios vasculares | | | | |
| Hemorragia | 29 | 0,4* | 10 | 0,3 |

*Incluindo um caso de hemorragia fatal.

As seguintes reações adversas clinicamente relevantes foram reportadas em < 10% dos pacientes do grupo tratado com **Kadcyla®** no estudo KATHERINE: fosfatase alcalina aumentada no sangue (8%), alteração do paladar (8%), falta de ar (8%), neutropenia (diminuição de um tipo de glóbulo branco do sangue responsável pelo combate a infecções) (8%), aumento da bilirrubina no sangue (7%), potássio baixo no sangue (7%), coceira (7%), hipertensão (6%), lacrimejamento aumentado (6%), calafrio (5%), olho seco (4,5%), má digestão (4,3%), edema periférico (inchaço) (3,9%), visão turva (3,9%), conjuntivite (3,5%), disfunção do ventrículo esquerdo (distúrbio do funcionamento da principal parte do coração no bombeamento do sangue para o corpo) (3,0%), alergia ao medicamento (2,7%), reação relacionada à infusão (1,6%), pneumonite por radiação (1,5%), pneumonite (inflamação de tecidos do pulmão) (1,1%), erupção cutânea (alteração da pele) (1,1%), astenia (fraqueza) (0,4%) e hiperplasia regenerativa nodular (doença rara, em que existe transformação do tecido do fígado, que ficam pequenos nódulos regenerativos. Isto provoca aumento da pressão da veia porta sem que exista cirrose do fígado) (0,3%).

Alterações laboratoriais dos pacientes no estudo clínico BO27938

As alterações em exames laboratoriais encontradas no estudo clínico referem-se a alterações da função do fígado (bilirrubina e transaminases aumentadas), de células sanguíneas (número baixo de plaquetas, hemoglobina e neutrófilos) e potássio diminuído. Seu médico avaliará as possíveis alterações laboratoriais.

Atenção: este produto é um medicamento com nova indicação no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico ou cirurgião-dentista.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTO?

Não existe um antídoto conhecido para uma dose excessiva de trastuzumabe entansina. Em caso de superdose, o monitoramento precisará ser rigoroso. Foram reportados casos de superdose em tratamento com trastuzumabe entansina, a maioria associada à redução do número de plaquetas, e houve um óbito. No caso fatal, o paciente recebeu trastuzumabe entansina de forma incorreta na dose de 6 mg/kg, e morreu aproximadamente 3 semanas depois do ocorrido. A causa do óbito e a existência de relação com **Kadcyla®** não foram estabelecidas.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS - 1.0100.0659

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

Fabricado 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 ou por Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha

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 15/04/2021.

CDS 10.0A_Pac



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 | Nº 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 | VPS: - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - POSOLOGIA E MODO DE USAR - REAÇÕES ADVERSAS VP: - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? | 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 | VPS: - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - POSOLOGIA E MODO DE USAR VP: - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? | 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 | VPS: - DIZERES LEGAIS VP: - DIZERES LEGAIS | VP/VPS | 100 mg 160 mg |
| 03/04/2017 | 0530582/17-9 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 03/04/2017 | 0530582/17-9 | 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 |
| 18/02/2019 | 0152447/19-0 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 18/02/2019 | 0152447/19-0 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 18/02/2019 | VPS: 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso | VP/VPS | 100 mg 160 mg |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|---|--------------------------|------------------------------|---|--------------------------|---|--------|------------------|
| | | | | | | | guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? | | |
| 24/07/2019 | 0827472/19-0 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 19/02/2019 | 0158266/19-6 | 1615 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DE NOVA INDICAÇÃO TERAPÊUTICA NO PAÍS | 08/07/2019 | VPS - Indicações - Resultados de eficácia - Posologia e modo de usar - Características farmacológicas - Advertências e precauções - Reações Adversas VP - Para que este medicamento é indicado? - Como devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode causar? | VP/VPS | 100 mg 160 mg |
| 21/08/2019 | 2024747/19-8 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 21/08/2019 | 2024747/19-8 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 21/08/2019 | VPS - Posologia VP - O que devo saber antes de usar este medicamento? | VP/VPS | 100 mg 160 mg |
| 12/03/2020 | 0754085/20-0 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 12/03/2020 | 0754085/20-0 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 12/03/2020 | VPS - Advertências e precauções VP - O que devo saber antes de usar este medicamento? | VP/VPS | 100 mg 160 mg |
| 06/04/2021 | 1318065/21-7 | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 12/03/2021 06/04/2021 | 0970073/21-1 1318065/21-7 | 11979 – PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Menor (*) 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 12/03/2021 06/04/2021 | VPS - Advertências e Precauções - Reações Adversas - Dizeres Legais VP - O que devo fazer antes de usar este medicamento? - Dizeres Legais | VP/VPS | 100 mg 160 mg |

| | | | | | | | | | |
|------------|----------------|---|------------|----------------|---|------------|-----------------------------------|-----|------------------|
| 15/04/2021 | Não disponível | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 15/04/2021 | Não disponível | 10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 15/04/2021 | VPS - Posologia e Modo de Usar | VPS | 100 mg 160 mg |
|------------|----------------|---|------------|----------------|---|------------|-----------------------------------|-----|------------------|