



KANJINTI®

(trastuzumabe)

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.

Pó liofilizado para solução injetável

150mg e 440mg

KANJINTI®
trastuzumabe

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado para concentrado para solução injetável

KANJINTI 150 mg pó liofilizado para solução injetável: cada embalagem contém um frasco-ampola com 150 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução injetável.

KANJINTI 440 mg pó liofilizado para solução injetável: cada embalagem contém um frasco-ampola multidose com 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução injetável acompanhado de um frasco com 20 mL de diluente.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco- ampola de 150 mg contém:

	150 mg/7,2 mL
trastuzumabe.....	21 mg/mL*
Excipientes: cloridrato de histidina, histidina, trealose di-hidratada e polissorbato 20.....	q.s.

*Após reconstituição

Cada frasco-ampola de 440 mg** contém:

	440 mg/20 mL
trastuzumabe.....	21 mg/mL*
Excipientes: cloridrato de histidina, histidina, trealose di-hidratada e polissorbato 20.....	q.s.

*Após reconstituição

** Uma dose rotulada de 440 mg considera um excesso de volume de 5% que garante que pelo menos 420 mg possam ser extraídos de cada frasco

Cada frasco-ampola de diluente (solução para reconstituição para frasco-ampola de KANJINTI 440 mg multidose) contém:

	20 mL
Excipientes: água para injeção (solução estéril aquosa com 1,1% de álcool benzílico).	q.s.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESSE MEDICAMENTO É INDICADO?

Este medicamento é utilizado para o tratamento de:

Câncer de mama metastático

KANJINTI é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático que apresentam tumores HER2-positivo:

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

Câncer de mama inicial

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

- após cirurgia, quimioterapia (neoadjuvante ou adjuvante) e radioterapia (quando aplicável);

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

Câncer gástrico avançado

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

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O trastuzumabe é um anticorpo desenvolvido por engenharia genética, com mecanismo de ação complexo, dirigido seletivamente contra uma proteína que está presente em pessoas com determinados tumores de mama e gástrico. O seu médico saberá identificar apropriadamente se você é ou não candidato ao tratamento com KANJINTI e fornecerá as explicações que você necessitar sobre a atividade deste medicamento.

O tempo médio para verificar se a ação de KANJINTI está sendo eficaz depende do tratamento que foi prescrito pelo seu médico, das características do seu organismo e da doença.

KANJINTI é um medicamento biossimilar e é muito semelhante ao medicamento Herceptin (trastuzumabe). Isto significa que o produto não demonstrou diferenças clinicamente significativas em termos de segurança e eficácia em relação ao produto comparador Herceptin.

Medicamento biológico comparador (produto comparador): Herceptin (trastuzumabe), registrado por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

KANJINTI é contraindicado a pacientes com alergia conhecida ao trastuzumabe ou a qualquer outro excipiente da fórmula.

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

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

Existem várias condições que exigem cuidados especiais na administração deste medicamento, embora não sejam contraindicações absolutas. Entre elas, as mais comuns são insuficiência cardíaca, angina do peito e pressão alta não controlada. Seu médico saberá identificar essas situações e adotar as medidas adequadas.

Pacientes idosos

Não foram realizados estudos específicos em pessoas com idade acima de 65 anos. Nos estudos clínicos, pacientes idosos receberam as mesmas doses de trastuzumabe indicadas para adultos jovens.

Uso pediátrico

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

Pacientes com insuficiência renal (distúrbios nos rins)

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

Pacientes com insuficiência hepática (distúrbios no fígado)

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

Gravidez e amamentação

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

KANJINTI deve ser evitado durante a gravidez, a menos que os potenciais benefícios para a mãe superem os riscos potenciais para o feto. No período de pós-comercialização, foram relatados casos de problemas de crescimento e/ou insuficiência renal em fetos associados ao oligoâmnio (baixa produção de líquido amniótico) em mulheres grávidas que receberam trastuzumabe, alguns associados à hipoplasia pulmonar (pulmão pouco desenvolvido) fatal do feto. As mulheres em idade fértil devem ser instruídas a usar métodos contraceptivos efetivos durante o tratamento com KANJINTI e por sete meses após o término do tratamento. As mulheres que engravidarem devem ser informadas sobre a possibilidade de dano ao feto. Se uma mulher grávida for tratada com KANJINTI, ou se a paciente engravidar enquanto estiver sendo tratada com KANJINTI ou dentro do período de sete meses após a última dose de KANJINTI, é aconselhável monitoramento cuidadoso por uma equipe multidisciplinar. Se ocorrer gravidez durante o uso ou nos 7 meses seguintes da última dose de Kanjinti, por favor, reporte imediatamente para o SAC da Amgen 0800 264 0800. Informações adicionais serão requeridas durante a gravidez exposta a Kanjinti e no primeiro ano de vida do recém-nascido. Não se sabe se trastuzumabe pode afetar a capacidade de reprodução.

Não se sabe se o trastuzumabe é excretado no leite humano.

Informe ao médico se estiver amamentando. Você não deve amamentar enquanto estiver em tratamento com KANJINTI.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

O trastuzumabe possui uma pequena influência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Tontura e sonolência podem ocorrer durante o tratamento com Herceptin (vide item “**Quais os males que este medicamento pode me causar?**”).

Pacientes que apresentam sintomas relacionados à infusão, vide item “Quais os males que este medicamento pode me causar?”, devem ser orientados a não dirigir veículos ou operar máquinas até que os sintomas sejam resolvidos por completo.

Até o momento não há informações de que trastuzumabe possa causar *doping*. Em caso de dúvida, consulte o seu médico.

Principais interações medicamentosas

Não foram observadas interações clinicamente significativas entre trastuzumabe e a medicação utilizada concomitantemente nos estudos clínicos. Não foi realizado nenhum estudo formal de interação de com outros agentes com trastuzumabe. Se ocorrer alguma reação inesperada, o seu médico saberá como lidar com esses problemas.

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?

Antes de aberto, KANJINTI deve ser mantido sob refrigeração (entre 2°C a 8°C). O profissional de saúde saberá como armazenar o medicamento depois de aberto.

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

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

KANJINTI em seu frasco-ampola original é um pó liofilizado para administração intravenosa que apresenta coloração branca a amarela pálida. KANJINTI reconstituído resulta em uma solução transparente incolor a amarela pálida e deve ser essencialmente livre de partículas visíveis.

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.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O profissional de saúde saberá como preparar o medicamento.

Este medicamento é de uso hospitalar e, depois de preparado, deve ser diluído em soro fisiológico para infusão via intravenosa antes de ser administrado.

Este medicamento só poderá ser aplicado por profissionais treinados e habilitados. Seu médico conhece os detalhes da administração e poderá fornecer todas as informações necessárias.

Posologia

Câncer de mama

Uso semanal

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

A dose inicial recomendada de KANJINTI é de 4 mg/kg de peso corpóreo; para as doses seguintes, recomenda-se 2 mg/kg de peso corpóreo, uma vez por semana, em infusão intravenosa

Uso a cada três semanas

A dose inicial de ataque é de 8 mg/kg de peso corpóreo, seguida por 6 mg/kg de peso corpóreo 3 semanas depois e, então, 6 mg/kg, repetida a intervalos de 3 semanas, em infusões com duração de, aproximadamente, 90 minutos. Se a dose anterior foi bem tolerada, o tempo de infusão poderá ser reduzido para 30 minutos.

Câncer gástrico

Uso a cada três semanas

A dose inicial de ataque é de 8 mg/kg de peso corpóreo, seguida por 6 mg/kg de peso corpóreo 3 semanas depois e, então, 6 mg/kg, repetida a intervalos de 3 semanas, em infusões intravenosas com duração de, aproximadamente, 90 minutos. Se a dose anterior foi bem tolerada, o tempo de infusão poderá ser reduzido para 30 minutos.

Você será observado por um profissional de saúde durante a infusão de KANJINTI para verificar se ocorrer aparecimento de febre e calafrios ou outros sintomas associados à infusão. A interrupção da infusão pode ajudar a controlar tais sintomas. A infusão pode ser retomada quando os sintomas diminuírem.

Duração do tratamento

Pacientes com câncer de mama metastático devem ser tratados com KANJINTI até progressão da doença.

Pacientes com câncer de mama inicial devem ser tratados por um ano ou até a recaída da doença, o que ocorrer primeiro. Estender o tratamento além de um ano para pacientes com câncer de mama inicial não é recomendado.

Via de administração- via intravenosa. Não deve ser administrado como injeção intravenosa rápida ou em bolus.

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.

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

Seu médico saberá quando deverá ser aplicada a próxima dose de KANJINTI.

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

8. QUAIS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

KANJINTI pode causar reações indesejáveis assim como quaisquer medicamentos antitumorais em geral.

A tabela 1 a seguir resume as reações adversas que foram relatadas em associação com o uso de Herceptin isolado ou em combinação com quimioterapia em estudos clínicos. Todos os termos incluídos são baseados na maior porcentagem observada nos estudos clínicos.

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

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

Tabela 1. Reações adversas ao medicamento que ocorreram em pacientes tratados com Herceptin em estudos clínicos

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
Infecções e infestações	Nasofaringite	Muito comum
	Infecção	Muito comum
	<i>Influenza</i> (gripe)	Comum
	Faringite	Comum
	Sinusite	Comum
	Rinite	Comum
	Infecção do trato respiratório superior	Comum
	Infecção do trato urinário	Comum
	Sepse neutropênica (infecção generalizada)	Comum
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Anemia	Muito comum
	Trombocitopenia (redução das plaquetas, que auxiliam na coagulação do sangue)	Muito comum
	Neutropenia febril	Muito comum
	Redução da contagem de células brancas sanguíneas / leucopenia	Muito comum
	Neutropenia (redução de um dos tipos de glóbulos brancos, responsável pela defesa de infecções)	Muito Comum
Distúrbios do sistema imune	Hipersensibilidade (reações alérgicas)	Comum
	Choque anafilático (reações alérgicas graves, com dificuldade respiratória e queda brusca da pressão arterial)	Raro
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Redução de peso	Muito comum
	Aumento de peso	Muito comum
	Redução de apetite	Muito comum
Distúrbios psiquiátricos	Insônia	Muito comum
	Depressão	Comum
	Ansiedade	Comum
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura	Muito comum
	Dor de cabeça	Muito comum
	Parestesia (sensibilidade alterada de uma região do corpo, geralmente com formigamento ou dormência)	Muito comum
	Hipoestesia (perda ou diminuição de sensibilidade em determinada região do corpo)	Muito comum
	Disgeusia (alteração do paladar)	Muito comum
	Hipertonia (aumento da rigidez muscular)	Comum
	Neuropatia periférica (distúrbio neurológico periférico)	Comum
	Sonolência	Comum
Distúrbios oculares	Lacrimejamento (aumento)	Muito comum
	Conjuntivite	Muito comum

Distúrbios do ouvido e do labirinto	Surdez	Incomum
Distúrbios cardíacos	Diminuição da fração de ejeção (quantidade de sangue que o coração consegue enviar para a circulação)	Muito Comum
	⁺ Insuficiência cardíaca (congestiva) (incapacidade do coração bombear a quantidade correta de sangue para o corpo, podendo gerar acúmulo de líquido no pulmão, abdômen e nos membros)	Comum
	Cardiomiopatia (alteração do músculo cardíaco)	Comum
	⁺ Taquiarritmia supraventricular (distúrbio do ritmo cardíaco que ocasiona no aumento dos batimentos cardíacos)	Comum
	⁺ Palpitação	Comum
Distúrbios vasculares	Efusão pericárdica (acúmulo anormal de fluidos entre as membranas que envolvem o coração conhecidas como “pericárdio”)	Incomum
	Linfedema (inchaço provocado pelo acúmulo de um líquido denominado linfa)	Muito comum
	Fogachos	Muito comum
	⁺ Pressão baixa	Comum
	Pressão alta	Comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Vasodilatação	Comum
	⁺ Falta de ar	Muito comum
	Epistaxe (sangramento nasal)	Muito comum
	Dor orofaríngea (dor na garganta)	Muito comum
	Tosse	Muito comum
	Rinorreia (coriza)	Muito comum
	Asma	Comum
	Distúrbio pulmonar	Comum
	⁺ Efusão pleural (acúmulo excessivo de fluido entre as membranas que envolvem o pulmão)	Comum
	Pneumonia	Comum
Distúrbios gastrintestinais	Pneumonite (inflamação pulmonar)	Incomum
	Chiado	Incomum
	Diarreia	Muito comum
	Vômito	Muito comum
	Náusea	Muito comum
	Dor abdominal	Muito comum
	Dificuldade de digestão	Muito comum
Constipação	Muito comum	
Distúrbios hepatobiliares	Estomatite (inflamação da cavidade bucal)	Muito comum
	Dano hepatocelular (células do fígado)	Comum
	Icterícia (aumento de bilirrubinas que provocam coloração amarelada em pele e mucosas)	Rara
Distúrbios de pele e de tecido subcutâneo	Eritema (coloração avermelhada da pele)	Muito comum
	Rash (Erupção cutânea)	Muito comum
	Alopecia (Redução parcial ou total de pelos ou cabelos em uma determinada área de pele)	Muito comum
	Síndrome da eritrodisestesia palmo-plantar	Muito comum
	Alterações nas unhas	Muito comum

Acne	Comum
Dermatite	Comum
Pede seca	Comum
Sudorese	Comum
Rash maculopapular (manchas vermelhas na pele em grande parte do corpo)	Comum
Cocceira	Comum
Onicólise (descolamento das unhas)	Comum
Urticária	Incomum

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor nas articulações	Muito comum
	Dor muscular	Muito comum
	Artrite (inflamação nas articulações)	Comum
	Dor nas costas	Comum
	Dor óssea	Comum
	Contrações musculares involuntárias	Comum
	Dor no pescoço	Comum
	Dor nas extremidades	Comum
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Astenia (desânimo)	Muito comum
	Dor torácica	Muito comum
	Calafrios	Muito comum
	Fadiga	Muito comum
	Mal-estar semelhante à gripe	Muito comum
	Reação relacionada à infusão	Muito comum
	Dor	Muito comum
	Febre	Muito comum
	Inchaço de mãos e pés	Muito comum
	Inflamação da mucosa	Muito comum
	Inchaço	Comum
	Indisposição	Comum
Danos, intoxicação e complicações de procedimentos	Toxicidade nas unhas	Muito comum

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

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

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

Imunogenicidade

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

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

Reações relacionadas à infusão e hipersensibilidade - As reações relacionadas à infusão, tais como calafrios e/ou febre, dispneia, hipotensão, sibilância, broncoespasmo, taquicardia, redução na saturação de oxigênio e insuficiência respiratória foram observadas em todos os estudos clínicos com Herceptin (vide item “**O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**”).

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

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

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

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

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

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

Reações anafilactoides foram observadas em casos isolados.

Disfunção cardíaca - Insuficiência cardíaca congestiva (NYHA Classe II-IV) é uma reação adversa comum ao trastuzumabe e associada com resultados fatais. Sinais e sintomas de disfunção cardíaca, tais como falta de ar, ortopneia (dificuldade respiratória quando está na posição deitada), exacerbação da tosse, edema pulmonar, galope S₃ (quando o médico na ausculta percebe três batimentos cardíacos em vez de dois, como seria o normal) ou redução na fração de ejeção ventricular (quantidade de sangue que o coração consegue enviar para a circulação), foram observados em pacientes tratados com trastuzumabe.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Câncer gástrico avançado - A maioria das reduções na fração de ejeção do ventrículo esquerdo – quantidade de sangue que sai do ventrículo esquerdo (FEVE) observadas no estudo BO18255 foi assintomática, com exceção de um paciente no braço contendo Herceptin, cuja queda da FEVE coincidiu com insuficiência cardíaca.

Toxicidade hematológica (relacionada ao sangue)

Câncer de mama - A toxicidade hematológica é rara após a administração de trastuzumabe como monoterapia nos pacientes em tratamento da doença metastática. Houve aumento na toxicidade hematológica em pacientes tratados com a combinação de Herceptin com paclitaxel, comparados com pacientes que receberam paclitaxel isoladamente. A toxicidade hematológica foi também aumentada em pacientes que receberam Herceptin e docetaxel, em comparação com docetaxel isolado. A incidência de neutropenia febril/septicemia neutropênica (diminuição de glóbulos brancos com febre/infecção generalizada com diminuição de glóbulos brancos) também foi aumentada em pacientes tratados com Herceptin mais docetaxel.

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

Tabela 2. Eventos adversos de grau ≥ 3 frequentemente reportados nos distúrbios do sangue e do sistema linfático

	fluoropirimidina / cisplatina (N = 290) (% de pacientes em cada braço de tratamento)	trastuzumabe / fluoropirimidina / cisplatina (N = 294) (% de pacientes em cada braço de tratamento)
Neutropenia (redução de um tipo de glóbulo branco do sangue)	30%	27%
Anemia	10%	12%
Neutropenia febril (febre na vigência de redução de um tipo de glóbulo branco)	3%	5%
Trombocitopenia	3%	5%

A porcentagem total de pacientes que tiveram uma reação adversa (de grau ≥ 3 NCI-CTCAE versão 3.0) que tenha sido classificada sob essa classe do sistema orgânico foi de 38% no braço FP e 40% no braço FP+H.

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

Toxicidade hepática (relacionado ao fígado) e renal

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

Toxicidade hepática grau 3 ou 4, segundo os critérios da OMS, foi menos frequentemente observada entre pacientes que receberam Herceptin e paclitaxel que entre os pacientes que receberam paclitaxel isoladamente (7% comparado com 15%).

Nenhuma toxicidade renal grau 3 ou 4, segundo os critérios da OMS, foi observada.

Câncer gástrico avançado- No estudo BO18255, não houve diferenças significativas na toxicidade hepática e renal observados entre dois braços de tratamento.

Diarreia

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

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

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

Infecção

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

Experiência pós-comercialização

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

Tabela 3. Reações adversas relatadas durante a pós-comercialização

Classe do sistema orgânico	Reação adversa
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Redução da protrombina (substância que auxilia a coagulação sanguínea)
	Trombocitopenia imune
Distúrbios do sistema imune	Reações anafilactoides (reações que lembram anafilaxia, porém com mecanismo diferente, que podem cursar com inchaços, reações cutâneas, coceira, dificuldade para respirar, dores abdominais e choque)
	Reação anafilática (reação alérgica repentina, que pode cursar com rash cutâneo, sensações de formigamento, coceira, inchaço, sibilos e dificuldade respiratória)
Distúrbios Metabólicos e Nutricionais	Síndrome de lise tumoral (destruição de células do tumor e sua liberação no organismo que pode causar aumento de ácido úrico, cálcio, fosfato e diminuição de cálcio no sangue)
Distúrbios oculares	Madarose (perda ou queda dos cílios)
Distúrbios cardíacos	Choque cardiogênico (pressão muito baixa, porque o coração não consegue manter a circulação)
	Taquicardia (aumento da frequência cardíaca)
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Broncoespasmo (diminuição do calibre dos brônquios)
	Redução na saturação de oxigênio

	Insuficiência respiratória
	Doença pulmonar intersticial
	Infiltração pulmonar
	Síndrome do desconforto respiratório agudo
	Desconforto respiratório
	Fibrose pulmonar (substituição do tecido pulmonar normal por cicatriz)
	Hipóxia (concentração reduzida de oxigênio nos tecidos)
	Edema de laringe (inchaço na garganta)
Distúrbios renais e urinários	Glomerulonefropatia (doença dos glomérulos, unidade funcional dos rins)
	Insuficiência renal (problema nos rins)
Condições de gravidez, puerpério e perinatal	Hipoplasia pulmonar (pulmão pouco desenvolvido)
	Hipoplasia renal (rim pouco desenvolvido)
	Oligoâmnio (baixa produção de líquido amniótico)

Eventos adversos

A Tabela 4 indica os eventos adversos que historicamente foram relatados em pacientes que receberam Herceptin. Tendo em vista que não há evidência de relação causal entre Herceptin e esses eventos, eles são considerados como não esperados para o propósito de relatórios de segurança de farmacovigilância.

Tabela 4. Eventos adversos

Classe do sistema orgânico	Evento adverso
Infecções e infestações	Celulite (inflamação das células do tecido subcutâneo)
	Erisipela (um tipo de celulite)
	Sepse (infecção geral do organismo)
	Meningite
	Bronquite
	Herpes-zóster
	Cistite (inflamação da bexiga)
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Leucemia (câncer no sangue)
Distúrbios do sistema imune	Anafilaxia Choque anafilático (reações alérgicas graves, com dificuldade respiratória e queda brusca da pressão arterial)
Distúrbios psiquiátricos	Pensamento anormal
Distúrbios do sistema nervoso	Falta de coordenação motora
	Paresia (disfunção ou interrupção dos movimentos de um ou mais membros)
	Distúrbio cerebrovascular (alteração do cérebro por distúrbios vasculares)
	Edema cerebral
	Letargia Coma
Distúrbios da orelha e labirinto	Vertigem
Distúrbios cardíacos	Efusão pericárdica (aumento excessivo da quantidade de líquido entre as duas camadas da membrana que reveste o coração, “água” no coração)
	Bradycardia (diminuição da frequência cardíaca)
	Pericardite (inflamação do pericárdio, membrana que reveste o coração)
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Soluço
	Falta de ar ao realizar esforços
Distúrbios gastrintestinais	Gastrite
	Pancreatite (inflamação do pâncreas)
Distúrbios hepatobiliares	Insuficiência hepática (problema no fígado)

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor muscular e nos ossos
Distúrbios renais	Disúria (dor ao urinar)
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	Dor nas mamas
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Desconforto torácico

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

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

É muito pouco provável que você receba dose excessiva de KANJINTI. Se isso acontecer, os principais sintomas correspondem as reações indesejáveis descritas para o medicamento, que serão reconhecidos por seu médico, que saberá como tratá-los.

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.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

MS 1.0244.0016

Farm. Resp.: Monica Carolina Dantas Pedrazzi CRF-SP 30.103

Importado por:

Amgen Biotecnologia do Brasil
Rua Patrícia Lucia de Souza, 146.
Taboão da Serra - SP
CNPJ: 18.774.815/0001-93

Fabricado por:

Actavis Italy S.p.A.
Nerviano - Itália
e / ou
Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Dublin - Irlanda

Embalado por:

Amgen Europe B.V.
Breda - Holanda
ou
Amgen Manufacturing Limited
Juncos - Porto Rico

0800 264 0800

SAC

sacbrasil@amgen.com



KAN_PO_VP_03-1

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 expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
02/10/2019	2315282/19-6	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	29/09/2017	2063081/17-6	10369 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade	20/05/2019	Todos os itens	VP/VPS	150 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS 420 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS 420 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS DIL FA VD TRANS X 20 ML
16/07/2020	2310954/20-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/12/2019	3507138/19-9 3507089/19-7	1923 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária 1921 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do Local de Fabricação do Produto a Granel	13/07/2020	- O que devo saber antes de utilizar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? - Advertências e Precauções - Reações Adversas - Dizeres Legais	VP/VPS	150 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS 420 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS 420 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS DIL FA VD TRANS X 20 ML

08/12/2020	4343655/20-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	08/05/2020	1439909/20-1	1513 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração dos cuidados de conservação	23/11/2020	- Cuidados de Armazenamento do Medicamento - Posologia e Modo de Usar	VPS	150 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS 420 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS
24/08/2021	Não disponível	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	05/07/2021	2602010/21-6 2601693/21-1 2601695/21-8	1527 - PRODUTO BIOLÓGICO – Retificação de publicação - EMPRESA	12/07/2021	-Apresentações - Composição	VP/VPS	150 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS 440 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS
24/08/2021	Não disponível	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	05/07/2021	2602010/21-6 2601693/21-1 2601695/21-8	1527 - PRODUTO BIOLÓGICO – Retificação de publicação - EMPRESA	12/07/2021	-Apresentações - Composição	VP/VPS	150 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS 440 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS