Kadcyla®

(trastuzumabe entansina)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Pó liofilizado para solução injetável
100 mg / 160 mg

Kadcyla® **Roche**

trastuzumabe entansina

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.

Câncer de mama inicial

Kadcyla® é indicado em monoterapia para o tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo em estágio inicial que apresentam doença residual invasiva após o tratamento neoadjuvante baseado em taxano e trastuzumabe.

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/m^2 via oral, duas vezes por dia, nos Dias 1 a 14 de um ciclo de 21 dias.

Os desfechos primários de eficácia do estudo foram sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada por um comitê de revisão independente (CRI) e sobrevida global (SG) e porcentagens 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
Hazard ratio (estratificado*)	0,650	
IC 95% para *hazard ratio*	(0,549, 0,771)	
Valor de p (teste *log-rank*, 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
Hazard ratio (estratificado*)	0,682	
IC 95% para *hazard ratio*	(0,548, 0,849)	
Valor de p (teste *log-rank**)	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 *log-rank**)	< 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 *log-rank**)	0,0121	

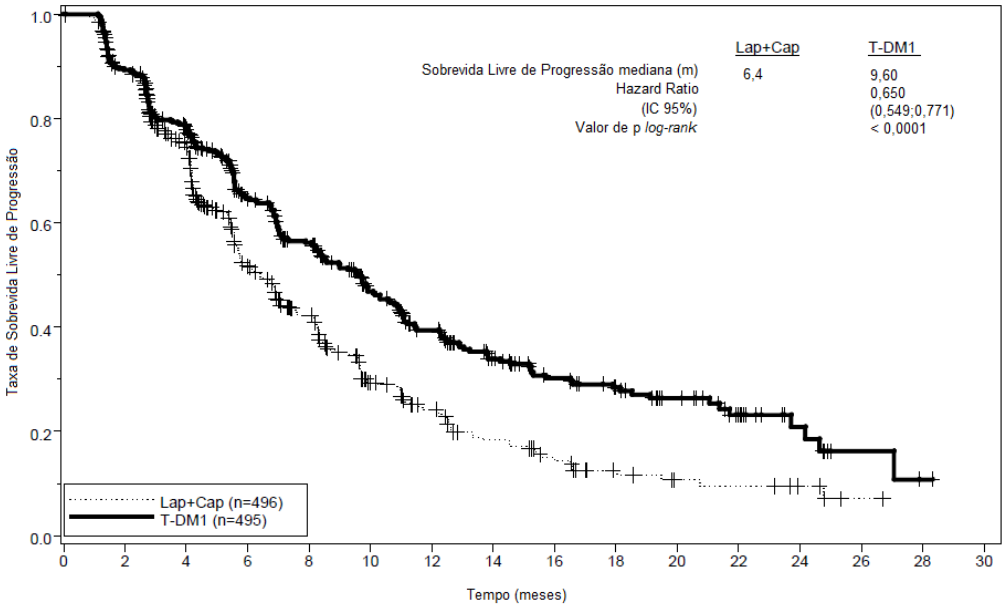
SLP = sobrevida livre de progressão; TRO = taxa de resposta objetiva

*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]

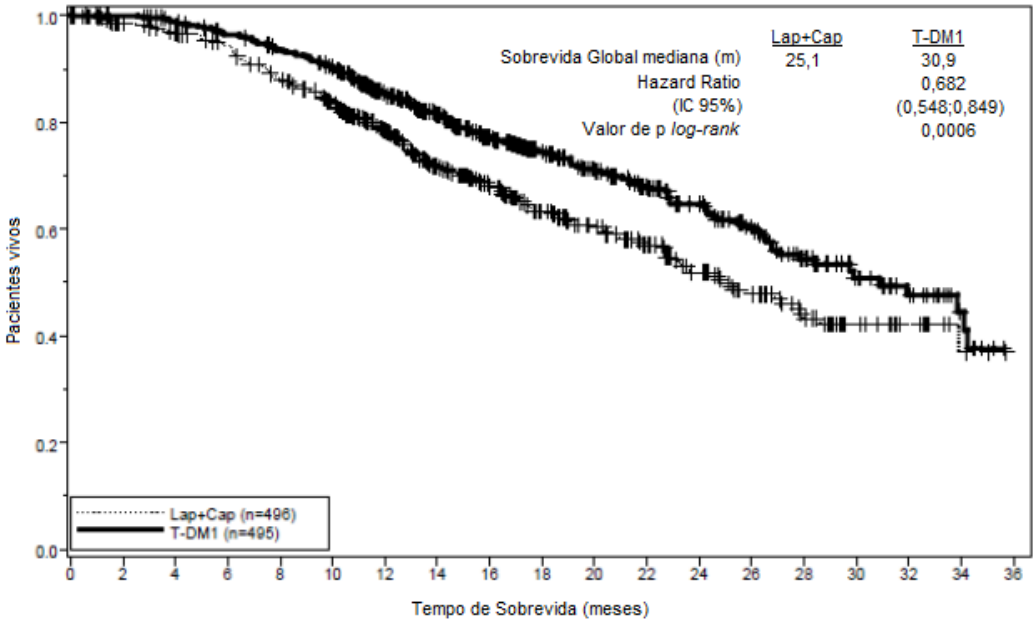
Figura 1 – Curva de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão avaliada pelo CRI



Número sob risco																
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																		
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/m^2 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]

Câncer de mama inicial
KATHERINE (BO29738/NCT01772472) foi um estudo randomizado, multicêntrico e aberto de 1486 pacientes com câncer de mama inicial HER2-positivo. Foi requerido que os pacientes com tumor residual invasivo na mama e / ou linfonodos axilares tivessem recebido terapia neoadjuvante à base de taxano e trastuzumabe. Os pacientes receberam radioterapia e / ou terapia hormonal concomitante ao tratamento do estudo, de acordo com as diretrizes locais. Amostras de tumores de mama foram necessárias para mostrar a superexpressão de HER2 definida como 3+ IHQ ou razão de amplificação ISH ≥ 2,0, determinada em um laboratório central, utilizando os testes *Ventana's PATHWAY anti-HER2-/neu Rabbit Monoclonal Primary Antibody* ou *INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail*. Os pacientes foram randomizados (1: 1) para receber **Kadcyla®** ou trastuzumabe. A randomização foi estratificada por estágio clínico na apresentação, *status* dos receptores hormonais, terapia pré-operatória anti-HER2 [trastuzumabe, trastuzumabe mais agente (s) adicional (is) anti-HER2] e avaliação do *status* patológico dos linfonodos após a terapia pré-operatória.[5]
Kadcyla® foi administrado por via intravenosa a 3,6 mg/kg no dia 1 de um ciclo de 21 dias. Trastuzumabe foi administrado por via intravenosa a 6 mg/kg no dia 1 de um ciclo de 21 dias. Os pacientes foram tratados com **Kadcyla®** ou trastuzumabe por um total de 14 ciclos, a menos que houvesse recorrência da doença, retirada do consentimento ou toxicidade inaceitável. No momento da análise do principal desfecho de eficácia, a duração mediana do tratamento foi de 10 meses para pacientes tratados com ambos **Kadcyla®** e trastuzumabe. Os pacientes que descontinuaram o tratamento com **Kadcyla®** poderiam completar o restante da terapia planejada anti-HER2 com trastuzumabe, se apropriado, com base em considerações de toxicidade e a critério do investigador. [5]
O principal desfecho de eficácia do estudo foi sobrevida livre de doença invasiva (SLDi). A SLDi foi definida como o tempo desde a data de randomização até a primeira ocorrência de recidiva do tumor mamário invasivo ipsilateral, recidiva local ipsilateral ou regional invasiva do câncer de mama, recorrência a distância, câncer de mama invasivo contralateral ou morte por qualquer causa. Desfechos de eficácia adicionais incluíram SLDi incluindo segundo câncer de mama não primário, sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida global (SG). [5]
A demografia dos pacientes e as características iniciais do tumor foram geralmente equilibradas entre os braços do tratamento. A idade mediana foi de aproximadamente 49 anos (faixa de 23 a 80 anos), 73% eram brancos, 9% eram asiáticos, 6% eram índio americanos ou nativos do Alasca e 3% eram negros ou afro-americanos. A maioria dos pacientes eram mulheres (99,7%). Recrutamento por região ocorreu da seguinte maneira: 23% na América do Norte, 54% na Europa e 23% em outros países do mundo. As características prognósticas do tumor foram semelhantes dentre os braços do estudo, incluindo *status* do receptor hormonal (positivo: 72%, negativo: 28%), estágio clínico na apresentação (inoperável: 25%, operável: 75%) e *status* nodal patológico após terapia pré-operatória (linfonodo positivo: 46%, linfonodo negativo ou não avaliado: 54%).
A maioria dos pacientes (77%) recebeu um regime de quimioterapia neoadjuvante contendo antraciclina. Vinte por cento dos pacientes receberam outro agente anti-HER2 além de trastuzumabe como um componente da terapia neoadjuvante, 94% desses pacientes receberam pertuzumabe. [5]
Após um acompanhamento mediano de 40 meses, uma melhora estatisticamente significativa na SLDi foi observada em pacientes que receberam **Kadcyla®**em comparação com trastuzumabe . Os dados de sobrevida global não eram maduros no momento da análise da SLDi [98 mortes (6,6%) ocorreram em 1486 pacientes]. Os resultados de eficácia do estudo KATHERINE estão resumidos na Tabela 2 e na Figura 3. [5]

Resultados consistentes foram observados com **Kadcyla®** em termos de SLDi em subgrupos baseados em fatores de estratificação, principais características demográficas e de doença e tratamentos anteriores.

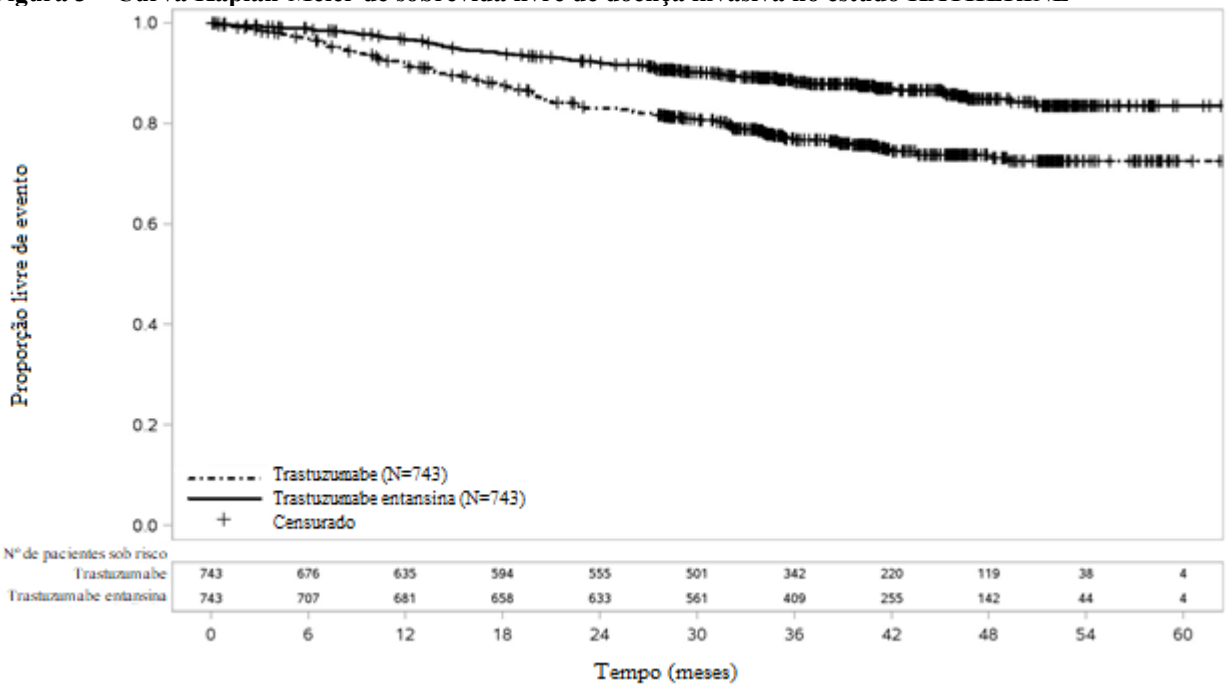
Tabela 2 – Resultados de eficácia do estudo KATHERINE

	Kadcyla® N= 743	**trastuzumabe N= 743**
Sobrevida livre de doença invasiva (SLDi)[1,4]		
Número (%) de pacientes com evento	91 (12,2%)	165 (22,2%)
HR [IC 95%][2]	0,50 [0,39; 0,64]	
Valor de p (teste Log-Rank, não estratificado)	<0,0001	
Taxa de 3 anos livre de evento[3], % [IC 95%]	88,3 [85,8; 90,7]	77,0 [73,8; 80,7]
SLDi incluindo segundo câncer primário não mamário		
Número (%) de pacientes com evento	95 (12,8%)	167 (22,5%)
HR [IC 95%][2]	0,51 [0,40; 0,66]	
Taxa de 3 anos sem evento[3], % [IC 95%]	87,7 [85,2; 90,2]	76,9 [73,7; 80,1]
Sobrevida livre de doença (SLD)		
Número (%) de paciente com evento	98 (13,2%)	167 (22,5%)
HR [IC 95%]	0,53 [0,41; 0,68]	
Taxa de 3 anos livre de evento[3], % [IC 95%]	87,4 [84,9; 89,93]	76,9 [73,7; 80,1]

HR = *Hazard Ratio* (razão de risco); IC: intervalo de confiança
1. Teste hierárquico aplicado para SLDi e SG
2. Análise não estratificada
3. Taxa de 3 anos livre de evento derivada de estimativas de Kaplan-Meier
4. Dados da análise interina pré-especificada (67% do número de eventos para a análise final planejada) com o valor de p comparado ao alfa alocado de 0,0124

Ressalta-se que, entre as recorrências distantes, trastuzumabe entansina reduziu a incidência de recorrências não relacionadas com o sistema nervoso central (SNC), mas não as recorrências no SNC. Enquanto trastuzumabe entansina parece proporcionar algum benefício para pacientes com macrometástase no SNC no cenário de câncer de mama metastático, evidências disponíveis sugerem que trastuzumabe não penetra bem a barreira hematoencefálica e, portanto, é improvável que trastuzumabe entansina trate a doença micrometastática no SNC no cenário adjuvante.

Figura 3 – Curva Kaplan-Meier de sobrevida livre de doença invasiva no estudo KATHERINE



Imunogenicidade[1]
Assim como em todas as proteínas para fins terapêuticos, existe o potencial para uma resposta imune ao **Kadcyla®.** Um total de 1243 pacientes de sete estudos clínicos foram testados em vários momentos para respostas de anticorpos antidrogas (ADA) a **Kadcyla®**. Após a administração de **Kadcyla®**, 5,1% (63/1243) dos pacientes testaram positivo para anticorpos anti-**Kadcyla®** em um ou mais pontos no tempo pós-dose. Nos estudos clínicos, 6,4% (24/376) dos pacientes foram positivos para anticorpos anti-**Kadcyla®**. No estudo clínico EMILIA, 5,2% (24/466) dos pacientes apresentaram resultados positivos para anticorpos anti-**Kadcyla®**, dos quais 13 foram também positivos para anticorpos neutralizantes. No estudo KATHERINE, 3,7% (15/401) dos pacientes testaram positivo para anticorpos anti-**Kadcyla®**, dos quais 5 também foram positivos para anticorpos neutralizantes. Por causa da baixa incidência de ADA, não podem ser feitas conclusões sobre o impacto dos anticorpos anti-**Kadcyla®** na farmacocinética, segurança e eficácia de **Kadcyla®**. A presença de **Kadcyla®** no soro do paciente no momento da amostragem de ADA pode interferir com a capacidade deste ensaio para detectar anticorpos anti- **Kadcyla®** . Como resultado, os dados podem não refletir com precisão a verdadeira incidência do desenvolvimento de anticorpos anti- **Kadcyla®** .

Os dados de imunogenicidade são altamente dependentes da sensibilidade e especificidade dos métodos de teste utilizados. Além disso, a incidência observada de um resultado positivo em um método de teste pode ser influenciada por diversos fatores, incluindo, o manuseio das amostras, a interferência do medicamento, 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. A significância clínica dos anticorpos anti-**Kadcyla®** ainda é desconhecida.

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.
[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.
[5] Relatório de Estudo Clínico – BO27938, (KATHERINE) A randomized, multicenter, open-label Phase III Study to evaluate the efficacy and safety of trastuzumab emtansine versus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with HER2-positive primary breast cancer who have residual tumor present pathologically in the breast or axillary lymph nodes following preoperative therapy. Report No. 1087528 January 2019.

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 tioéter 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
A análise farmacocinética populacional do conjugado de anticorpo-medicamento não sugeriu diferença na exposição de **Kadcyla®** com base no estado da doença (configuração adjuvante *versus* metastática).

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 e no estudo KATHERINE (BO29738) que receberam 3,6 mg/kg de **Kadcyla®** via intravenosa a cada 3 semanas apresentaram concentração sérica máxima ($C_{máx}$) de trastuzumabe entansina no ciclo 1 de 83,4 (± 16,5) µg/mL e 72,6 (± 24,3) µg/mL, respectivamente. 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 **Kadcyla®** 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 e no estudo KATHERINE (BO29738), a média dos níveis máximos de DM1 no Ciclo 1, depois da administração de **Kadcyla®**, foi constantemente baixa e foi em média 4,61 (± 1,61) ng/mL e 4,71 (± 2,25) ng/mL, respectivamente.

Estudos de metabolismo *in vitro* em microssomos 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 trastuzumabe entansina foi de 0,68 L/dia e a meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) foi de, aproximadamente, 4 dias. Nenhum acúmulo de trastuzumabe entansina 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 trastuzumabe entansina. 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 trastuzumabe entansina 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.

População geriátrica
A análise farmacocinética populacional de trastuzumabe entansina mostrou que a idade não afetou a farmacocinética de **Kadcyla®**. Nenhuma diferença significativa foi observada na farmacocinética de trastuzumabe entansina 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 trastuzumabe entansina mostrou que a depuração plasmática de creatinina não afeta a farmacocinética de **Kadcyla®**. A farmacocinética de trastuzumabe entansina 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.

Nenhum estudo formal de farmacocinética foi conduzido e nenhum dado de farmacocinética populacional foi coletado em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh classe C).

Segurança pré-clínica
Carcinogenicidade
Nenhum estudo de carcinogenicidade foi realizado para estabelecer o potencial de carcinogenicidade de **Kadcyla®.**

Genotoxicidade
DM1 foi aneugênico ou clastrogênico após a administração de uma única dose, em um teste *in vivo* de micronúcleos em medula óssea de ratos, em níveis de exposição comparáveis às concentrações médias máximas de DM1 mensuradas em humanos tratados com **Kadcyla®**. DM1 não foi mutagênico no teste de mutação reversa em bactérias (Teste de Ames).

Comprometimento da fertilidade
Com base nos resultados de estudos de toxicidade animal, **Kadcyla®** pode comprometer a fertilidade em humanos. Em um estudo de toxicidade de dose única de ado-trastuzumabe entansina em ratos foi observada a degeneração dos túbulos seminíferos com hemorragia nos testículos, associada ao aumento do peso dos testículos e epidídimos em níveis de dose extremamente tóxicos (60 mg/kg; cerca de 4 vezes a exposição clínica com base na área sobre a curva). A mesma dose em ratas fêmeas resultou em sinais de hemorragia e necrose do corpo lúteo nos ovários. Em macacos tratados com ado-trastuzumabe entansina em doses de até 30 mg/kg (cerca de 7 vezes a exposição clínica com base na área sobre a curva), uma vez a cada três semanas, durante 12 semanas (quatro doses), houve diminuição nos pesos de epidídimos, próstata, testículos, vesículas seminais e útero, embora a interpretação desses efeitos não seja clara, devido à variada maturidade sexual dos animais inscritos.

Toxicidade reprodutiva
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.

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.
A segurança e eficácia de alternar ou trocar entre **Kadcyla®** e produtos que sejam biossimilares, mas que não sejam considerados intercambiáveis, não foi estabelecida. Portanto, o risco-benefício em se alternar ou trocar esses medicamentos deve ser cuidadosamente considerado.

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, exceto para pneumonite por radiação no cenário adjuvante, em que **Kadcyla®** deve ser permanentemente descontinuado para ≥ Grau 3 ou Grau 2 que não responde ao tratamento padrão (vide item "Posologia - Modificações de dose").
Pacientes com dispneia ao repouso causada por complicações de doença maligna avançada, comorbidades e que estão recebendo terapia de radiação pulmonar concomitante 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.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática antes da introdução do tratamento e a cada dose de Kadcyla®.

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®**.
Eventos de redução da FEVE > 10% em relação ao valor basal e/ou ICC foram observados em aproximadamente 22% dos pacientes com câncer de mama metastático no estudo observacional (BO39807) com valor basal da FEVE de 40 – 49% em um cenário do mundo real. A maioria dos pacientes apresentavam outros fatores de risco cardiovasculares. A decisão de administrar **Kadcyla®** em pacientes com câncer de mama metastático e baixa FEVE deve ser tomada apenas após a avaliação cuidadosa do risco benefício e a função cardíaca deve ser monitorada cuidadosamente nesses pacientes.

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/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/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/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®**. Casos raros de trombocitopenia severa e prolongada (trombocitopenia $\geq$ Grau 3 por mais de 90 dias) foram relatados para o **Kadcyla®.** Na maioria desses casos, os pacientes receberam trombopoietina humana recombinante (rhTPO) concomitantemente. **Kadcyla®** não foi estudado em pacientes com número de plaquetas < 100.000/mm^3 antes do início do tratamento. No caso de número de plaquetas diminuído para Grau 3 ou maior (< 50.000/mm^3), não administre **Kadcyla®** até que o número de plaquetas se recupere para Grau 1 ($\geq$ 75.000/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. Durante a experiência pós-comercialização foram observados casos muito raros de lesão ou necrose epidérmica após extravasamento. 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
Kadcyla® apresenta influência nula ou negligenciável na capacidade de dirigir e operar máquinas. A importância das reações adversas notificadas como fadiga, dor de cabeça, tonturas e visão turva sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas é desconhecida. Os pacientes que apresentem sintomas de reações relacionadas com a infusão (rubor,

tremores, febre, dificuldade em respirar, pressão arterial baixa ou batimentos cardíacos acelerados) devem ser aconselhados a não conduzir e utilizar máquinas até que os sintomas diminuam.

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 foram realizados estudos clínicos com **Kadcyla®** em mulheres 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.

Contracepção
Pacientes com possibilidade de engravidar devem utilizar contracepção efetiva durante tratamento com **Kadcyla®** e por, pelo menos, sete meses depois da última dose de **Kadcyla®**.

Pacientes de sexo biológico masculino que tenham parceiro(a) com possibilidade de engravidar devem utilizar contracepção efetiva durante tratamento com **Kadcyla®** e por, pelo menos, 4 meses após a última dose de **Kadcyla®**.

Trabalho de parto
O uso de **Kadcyla®** durante o trabalho de parto e parto não foi estabelecido.

Lactação
Não se sabe se **Kadcyla®** é excretado no leite materno 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 da última dose de **Kadcyla®**.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.
Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

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.
Dos 495 pacientes que foram randomizados para **Kadcyla®** no estudo clínico EMILIA, 65 pacientes (13%) tinham ≥ 65 anos de idade e 11 pacientes (2%) tinham ≥ 75 anos de idade. Em pacientes ≥ 65 anos de idade (n = 138 em ambos os braços de tratamento), as razoes de risco para sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) foram 1,06 (IC 95%: 0,68; 1,66) e 1,05 (IC 95%: 0,58; 1,91), respectivamente. Não foram observadas diferenças globais na segurança de **Kadcyla®** em doentes com idade ≥ 65 em comparação com doentes com idade <65 anos. EMILIA não incluiu um número suficiente de pacientes com idade ≥ 75 anos para tirar conclusões sobre a segurança ou eficácia do **Kadcyla®** nessa faixa etária. Dos 743 pacientes que foram randomizados para **Kadcyla®** em KATHERINE, 58 pacientes (8%) tinham ≥ 65 anos de idade e 2 pacientes (0,3%) tinham ≥ 75 anos de idade. Não foram observadas diferenças globais na segurança ou eficácia de **Kadcyla®** em pacientes com idade ≥ 65 em relação aos com idade <65 anos. KATHERINE não incluiu um número suficiente de pacientes com idade ≥ 75 anos para tirar conclusões sobre a segurança ou eficácia do **Kadcyla®** nessa faixa etária.

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*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Não foram conduzidos estudos formais em humanos sobre interação medicamentosa com **Kadcyla®**. Estudos sobre metabolismo *in vitro* em microssomos 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 8ºC).

Prazo de validade do pó em frasco-ampola fechado
Este medicamento possui prazo de validade de 48 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 8ºC, 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 8ºC. 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 8ºC, 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 8ºC. 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.

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.

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) ou hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) em um teste validado.

O desempenho inadequado do ensaio, incluindo o uso de tecido fixado de maneira inadequada, a não utilização de reagentes especificados, o desvio de instruções específicas do ensaio e a falha em incluir controles apropriados para a validação do ensaio, podem levar a resultados não confiáveis.

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 **Kadcyla®**. 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 **Kadcyla®** reconstituído em temperatura entre 2 e 8ºC. Descarte o **Kadcyla®** 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 **Kadcyla®**/kg de peso (vide item "Posologia e Modo de Usar – Modificações de dose" para esquema de redução de dose):

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

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 ºC. 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. **Kadcyla®** 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).
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.

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.

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 3 e 4.
A dose de **Kadcyla®** não deve ser reescalonada depois de ter sido feita uma redução de dose.

Tabela 3 – Esquema de redução da dose devido aos eventos adversos

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 4 – Orientações de modificação de dose para Kadcyla®

Modificações de dose em pacientes com câncer de mama metastático		
Reação adversa	**Gravidade**	**Modificação do tratamento**
Aumento das transaminases (AST/ALT)	Grau 2 (> 2.5 a ≤ 5 × LSN)	Tratar com o mesmo nível de dose
	Grau 3 (> 5 a ≤ 20 × LSN)	Não administre **Kadcyla®** até que AST/ALT se recupere para Grau ≤ 2 e depois reduza um nível de dose
	Grau 4 (> 20 × LSN)	Descontinue **Kadcyla®**

Hiperbilirrubinemia	Grau 2 (> 1.5 a ≤ 3 × LSN)	Não administre **Kadcyla®** até que a bilirrubina total se recupere para Grau ≤ 1 e depois trate com o mesmo nível de dose
	Grau 3 (> 3 a ≤ 10 × LSN)	Não administre **Kadcyla®** até que a bilirrubina total se recupere até Grau ≤ 1 e depois reduza um nível de dose
	Grau 4 (> 10 × LSN)	Descontinue **Kadcyla®**
Lesão hepática induzida por drogas (LHID)	Transaminases séricas > 3 x LSN e bilirrubina total concomitante > 2 x LSN.	Descontinue **Kadcyla®** permanentemente na ausência de outra causa para a elevação das enzimas hepáticas e bilirrubina, por exemplo, metástase hepática ou medicação concomitante
Hiperplasia nodular regenerativa (HNR)	Todos os graus	Descontinuar permanentemente **Kadcyla®**
Trombocitopenia	Grau 3 (25.000 a < 50.000/mm^3)	Não administre **Kadcyla®** até que o número de plaquetas se recupere para ≤ Grau 1 (≥ 75.000/mm^3) e depois trate com o mesmo nível de dose
	Grau 4 (< 25,000/mm^3)	Não administre **Kadcyla®** até que o número de plaquetas se recupere para ≤ Grau 1 (≥ 75.000/mm^3) e depois reduza um nível de dose
Disfunção ventricular esquerda	ICC sintomática	Descontinue **Kadcyla®**
	FEVE < 40%	Não administre **Kadcyla®**. Repita avaliação de FEVE dentro de 3 semanas. Se for confirmado que FEVE < 40%, descontinue **Kadcyla®**.
	FEVE 40% a ≤ 45% e a redução é ≥ 10 pontos percentuais em relação ao valor basal	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®**.
	FEVE 40% a ≤ 45% e a redução é < 10 pontos percentuais em relação ao valor basal	Continue o tratamento com **Kadcyla®**. Repita a avaliação de FEVE dentro de 3 semanas.
	FEVE > 45%	Continue o tratamento com **Kadcyla®**.
Toxicidade pulmonar	Pneumopatia intersticial (PPI) ou pneumonite	Descontinue **Kadcyla®** permanentemente
Neuropatia periférica	Grau 3 – 4	Não administre **Kadcyla®** até a recuperação para Grau ≤ 2
Modificações de dose em pacientes com câncer de mama inicial		
Reação adversa	**Gravidade**	**Modificação do tratamento**
Aumento da alanina transaminase (ALT)	Grau 2 – 3 (> 3,0 a ≤ 20 × LSN no dia agendado do tratamento)	Não administre **Kadcyla®** até que ALT se recupere para Grau ≤ 1 e depois reduza um nível de dose
	Grau 4 (> 20 × LSN a qualquer momento)	Descontinue **Kadcyla®**
Aumento da aspartato transaminase (AST)	Grau 2 (> 3,0 a ≤ 5 × LSN no dia agendado do tratamento)	Não administre **Kadcyla®** até que AST se recupere para Grau ≤ 1 e depois trate com o mesmo nível de dose
	Grau 3 (> 5 a ≤ 20× LSN no dia agendado do tratamento)	Não administre **Kadcyla®** até que AST se recupere para Grau ≤ 1 e depois reduza um nível de dose

	Grau 4 (> 20 × LSN a qualquer momento)	Descontinue **Kadcyla®**
Hiperbilirrubinemia	BT > 1,0 a ≤ 2,0 × LSN no dia agendado do tratamento	Não administre **Kadcyla®** até que a bilirrubina total se recupere para ≤ 1,0 x LSN e depois reduza um nível de dose
	BT > 2 × LSN a qualquer momento	Descontinue **Kadcyla®**
Hiperplasia nodular regenerativa (HNR)	Todos os graus	Descontinuar permanentemente **Kadcyla®**
Trombocitopenia	Grau 2 – 3 no dia agendado do tratamento (25.000 a < 75.000/mm^3)	Não administre **Kadcyla®** até que o número de plaquetas se recupere para Grau ≤ 1 (≥ 75.000/mm^3) e depois trate com o mesmo nível de dose. Se um paciente precisar de 2 atrasos por causa de trombocitopenia, considere reduzir a dose em um nível.
	Grau 4 a qualquer momento < 25.000/mm^3	Não administre **Kadcyla®** até que o número de plaquetas se recupere para Grau ≤ 1 (≥ 75.000/mm^3) e depois reduza um nível de dose
Disfunção ventricular esquerda	FEVE < 45%	Não administre **Kadcyla®**. Repita avaliação de FEVE dentro de 3 semanas. Se for confirmado que FEVE < 45%, descontinue **Kadcyla®**.
	FEVE 45% a < 50% e a redução é ≥ 10 pontos percentuais em relação ao valor basal*	Não administre **Kadcyla®**. Repita a avaliação de FEVE dentro de 3 semanas. Se FEVE permanecer < 50% e não tiver se recuperado para < 10 pontos percentuais em relação ao valor basal, descontinue **Kadcyla®**.
	FEVE 45% a < 50% e a redução é < 10 pontos percentuais em relação ao valor basal*	Continue o tratamento com **Kadcyla®**. Repita a avaliação de FEVE dentro de 3 semanas.
	FEVE ≥ 50%	Continue o tratamento com **Kadcyla®**.
Insuficiência cardíaca	ICC sintomática, DSVE Grau 3 – 4 ou insuficiência cardíaca Grau 3 – 4, ou insuficiência cardíaca Grau 2 acompanhada de FEVE < 45%	Descontinue **Kadcyla®**
Neuropatia periférica	Grau 3 – 4	Não administre **Kadcyla®** até a recuperação para Grau ≤ 2
Toxicidade pulmonar	Pneumopatia intersticial (PPI) ou pneumonite	Descontinue **Kadcyla®** permanentemente
Pneumonite relacionada à radioterapia	Grau 2	Descontinue **Kadcyla®** se não houver recuperação com tratamento padrão
	Grau 3 – 4	Descontinue **Kadcyla®**

ALT = alanina transaminase; AST = aspartato transaminase, ICC = insuficiência cardíaca congestiva, LHID = Lesão hepática induzida por drogas; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo, DSVE = disfunção sistólica ventricular esquerda, BT = bilirrubina total, LSN = limite superior da normalidade.

*Antes de iniciar o tratamento com **Kadcyla®**

Instruções posológicas especiais
Uso geriátrico
Não é necessário nenhum ajuste de dose de **Kadcyla®** em pacientes com idade ≥ 65 anos (vide item "Advertências e Precauções – Uso em idosos").

Uso pediátrico
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

Câncer de mama metastático

A segurança de **Kadcyla®** foi avaliada em 1.871 pacientes em estudos clínicos. As reações adversas ao medicamento (RAM) relatadas nos ensaios clínicos (Tabela 5) estão listadas na classe de sistemas de órgãos MedDRA. A categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção: muito comum (≥ 1/10), comum (≥ 1/100 a <1/10), incomum (≥ 1/1.000 a <1/100), rara (≥ 1/10.000 a <1/1.000), muito rara (<1/10.000).

Tabela 5 - Reações adversas ao medicamento que ocorreram em pacientes tratados com Kadcyla® em estudos clínicos

RAM (MedDRA)	**Kadcyla®**		
Classe de sistema de órgãos	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 condições 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			
Hipertensão portal	0,3	0,1	Incomum
Insuficiência hepática	0,1	0,1	Incomum
Hiperplasia regenerativa nodular	0,1	0,0	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 complicações de 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	23,0	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 6 - 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

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 7 foram identificadas em pacientes com câncer de mama inicial HER2-positivo tratados no estudo KATHERINE (vide item "Resultados de Eficácia"). Os pacientes foram randomizados para receber **Kadcyla®** ou trastuzumabe. A duração mediana do tratamento do estudo foi de 10 meses para os pacientes do grupo tratado com **Kadcyla®** e de 10 meses para os pacientes tratados com trastuzumabe.

Cento e noventa (26%) pacientes apresentaram reações adversas Grau ≥ 3 no grupo tratado com **Kadcyla®** em comparação com 111 (15%) pacientes no grupo tratado com trastuzumabe.

Cento e trinta e três pacientes (18%) descontinuaram o tratamento com **Kadcyla®** por causa de uma reação adversa, em comparação com 15 pacientes (2,1%) que descontinuaram trastuzumabe por causa de um evento adverso. Os eventos adversos mais comuns que levaram à descontinuação de **Kadcyla®** (em ≥ 1% dos pacientes) foram diminuição da contagem de plaquetas, aumento da bilirrubina no sangue, diminuição da fração de ejeção, aumento de AST, aumento de ALT e neuropatia periférica.

Ajustes de dose de **Kadcyla®** são permitidos (vide item "Posologia e Modo de Usar"). Cento e seis pacientes (14%) tratados com **Kadcyla®** tiveram reduções de dose. As reações adversas mais frequentes que levaram à redução da dose de **Kadcyla®** (em ≥ 1% dos doentes) incluíram trombocitopenia, aumento das transaminases, bilirrubina no sangue e fadiga. As reações adversas que levaram a atrasos na dose ocorreram em 106 (14%) dos pacientes tratados com **Kadcyla®**. As reações adversas mais frequentes que levaram a um atraso na dose de **Kadcyla®** (em ≥ 1% dos pacientes) foram neutropenia, trombocitopenia e aumento da AST.

Anormalidades laboratoriais selecionadas são descritas na Tabela 8. As reações adversas mais comuns observadas com **Kadcyla®** no estudo randomizado (frequência > 25%) foram fadiga, náusea, aumento das transaminases, dor musculoesquelética, hemorragia, trombocitopenia, cefaleia, neuropatia periférica e artralgia. As reações adversas NCI-CTCAE (versão 3) Grau ≥ 3 (> 2%) foram trombocitopenia e hipertensão.

Tabela 7 - Reações adversas a medicamentos ocorridas em ≥ 10% dos pacientes no estudo KATHERINE[1]

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	29	6	2,4	0,3
Anemia	10,1	1,1	9	0,1
Distúrbios gastrintestinais				
Náusea	42	0,5	13	0,3
Constipação	17	0,1	8	0
Estomatite	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 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
Investigações				
Transaminases aumentadas	32	1,5	8	0,4

Reações Adversas	Kadcyla® n = 740		Trastuzumabe n = 720	
	Todos os graus (%)	Grau 3 – 4 (%)	Todos os graus (%)	Grau 3 – 4 (%)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo				
Dor musculoesquelética	30	0,7	29	0,7
Artralgia	26	0,1	21	0
Mialgia	15	0,4	11	0
Distúrbios do sistema nervoso				
Cefaleia	28	0	17	0,1
Neuropatia periférica	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				
Epistaxe	22	0	3,5	0
Tosse	14	0,1	12	0
Distúrbios vasculares				
Hemorragia	29	0,4*	10	0,3

[1] Termos agrupados foram utilizados para as seguintes reações adversas:

Trombocitopenia: trombocitopenia, diminuição na contagem de plaquetas

Anemia: anemia, hemoglobina diminuída

Estomatite: estomatite, inflamação da mucosa, dor orofaríngea

Dor abdominal: dor abdominal, dor abdominal superior

Infecção do trato urinário: infecção do trato urinário, cistite

Transaminases aumentadas: aumento das transaminases, aumento da aspartato transaminase, aumento da alanina aminotransferase, aumento da gama-glutamiltransferase, teste da função hepática anormal, aumento da enzima hepática, função hepática anormal

Dor musculoesquelética: espasmos musculares, desconforto musculoesquelético, dor torácica musculoesquelética, dor nas costas, dor nas extremidades, dor óssea, dor musculoesquelética

Neuropatia periférica: neuropatia periférica, neuropatia sensorial periférica, neuropatia motora periférica, parestesia

Hemorragia: termos de hemorragia (excluindo termos de laboratório) (SMQ, largura), termos de laboratório de hemorragia (SMQ, estreito)

*Incluindo um caso de hemorragia fatal.

SMQ= Perguntas MedDRA estandardizadas (Standardised MedDRA Queries)

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%), disgeusia (8%), dispneia (8%), neutropenia (8%), aumento da bilirrubina no sangue (7%), hipocalemia (7%), prurido (7%), hipertensão (6%), lacrimejamento aumentado (6%), calafrio (5%), olho seco (4,5%), dispepsia (4,3%), edema periférico (3,9%), visão turva (3,9%), conjuntivite (3,5%), disfunção do ventrículo esquerdo (3,0%), hipersensibilidade à droga (2,7%), reação relacionada à infusão (1,6%), pneumonite por radiação (1,5%), pneumonite (1,1%), erupção cutânea (1,1%), astenia (0,4%) e hiperplasia regenerativa nodular (0,3%).

Tabela 8 – Anormalidades laboratoriais selecionadas (KATHERINE)

Parâmetro	Kadcyla® n=740			Trastuzumabe n=720		
	Todos os graus (%)	Grau 3 (%)	Grau 4 (%)	Todos os graus (%)	Grau 3 (%)	Grau 4 (%)
Químico						
AST aumentada	79	0,8	0	21	0,1	0
ALT aumentada	55	0,7	0	21	0,1	0
Potássio diminuído	26	2	0,5	9	0,7	0,1
Bilirrubina aumentada	12	0	0	4	0,7	0
Hematológico						
Contagem de plaquetas diminuídas	51	4	2	13	0,1	0,1
Hemoglobina diminuída	31	1	0	29	0,3	0
Neutrófilos diminuídos	24	1	0	19	0,6	0,6

Atenção: este produto é um medicamento que possui 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, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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.

Registro: 1.0100.0659

Produzido por: F. Hoffmann-La Roche Ltd, Kaiseraugst, Suíça

Importado e registrado por:
Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691 – CEP 04730-903 – São Paulo – SP
CNPJ 33.009.945/0001-23

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289
www.roche.com.br

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE
VENDA SOB PRESCRIÇÃO

CDS 13.0_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	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 guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	100 mg 160 mg
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	1435486/21-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2021	1435486/21-1	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
12/01/2022	0156292/22-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/12/20219	6937556/21-9	11979 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Menor (*)	15/12/2021	VPS - Dizeres legais VP Dizeres legais	VP/VPS	100 mg 160 mg
19/01/2022	0244131/22-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/01/2022	0244131/22-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/01/2022	VPS - Advertências e Precauções VP - O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP/VPS	100 mg 160 mg
29/04/2022	2633365/22-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no	29/04/2022	2633365/22-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no	29/04/2022	VPS - Dizeres legais VP - Dizeres legais	VP/VPS	100 mg 160 mg

		bulário RDC 60/12			bulário RDC 60/12				
01/08/2024	1052927/24-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	01/08/2024	1052927/24-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	01/08/2024	VPS - Reações Adversas VP - Quais os males que este medicamento pode causar?	VP/VPS	100 mg 160 mg
11/02/2025	0193176/25-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	06/05/2024	0592891/24-5	70 – PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração do prazo de validade do produto terminado – Moderada	13/01/2025	VPS - Cuidados de Armazenamento do Medicamento	VPS	100 mg 160 mg
23/06/2025	0824768/25-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	23/06/2025	0824768/25-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	23/06/2025	VPS - Advertências e Precauções - Dizeres Legais VP - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Dizeres Legais	VP/VPS	100 mg 160 mg
29/10/2025	1435715/25-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	29/10/2025	1435715/25-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	29/10/2025	VPS - Advertências e Precauções VP - O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP/VPS	100 mg 160 mg
Não disponível	Não disponível	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	Não disponível	Não disponível	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	Não disponivel	VPS - Advertências e Precauções VP - O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP/VPS	100 mg 160 mg