



ATO CONVOCATÓRIO PARA AQUISIÇÃO DE MEDICAMENTOS
QUIMIOTERÁPICOS E COADJUVANTES -IGESDF
N.º 71/2020
PEDIDO DE ESCLARECIMENTO

Ilustríssimo Senhor Pregoeiro:

Tendo em vista a intenção de participação por parte da (empresa **MEDCOM COMÉRCIO DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA.**) no **Ato Convocatório n° 71/2020** frente a descrição do item 33 – **Trastuzumabe 440mg** vimos expor e requerer o quanto segue através do **PEDIDO DE ESCLARECIMENTO, abaixo:**

A AMGEN enquanto detentora do registro no MS n° 1.0244.0016.003-2 do KANJINTI 420mg/20ml (trastuzumabe) informa (vide carta informativa anexo) que o mesmo é um biossimilar desenvolvido por via de comparabilidade ao produto biológico referência (HERCEPTIN 440mg), em termos de qualidade, eficácia e segurança. A AMGEN esclarece que o KANJINTI 420 mg, após a diluição atinge a mesma concentração terapêutica que o HERCEPTIN 440mg (21mg/ml de trastuzumabe em 20ml de diluente), conforme consta na bula de ambos os medicamentos disponíveis no bulário eletrônico da ANVISA.


Sendo assim, solicitamos que o Termo de referência possa ser ajustado em consonância com as informações constante nas bulas, na carta informativa com critérios de julgamento que permitam a ampla concorrência (inciso do § 1º, do art. 3º, da Lei n° 8.666/93.) assegurando assim a igualdade de competição aos licitantes.

Solicitamos a V.Sas. que analisem os fatos expostos em anexo e nos posicionem sobre a possibilidade de adequação do descritivo do item e/ou a participação do KANJINTI 420mg, uma vez que após reconstituição ambos atinge a mesma concentração terapêutica.



Colocamo-nos a disposição para quaisquer outros esclarecimento que forem necessários.

Brasília,DF 17 de junho de 2020.



William Costa
RG: 859.796 SSP/DF
CPF: 339.731.481-04



KANJINTI™

(trastuzumabe)

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.

Pó liofilizado para solução injetável

150mg e 420mg

KANJINTI™
trastuzumabe

APRESENTAÇÕES

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

KANJINTI 420 mg pó liofilizado para solução injetável: cada embalagem contém um frasco-ampola com 420 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução injetável.

KANJINTI 420 mg pó liofilizado para solução injetável: cada embalagem contém um frasco-ampola com 420 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 420 mg contém:

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

*Após reconstituição

Cada frasco-ampola de diluente (solução para reconstituição para frasco-ampola de KANJINTI 420 mg multidose) contém:

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Câncer de mama metastático

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

- em monoterapia 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. RESULTADOS DE EFICÁCIA

KANJINTI é um medicamento biológico desenvolvido pela via da comparabilidade (biossimilar). O programa de desenvolvimento clinico do produto foi projetado para demonstrar a comparabilidade entre KANJINTI e o produto comparador Herceptin (trastuzumabe).

Dados de eficácia do KANJINTI

Estudo Comparativo entre KANJINTI e Herceptin (Estudo 20120283)

O Estudo 20120283 foi um estudo de similaridade clínica randomizado, duplo-cego, controlado em mulheres adultas com câncer de mama inicial (EBC) HER2+ desenvolvido para comparar a segurança, eficácia, farmacocinética (PK) e imunogenicidade de KANJINTI com Herceptin. O objetivo primário deste estudo era comparar o efeito do tratamento de KANJINTI com Herceptin com relação à resposta patológica completa (pCR) em mulheres com EBC HER2+.

O Estudo 20120283 incluiu uma fase de quimioterapia inicial, uma fase neoadjuvante e uma fase adjuvante. De acordo com o padrão de cuidado atual para pacientes com EBC HER2+ tratados com Herceptin, indivíduos incluídos receberam quimioterapia inicial consistindo de 90 mg/m² de epirrubina e 600 mg/m² de ciclofosfamida a cada 3 semanas por 4 ciclos. Uma vez concluída a quimioterapia inicial, os indivíduos com função cardíaca adequada foram randomizados para receber o produto investigacional (KANJINTI ou Herceptin) mais 175 mg/m² de paclitaxel a cada 3 semanas por 4 ciclos (80 mg/m² de paclitaxel toda semana por 12 ciclos também foi permitido, se considerado padrão de cuidado local). O produto investigacional foi administrado por um total de 4 ciclos a uma dose única IV de 8 mg/kg, seguida de doses de manutenção por infusão IV de 6 mg/kg a cada 3 semanas (fase neoadjuvante). Cirurgia (lumpectomia ou mastectomia com dissecação do linfonodo sentinela ou dissecação do linfonodo auxiliar) foi concluída de 3 a 7 semanas após a última dose do produto investigacional na fase neoadjuvante, seguida de análise de pCR em mama e gânglios linfáticos, o desfecho de eficácia primário.

Após a cirurgia, os indivíduos entraram na fase adjuvante e receberam o produto investigacional (KANJINTI ou Herceptin) a cada 3 semanas por até 1 ano a partir do primeiro dia da administração do produto investigacional na fase neoadjuvante. Indivíduos que receberam inicialmente KANJINTI durante a fase neoadjuvante continuaram recebendo KANJINTI 6 mg/kg IV a cada 3 semanas durante a fase adjuvante (referidos como KANJINTI/grupo KANJINTI). Indivíduos que receberam inicialmente Herceptin durante a fase neoadjuvante foram randomizados para continuar recebendo Herceptin 6 mg/kg IV a cada 3 semanas durante a fase adjuvante (referidos como Herceptin/grupo Herceptin ou transição para receber KANJINTI 6 mg/kg IV a cada 3 semanas durante a fase adjuvante (referidos como Herceptin/grupo KANJINTI)). A transição única de Herceptin para KANJINTI foi incorporada no desenho do estudo para avaliar qualquer impacto potencial da referida transição na segurança ou imunogenicidade.

Os desfechos co-primários do estudo foram diferença de risco (RD) e razão de risco (RR) de pCR em tecido mamário e linfonodos auxiliares amostrados durante cirurgia (definidos como a ausência de células tumorais no tecido mamário e linfonodos auxiliares, independentemente do carcinoma ductal in situ residual [DCIS]). Para análise dos desfechos co-primários de eficácia, um método de teste sequencial foi implementado onde a equivalência foi a primeira a ser testada na RD de pCR em um nível de significância de 2 lados de 0,05 por comparação do IC de 90% de 2 lados para RD de pCR entre KANJINTI e Herceptin com uma margem fixa de (-13%, 13%). Se o teste de equivalência em RD foi bem-sucedido, a equivalência foi então testada na RR de pCR em um nível de significância de 2 lados de 0,05 por comparação do IC de 90% de 2 lados para RR de pCR entre KANJINTI e Herceptin com uma margem fixa de (0,7586, 1/0,7586).

A análise estatística primária dos desfechos de eficácia co-primários foi realizada utilizando a população avaliável de pCR e foi baseada em uma avaliação laboratorial local de amostras tumorais. A população avaliável de pCR incluía todos os indivíduos randomizados que receberam qualquer quantidade do produto investigacional, foram submetidos a cirurgia e tiveram análise de pCR avaliável de laboratório local. Um total de 696 indivíduos (358 no grupo de tratamento de KANJINTI e 338 no grupo de tratamento de Herceptin) foi incluído na população avaliável de pCR.

Análise de sensibilidade pré-especificada para avaliar consistência da análise estatística primária dos desfechos co-primários foi realizada em uma avaliação laboratorial local de amostras tumorais. Uma avaliação laboratorial central de amostrar tumorais também foi conduzida por patologistas cegos independentes para reduzir a variabilidade interpatologista e fornecer uma avaliação mais consistente comparada a uma avaliação laboratorial local. Resultados da análise primária e de sensibilidade estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1. Diferença de risco e razão de risco de resposta completa patológica em tecido mamário e linfonodos auxiliares (estudo 20120283)

População avaliável de pCR	Avaliação Laboratorial Local		Avaliação Laboratorial Central	
	KANJINTI ^a (N = 358)	Herceptin ^a (N = 338)	KANJINTI (N = 339)	Herceptin (N = 330)
pCR ^b , n (%)				
Sim	172 (48,0)	137 (40,5)	162 (47,8)	138 (41,8)
RD (KANJINTI – Herceptin) ^c (%)	7,3		5,8	
90% IC para RD ^c	(1,2, 13,4)		(-0,5, 12,0)	
RR (KANJINTI /Herceptin) ^c	1,1877		1,1419	
90% IC para RR ^c	(1,0327, 1,3660)		(0,9934, 1,3124)	
População PP	KANJINTI (N = 351)	Herceptin (N = 328)	KANJINTI (N = 333)	Herceptin (N = 321)
pCR ^b , n (%)				
Sim	166 (47,3)	134 (40,9)	156 (46,8)	137 (42,7)
RD (KANJINTI - Herceptin) ^c (%)	6,4		4,1	
90% IC para RD ^c	(0,2, 12,6)		(-2,3, 10,4)	
RR (KANJINTI /Herceptin) ^c	1,1623		1,0986	
90% IC para RR ^c	(1,0084, 1,3396)		(0,9545, 1,2644)	
População ITT Usando NRI	KANJINTI (N = 364)	Herceptin (N = 352)	KANJINTI (N = 364)	Herceptin (N = 352)
pCR ^b , n (%)				
Sim	172 (47,3)	137 (38,9)	162 (44,5)	138 (39,2)
RD (KANJINTI - Herceptin) ^c (%)	8,1		5,1	
90% IC para RD ^c	(2,0, 14,1)		(-0,9, 11,1)	
RR (KANJINTI /Herceptin) ^c	1,2096		1,1370	
90% IC para RR ^c	(1,0501, 1,3933)		(0,9854, 1,3118)	

ITT = intenção de tratar; NRI = imputação de não respondedores; pCR = resposta completa patológica; PP = por protocolo; RD = diferença de risco; RR = razão de risco.

^a Resultado da análise primária.

^b pCR é definida como a ausência de células tumorais invasivas no tecido mamário e linfonodos auxiliares, independentemente do carcinoma ductal in situ residual.

^c Estimativas de ponto e ICs foram estimados usando um modelo linear generalizado ajustado para os fatores de estratificação de randomização T-estágio, estado do nódulo, status de receptor hormonal, cronograma de dosagem paclitaxel planejado e região geográfica.

A análise primária e todas as análises de sensibilidade com base em avaliações locais e centrais confirmaram o resultado de não inferioridade. Para todas as análises de sensibilidade com base em avaliação laboratorial central de amostras tumorais (população avaliável de pCR, população PP e população ITT usando NRI), os ICs de 90% estavam dentro das margens pré-especificadas tanto para RD quanto para RR de pCR. Resultados da análise de eficácia primária demonstraram que KANJINTI é não inferior a Herceptin, entretanto o limite superior do IC de 2 lados de 90% para RD de pCR com base na avaliação laboratorial local excedeu ligeiramente o limite superior da margem de equivalência pré-estabelecida de (-13%, 13%).

No geral, as diferenças numéricas observadas na taxa de pCR não foram consideradas como sendo clinicamente significativas entre KANJINTI e Herceptin no Estudo 20120283; assim, KANJINTI é considerado como sendo clinicamente similar a Herceptin com relação à eficácia.

Imunogenicidade

No Estudo 20120283 em pacientes com EBC HER2+, usando um imunoensaio, a incidência de anticorpos ao KANJINTI foi considerada como sendo similar a Herceptin. Um total de 8 (1,1%) indivíduos testaram positivo para ADAs de ligação a qualquer momento durante o estudo, 2 (0,6%), 2 (1,1%) e 4 (2,3%) indivíduos nos grupos de tratamento KANJINTI / KANJINTI, Herceptin / Herceptin e Herceptin / KANJINTI, respectivamente. Um total de 5 (0,7%) indivíduos desenvolveram ADAs de ligação (ADA de ligação pós linha de base com resultado negativo ou nenhum resultado na linha de base) a qualquer momento durante o estudo, 2 (0,6%), 1 (0,5%) e 2 (1,2%) indivíduos respectivamente nos grupos de tratamento KANJINTI / KANJINTI, Herceptin / Herceptin e Herceptin / KANJINTI; todos os resultados de ADA de ligação positiva foram transitórios. Nenhum indivíduo testou positivo para ADAs neutralizantes a qualquer momento durante todo o estudo. A imunogenicidade do KANJINTI foi baixa e consistente com o Herceptin. A significância clínica das respostas anticorpos anti-produto ao KANJINTI é desconhecida.

Resultados de ensaio de imunogenicidade são altamente dependentes da sensibilidade e especificidade do método de teste e podem ser influenciados por diversos fatores, incluindo manuseio de amostra, tempo de coleta de amostra, medicações concomitantes e doença subjacente. Por essas razões, a comparação da incidência de anticorpos ao KANJINTI com a incidência de anticorpos a outros produtos pode ser equivocada.

Dados de Eficácia de Herceptin

Câncer de mama metastático

Herceptin como monoterapia foi utilizado em estudos clínicos para pacientes com câncer de mama metastático que apresentavam tumores com superexpressão do HER2 tratados sem sucesso com um ou mais esquemas quimioterápicos prévios para essas doenças metastáticas.¹

Herceptin também foi utilizado em estudos clínicos, em combinação com paclitaxel ou com uma antraciclina (doxorubicina ou epirrubicina) mais ciclofosfamida (AC), como terapia de primeira linha para pacientes com câncer de mama metastático que apresentavam tumores com superexpressão HER2.

Pacientes que tinham recebido previamente quimioterapia adjuvante a base de antraciclina foram tratados com paclitaxel (175 mg/m², com infusão durante 3 horas) com ou sem Herceptin. Os pacientes poderiam ser tratados com Herceptin, μ até a progressão da doença.²

A monoterapia com Herceptin, utilizada no tratamento de segunda ou terceira linha de mulheres com câncer de mama metastático com superexpressão do HER2, resultou em taxa de resposta tumoral global de 15% e sobrevida mediana de 13 meses.

A utilização de Herceptin em combinação com paclitaxel, como tratamento de primeira linha de mulheres com câncer de mama metastático com superexpressão do HER2, prolonga significativamente o tempo mediano até a progressão da doença, em comparação com paclitaxel em monoterapia. O aumento no tempo mediano até a progressão da doença para os pacientes tratados com Herceptin e paclitaxel e de 3,9 meses (6,9 meses *versus* 3,0 meses). A resposta tumoral e a taxa de sobrevida em um ano também aumentaram com Herceptin, μ em combinação com paclitaxel *versus* paclitaxel isolado.

Herceptin também foi avaliado em estudo randomizado, controlado, em combinação com docetaxel, como tratamento de primeira linha de mulheres com câncer de mama metastático. A combinação de Herceptin, μ com docetaxel aumentou significativamente o índice de resposta (61% *versus* 34%) e prolongou a mediana de tempo até a progressão da doença (em 5,6 meses), em comparação com pacientes tratados apenas com docetaxel. A sobrevida mediana também aumentou de forma significativa em pacientes tratados com a combinação, em comparação com aqueles que receberam docetaxel isoladamente (31,2 meses *versus* 22,7 meses).³

Câncer de mama inicial

No tratamento adjuvante, Herceptin foi investigado em quatro grandes estudos de Fase III, multicêntricos e randomizados:

- O estudo BO16348 foi desenhado para comparar um e dois anos de tratamento com Herceptin a cada três semanas *versus* observação em pacientes com câncer de mama inicial HER2-positivo após cirurgia, quimioterapia e radioterapia (se aplicável). Adicionalmente, uma comparação de tratamento com Herceptin por dois anos *versus* um ano foi realizado. Pacientes designados para Herceptin receberam uma dose de ataque inicial de 8 mg/kg, seguida por 6 mg/kg, a cada três semanas, durante um ou dois anos.⁴
- Os estudos NCCTG N9831 e NSAPB-B31, que incluem a análise conjunta, foram desenhados para investigar o uso clínico do tratamento combinado de Herceptin IV com paclitaxel após quimioterapia AC (adriamicina e ciclofosfamida). Adicionalmente o estudo NCCTG N9831 investigou a adição de Herceptin após a quimioterapia de AC-paclitaxel em pacientes com câncer de mama inicial HER2-positivo após cirurgia.
- O estudo BCIRG 006 foi desenhado para investigar o tratamento combinado de Herceptin IV com docetaxel após a quimioterapia AC ou em combinação com docetaxel e carboplatina em pacientes com câncer de mama inicial HER2-positivo após cirurgia.

No estudo BO16348, o câncer de mama inicial foi limitado a operável, primário, adenocarcinoma invasivo da mama, com tumores de nódulos axilares positivos ou negativos de, pelo menos, 1 cm de diâmetro.

Os resultados de eficácia do estudo BO16348 estão resumidos na tabela a seguir:

Tabela 2. Resultados de eficácia durante um ano (estudo BO16348)⁴; Resultados no mês 12* e mediana de acompanhamento de 8 anos**

Parâmetro	Mediana de acompanhamento de 12 meses*		Mediana de acompanhamento de 8 anos	
	Observação N = 1.693	Herceptin 1 Ano N = 1.693	Observação N = 1.697***	Herceptin 1 Ano N = 1.702***
Sobrevida livre de doença				
- Nº de pacientes com o evento	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
- Nº de pacientes sem o evento	1.474 (87,1%)	1.566 (92,5%)	1.127 (66,4%)	1.231 (72,3%)
Valor de p <i>versus</i> Observação	< 0,0001		< 0,0001	
Razão de risco <i>versus</i> Observação	0,54		0,76	
Sobrevida livre de recidiva				
- Nº de pacientes com o evento	208 (12,3%)	113 (6,7%)	506 (29,8%)	399 (23,4%)

- Nº de pacientes sem o evento	1.485 (87,7%)	1.580 (93,3%)	1.191 (70,2%)	1.303 (76,6%)
Valor de p <i>versus</i> Observação	< 0,0001		< 0,0001	
Razão de risco <i>versus</i> Observação	0,51		0,73	
Sobrevida global (óbitos)				
- Nº de pacientes com o evento	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	399 (23,4%)
- Nº de pacientes sem o evento	1.508 (89,1%)	1.594 (94,6%)	1.209 (71,2%)	1.303 (76,6%)
Valor de p <i>versus</i> Observação	< 0,0001		< 0,0001	
Razão de risco <i>versus</i> Observação	0,50		0,76	
Sobrevida global (óbitos)				
- Nº de pacientes com o evento	40 (2,4%)	31 (1,8%)	350 (20,6%)	278 (16,3%)
- Nº de pacientes sem o evento	1.653 (97,6%)	1.662 (98,2%)	1.347 (79,4%)	1.424 (83,7%)
Valor de p <i>versus</i> Observação	0,24		0,0005	
Razão de risco <i>versus</i> Observação	0,75		0,76	

*O endpoint co-primário de sobrevida livre de doença de 1 ano *versus* observação atingiu o limite estatístico pré-definido.

**Análise final (incluindo o crossover de 52% dos pacientes do braço de observação para o braço com Herceptin).

*** Há uma discrepância no tamanho da amostra global devido a um número pequeno de pacientes que foram randomizados após a data de corte para a análise mediana de acompanhamento de 12 meses.

Os resultados de eficácia da análise interina cruzaram o limite estatístico pré-determinado no protocolo para a comparação estatística de um ano de Herceptin *versus* observação. Após a mediana de acompanhamento de 12 meses, a razão de risco (HR) para a sobrevida livre de doença (SLD) foi de 0,54 (IC 95% 0,44, 0,67), que se traduz em um benefício absoluto, em termos de taxa de sobrevida livre de doença durante dois anos, de 7,6 pontos percentuais (85,8% *versus* 78,2%) favoráveis ao braço com Herceptin.

A análise final foi realizada após a mediana de acompanhamento de 8 anos, que demonstrou que o tratamento com Herceptin por um ano está associado a uma redução do risco de 24% em relação à observação somente (HR = 0,76, IC 95% 0,67, 0,86). Isso se traduz em um benefício absoluto em termos de taxa de sobrevida livre de doença durante 8 anos, de 6,4 pontos percentuais a favor de um ano de tratamento com Herceptin.

Nessa análise final, a extensão do tratamento com Herceptin por um período de dois anos não mostrou benefício adicional sobre o tratamento por um ano [SLD HR na população com intenção de tratamento (ITT) de dois anos *versus* um ano = 0,99 (IC 95% 0,87, 1,13), valor de p = 0,90 e SG HR = 0,98 (0,83, 1,15), valor de p = 0,78]. A taxa de disfunção cardíaca assintomática foi maior no grupo de tratamento de dois anos (8,1% *versus* 4,6% no grupo de tratamento de um ano). Mais pacientes tiveram pelo menos um evento adverso de grau 3 ou 4 no grupo de tratamento de dois anos (20,4%) em comparação com o grupo de tratamento de 1 ano (16,3%).

Na análise conjunta dos estudos NCCTG N9831 e NSABP-B31, o câncer de mama inicial foi limitado a mulheres com câncer de mama operável de alto risco, definido como HER2-positivo e linfonodo axilar positivo ou HER2-positivo e linfonodo negativo com características de alto risco (tamanho do tumor > 1 cm e receptor hormonal negativo ou tamanho do tumor > 2 cm, independentemente do status hormonal). Herceptin foi administrado em combinação com paclitaxel após quimioterapia AC. O paclitaxel foi administrado conforme segue:

- paclitaxel intravenoso: 80 mg/m², na forma de infusão intravenosa contínua, administrada toda semana, por um período de 12 semanas; ou
- paclitaxel intravenoso: 175 mg/m² na forma de infusão intravenosa contínua, administrada a cada três semanas, por um período de quatro ciclos (dia 1 de cada ciclo).

Tabela 3. Resultados de eficácia (análise conjunta dos estudos NSABPB-31 e NCCTG) no momento da análise definitiva da sobrevida livre de doença*

Parâmetro	AC→P	AC→PH	Valor de p <i>versus</i>	Hazard ratio <i>versus</i>
	(N = 1.679)	(N = 1.672)	AC→P	AC→P (IC 95%)
Sobrevida livre de doença				
- Nº de pacientes com o evento (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	< 0,0001	0,48 (0,39; 0,59)
Recidiva distante				
- Nº de pacientes com o evento (%)	193 (11,5)	96 (5,7)	< 0,0001	0,47 (0,37; 0,60)
Óbitos (sobrevida global):				
- Nº de pacientes com o evento (%)	92 (5,5)	62 (3,7)	0,014**	0,67 (0,48; 0,92)

A: doxorubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; H: trastuzumabe

* na duração mediana de acompanhamento de 1,8 anos para pacientes no braço com AC→P e 2,0 anos para pacientes no braço AC→PH

* o valor de p para SG não cruzou o limite estatístico pre-determinado para comparação de AC→PH versus AC→P

Para o endpoint primário, sobrevida livre de doença, a adição de Herceptin a quimioterapia com paclitaxel resultou em redução de 52% no risco de recidiva da doença. O hazard ratio transforma-se em um benefício absoluto, em termos de taxa de sobrevida livre de doença durante três anos, de 11,8 pontos percentuais (87,2% versus 75,4%) favoráveis ao braço de AC→PH (Herceptin).

A análise final pre-planejada da SG a partir da análise conjunta dos estudos NSABPB-31 e NCCTG N9831 foi realizada quando 707 mortes ocorreram (acompanhamento mediano de 8,3 anos no grupo AC→PH). O tratamento com AC→PH resultou em uma melhora significativa da SG comparada com AC→P (estratificado HR=0,64%; IC95% [0,55, 0,74]; valor de p log-rank < 0,0001). Em 8 anos, a taxa de sobrevivência foi estimada em 86,9% para o braço AC→PH e 79,4% para o braço AC, um benefício absoluto de 7,4% (IC95% 4,9, 10,0%).

A análise final de SG a partir da análise conjunta dos estudos NSABPB-31 e NCCTG N9831 foi resumida na Tabela 4 a seguir:

Tabela 4. Análise final da sobrevida global a partir da análise conjunta dos estudos NSABP B-31 e NCCTG 9

Parâmetro	AC→P (N = 2,032)	AC→PH (N = 2,031)	Valor de p versus AC→P	Hazard Ratio versus AC→P (IC 95%)
Óbitos (sobrevida global):	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64
nº de pacientes com o evento (%)				(0,55, 0,74)

A: doxorrubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; H: trastuzumabe

No estudo BCIRG 006, o câncer de mama inicial HER2-positivo foi limitado a pacientes com linfonodo positivo ou com nódulo negativo de alto risco, definido como envolvimento de linfonodo negativo (pN0) e com, pelo menos, um dos seguintes fatores: tamanho do tumor maior que 2 cm, receptor de estrogênio e progesterona negativo, grau histológico e/ou nuclear 2-3 ou idade < 35 anos. Herceptin foi administrado em combinação com docetaxel, após quimioterapia AC (AC-DH) ou em combinação com docetaxel e carboplatina (DCarbH).

O docetaxel foi administrado conforme segue:

- docetaxel intravenoso: 100 mg/m², na forma de infusão intravenosa, durante uma hora, administrada a cada três semanas, por um período de quatro ciclos (dia 2 do primeiro ciclo de docetaxel e dia 1 de cada ciclo subsequente);

ou

- docetaxel intravenoso: 75 mg/m², na forma de infusão intravenosa, durante uma hora, administrada a cada três semanas, por um período de seis ciclos (dia 2 do ciclo 1 e dia 1 de cada ciclo subsequente);

que foi seguido por:

- carboplatina: objetivo de AUC = 6 mg/mL/min administrada por infusão intravenosa durante 30-60 minutos, repetida a cada três semanas para um total de seis ciclos.

Os resultados de eficácia do estudo BCIRG 006 estão resumidos nas tabelas a seguir:

Tabela 5. Resumo da análise de eficácia AC→D versus AC→DH (estudo BCIRG 006)

Parâmetro	AC→D (N = 1.073)	AC→DH (N = 1.074)	Valor de p versus AC→D (log-rank)	Hazard ratio versus AC→D (IC 95%)
Sobrevida livre de doença				
- Nº de pacientes com o evento	195	134	< 0,0001	0,61 (0,49; 0,77)
Recidiva distante				
- Nº de pacientes com o evento	144	95	< 0,0001	0,59 (0,46; 0,77)
Sobrevida global (óbitos)				
- Nº de pacientes com o evento	80	49	0,0024	0,58 (0,40; 0,83)

AC→D = doxorrubicina + ciclofosfamida, seguido por docetaxel; AC→DH = doxorrubicina + ciclofosfamida, seguido por docetaxel + trastuzumabe; IC = intervalo de confiança

Tabela 6. Resumo da análise de eficácia AC→D versus DCarbH (estudo BCIRG 006)

Parâmetro	AC→D (N = 1.073)	DCarbH (N = 1,075)	P value versus AC→D (log-rank)	Hazard ratio versus AC→D (IC 95%)
Sobrevida livre de doença				
- Nº de pacientes com o evento	195	145	0,0003	0,67 (0,54; 0,83)
Recidiva distante				
- Nº de pacientes com o evento	144	103	0,0008	0,65 (0,50; 0,84)

Sobrevida global (óbitos)				
- Nº de pacientes com o evento	80	56	0,0182	0,66 (0,47; 0,93)

AC→D = doxorubicina + ciclofosfamida, seguido por docetaxel; DCarbH = docetaxel, carboplatina e trastuzumabe; IC = intervalo de confiança

No estudo BCIRG 006, para o endpoint primário, sobrevida livre de doença, o hazard ratio transforma-se em um benefício absoluto, em termos de taxa de sobrevida livre de doença durante três anos, de 5,8 pontos percentuais (86,7% *versus* 80,9%) favoráveis ao braço de AC→DH (Herceptin) e 4,6 pontos percentuais (85,5% *versus* 80,9%) favoráveis ao braço de DCarbH (Herceptin) comparados a AC→D.

Para o endpoint secundário, sobrevida global, o tratamento com AC→DH reduziu o risco de óbito em 42% quando comparado a AC→D [hazard ratio 0,58 (IC 95%: 0,40; 0,83); p = 0,0024; teste log-rank], e o risco de óbito foi reduzido em 34% em pacientes tratados com DCarbH quando comparado aos pacientes tratados com AC→D [hazard ratio 0,66 (IC 95%: 0,47; 0,93); p = 0,0182]. Na segunda análise interina do estudo BCIRG 006, 185 pacientes randomizados foram a óbito: 80 pacientes (7,5%) no braço AC→D, 49 (4,6%) no braço AC→DH e 56 pacientes (5,2%) no braço DCarbH. A duração mediana do acompanhamento foi 2,9 anos para o braço AC→D e 3,0 anos para os braços AC→DH e DCarbH.

No tratamento neoadjuvante-adjuvante, Herceptin foi avaliado em um estudo Fase III:

- O estudo MO16432 investigou um total de 10 ciclos de quimioterapia neoadjuvante [uma antraciclina e um taxano (AP+H) seguido por P+H, seguido por CMF+H] concomitantemente com terapia neoadjuvante-adjuvante com Herceptin, ou quimioterapia neoadjuvante isolada seguida por tratamento adjuvante com Herceptin, até a duração total de um ano de tratamento em pacientes com diagnóstico recente de câncer de mama HER2-positivo localmente avançado (estágio III) ou inflamatório.
- O MO16432 e um estudo de Fase III, aberto e randomizado, de comparação de um ano de tratamento neoadjuvante e adjuvante de Herceptin com observação em 231 pacientes com câncer de mama HER2-positivo localmente avançado ou inflamatório, tratados com um regime de quimioterapia neoadjuvante sequencial que incluiu doxorubicina, paclitaxel, ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracil. A população alvo para o estudo MO16432 consistia em mulheres \geq 18 anos que foram recentemente diagnosticadas com câncer de mama localmente avançado e que não haviam recebido qualquer tratamento anterior para uma doença invasiva. O tumor primário deveria ser T3N1 ou T4 (invasão do mamilo ou da pele, peau d'orange, extensão para a parede torácica ou carcinoma inflamatório); qualquer T mais N2 ou N3; ou qualquer T mais envolvimento dos nódulos supraclaviculares ipsilaterais. As pacientes precisavam ter doença HER2-positivo, definida como doença com superexpressão de HER2 por imunohistoquímica IHC 3+ e/ou amplificação de HER2 de acordo com a hibridização fluorescente in situ (FISH), com base na confirmação do laboratório central (entretanto, permitiu-se que as pacientes entrassem no estudo com base em um resultado IHC 3+/FISH central negativo).

Os resultados de eficácia do estudo MO16432 estão resumidos na tabela a seguir. A mediana de duração do acompanhamento no braço de Herceptin foi 3,8 anos.

Tabela 7. Resumo da análise de eficácia (estudo MO16432)

Parâmetro	Quimioterapia+ Herceptin (n = 115)	Quimioterapia apenas (n = 116)	Hazard ratio (IC 95%)
Sobrevida livre de evento - Nº de pacientes com o evento	46	59	0,65 (0,44; 0,96) p = 0,0275
Resposta patológica completa total* (IC 95%)	40% (31,0; 49,6)	20,7% (13,7; 29,2)	P = 0,0014

*Definido como ausência de qualquer câncer invasivo em ambos os linfonodos da mama e da axila.

Para o endpoint primário, sobrevida livre de evento, a adição de Herceptin à quimioterapia neoadjuvante, seguida pelo tratamento adjuvante com Herceptin para uma duração total de 52 semanas, resultou em redução de 35% no risco de recidiva/progressão da doença. O hazard ratio traduz-se em um benefício absoluto, em termos de taxa de sobrevida livre de evento de três anos, estimada em 13 pontos percentuais (65% *versus* 52%) favoráveis ao braço com Herceptin.⁵

Câncer gástrico avançado

Os resultados de eficácia do estudo BO18255 estão resumidos na tabela 8. Os pacientes com adenocarcinoma localmente avançado inoperável ou metastático e/ou recorrente do estômago ou da junção gastroesofágica, HER2-positivo, sem possibilidade de terapia curativa e não tratados previamente, foram recrutados para o estudo. O endpoint primário foi a sobrevida global, a qual foi definida como o tempo a partir da data de randomização até o dia do óbito por qualquer causa. No momento da análise, um total de 349 pacientes randomizados foi a óbito: 182 pacientes (62,8%) no braço controle e 167 pacientes (56,8%) no braço tratamento. A maioria dos óbitos foi devida a eventos relacionados com o câncer subjacente.⁶

A sobrevida global foi significativamente maior no braço Herceptin+ capecitabina/5-FU e cisplatina comparada ao braço capecitabina/5-FU e cisplatina (p = 0,0046, teste log-rank). O tempo mediano da sobrevida foi de 11,1 meses com capecitabina/5-FU e cisplatina e 13,8 meses com Herceptin + capecitabina/5-FU e cisplatina. O risco de óbito diminuiu em 26% [hazard ratio 0,74 IC 95% (0,60-0,91)] para pacientes no braço com Herceptin, comparado ao braço com capecitabina/5-FU.⁶

Análises de subgrupo post-hoc indicam que ter como alvo tumores com níveis mais elevados da proteína HER2 (IHQ 2+/FISH+ e IHQ 3+/independentemente do status FISH) resulta em melhor efeito terapêutico. A mediana de sobrevida global para o grupo com alta expressão de HER2 foi de 11,8 meses *versus* 16 meses, HR 0,65 (IC 95% 0,51-0,83), e a mediana de sobrevida livre de progressão foi de 5,5 meses

versus 7,6 meses, HR 0,64 (IC 95% 0,51-0,79) para capecitabina/5-FU e cisplatina e Herceptin + capecitabina/5-FU e cisplatina, respectivamente.⁶

Em um estudo de comparação de método, um alto grau de concordância (> 95%) foi observado para as técnicas SISH e FISH para a detecção da amplificação do gene HER2 em pacientes com câncer gástrico.⁷

Tabela 8. Resumo de eficácia (estudo BO18255)

Parâmetro	FP N = 290	FP+H N = 294	HR (IC 95%)	Valor de p
Sobrevida global, mediana em meses	11,1	13,8	0,74 (0,60 – 0,91)	0,0046
Sobrevida livre de progressão, mediana em meses	5,5	6,7	0,71 (0,59 – 0,85)	0,0002
Tempo para progressão da doença, mediana em meses	5,6	7,1	0,70 (0,58 – 0,85)	0,0003
Taxa de resposta global, %	34,5%	47,3%	1,70 ^a (1,22 – 2,38)	0,0017
Duração da resposta, mediana em meses	4,8	6,9	0,54 (0,40 – 0,73)	< 0,0001

FP: fluoropirimidina/cisplatina

FP+H: fluoropirimidina/cisplatina + Herceptin

^a risco relativo

Referências bibliográficas

¹ Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational Study of the Efficacy and Safety of Humanized Anti-HER2 Monoclonal Antibody in Women Who Have HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer That Has Progressed After Chemotherapy for Metastatic Disease. *Journal of Clinical Oncology*; 17 (9):2639-2648, 1999.

² Slamon DJ, Leyland-Jones B, Hak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *The New England Journal of Medicine*; 344 (11): 783, 2001.

³ Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Administered as First-Line Treatment: Results of a Randomized Phase II Trial by the M77001 Study Group. *Journal of Clinical Oncology*; 23(19): 1, 2005.

⁴ Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*; 353 (16): 1659, 2005.

⁵ Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, Vazquez F, Byakhov M, Lichinitser M, Climent MA, Ciruelos B, Mansutti M, Bozhok A, Baronio R, Feyereislova A, Barton C, Valagussa P, Baselga J: Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomized controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010, 375:377-384.

⁶ Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al; for the ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet*. 2010;376:687-697.

⁷ Method Comparison Study of CONFIRM anti-HER2/neu(4B5) Primary Antibody and INFORM HER2 DNA Probe VS Hercep Test and HER2 FISH PharmDx on human gastric cancer. Dated: 27th July 2009.

⁸ Update Clinical Study Report BO16348 (HERA): A randomized three-arm, multicenter comparison of 1 year and 2 years of Herceptin versus no Herceptin in women with HER2-positive primary breast cancer who have completed adjuvant chemotherapy. Report No. 1044055. March 2013.

⁹ Joint Analysis (B-31 & N9831) Clinical Study Report 2013.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação

O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que atinge seletivamente o domínio extracelular da proteína do receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2).

O anticorpo é um isótopo da IgG1 que contém regiões de estrutura humana e regiões que determinam a complementaridade, provenientes de um anticorpo murino anti-p185 HER2 que se liga ao HER2 humano.

O proto-oncogene HER2 ou c-erbB2 codifica uma proteína transmembrana de 185 kDa, semelhante ao receptor, que está estruturalmente relacionada ao receptor do fator de crescimento epidérmico. A superexpressão do HER2 é observada em 15% a 20% dos cânceres de mama primários. A taxa geral de positividade para HER2 em cânceres gástricos avançados observada durante a triagem do estudo BO18255 é 15% para IHC3+ e IHC2+/FISH+ ou 22,1% quando utilizou-se definição mais abrangente de IHC3+ ou FISH+. Uma consequência da amplificação do gene HER2 é o aumento da expressão da proteína HER2 na superfície dessas células tumorais, resultando em uma proteína HER2 constitutivamente ativada.

Os estudos indicam que pacientes com câncer de mama com amplificação ou superexpressão do HER2 apresentam menor sobrevida livre de doença, comparados a pacientes que não apresentam amplificação ou superexpressão do HER2.

Foi demonstrado, tanto nos estudos *in vitro* quanto em animais, que o trastuzumabe inibe a proliferação das células tumorais humanas com superexpressão HER2. *In vitro*, demonstrou-se que a citotoxicidade mediada pela célula anticorpo dependente (ADCC), provocada pelo trastuzumabe, é exercida preferencialmente nas células cancerígenas com superexpressão do HER2 em relação às células cancerígenas sem superexpressão do HER2.

Farmacocinética

Dados farmacocinéticos para KANJINTI

O Estudo 20130119 foi um estudo de similaridade farmacocinética (PK) randomizado, simples cego, de dose única, de 3 braços, de grupo paralelo em indivíduos saudáveis. Um total de 150 indivíduos saudáveis do sexo masculino foram planejados a serem incluídos. O objetivo primário deste estudo foi demonstrar a similaridade PK de KANJINTI relativa a do Herceptin (EUA e UE). Para estabelecer a similaridade PK, o IC de 90% da razão média geométrica (GMR) para AUC_{inf} e C_{máx} teve de enquadrar os critérios de bioequivalência de 0,80 a 1,25. Objetivos adicionais serviram para demonstrar a similaridade PK de Herceptin (EUA) relativa ao Herceptin (UE) para demonstrar a similaridade da segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de KANJINTI comparado ao Herceptin (EUA e UE).

Um total de 157 indivíduos foi randomizado no estudo. Os indivíduos receberam uma infusão IV única de KANJINTI, Herceptin (EUA) ou Herceptin (UE) 6mg/kg no dia 1 após a conclusão de procedimentos iniciais pré-dose. Os indivíduos retornaram periodicamente para avaliações de segurança, coleta de amostrar PK e testes de anticorpo antimedicação (ADA).

Para comparação de KANJINTI ao Herceptin (EUA), KANJINTI ao Herceptin (UE) e Herceptin (EUA) ao Herceptin (U), os ICs de 90% das razões das médias geométricas (GMs) foram totalmente incluídos dentro dos critérios de bioequivalência de 0,80 a 1,25 para ambos os parâmetros PK primários (AUC_{inf} e C_{máx}). Portanto, a similaridade PK foi confirmada entre KANJINTI e Herceptin (EUA), KANJINTI e Herceptin (UE) e Herceptin (EUA) e Herceptin (UE). O IC de 90% da razão da GM para o parâmetro PK secundário (AUC_{última}) também foi totalmente incluído dentro da faixa de 0,80 a 1,25.

A comparabilidade farmacocinética de KANJINTI, Herceptin (EUA) e Herceptin (UE) é demonstrada na Tabela 9.

Tabela 9. Resumo da avaliação estatística de KANJINTI, Herceptin (EUA) e Herceptin (UE) (Estudo 20130119; população de parâmetro farmacocinético)

Tratamento e Comparação	C _{máx} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg•hr/mL)	AUC _{última} (µg•hr/mL)
	Média Geométrica LS Ajustada [n]	Média Geométrica LS Ajustada [n]	Média Geométrica LS Ajustada [n]
KANJINTI	135,90 [50]	3.4061,43 [50]	3.3811,67 [50]
Herceptin (EUA)	131,19 [52]	3.2271,67 [48]	3.2113,58 [48]
Herceptin (UE)	136,85 [54]	3.3947,00 [46]	3.3748,19 [46]
Razão das Médias Geométricas LS Ajustadas (90% IC)			
KANJINTI <i>versus</i> Herceptin (EUA)	1,04 (0,99, 1,08)	1,06 (1,00, 1,12)	1,05 (1,00, 1,11)
KANJINTI <i>versus</i> Herceptin (UE)	0,99 (0,95, 1,03)	1,00 (0,95, 1,06)	1,00 (0,94, 1,06)
Trastuzumabe (EUA) <i>versus</i> Herceptin (UE)	0,96 (0,92, 1,00)	0,95 (0,90, 1,00)	0,95 (0,90, 1,01)

AUC_{inf} = área sob a curva de concentração-tempo sérica de 0 a infinito; AUC_{última} = área sob a curva de concentração-tempo sérica do momento 0 até o momento da última concentração quantificável; C_{máx} = concentração medicamentosa observada máxima; CSR = relatório de estudo clínico; UE = União Europeia; LS = quadrados mínimos; EUA = Estados Unidos.

Nota: Análise ajustada para tratamento e etnicidade.

No Estudo PK 20130119, não houve anticorpos antimedicação (ADAs) aglutinantes pré-existentes detectados nas amostras iniciais e nenhum indivíduo teve teste de ADA aglutinante positivo ao final do estudo.

Dados farmacocinéticos para Herceptin

A farmacocinética de trastuzumabe foi avaliada em uma análise de modelo de farmacocinética populacional que utilizou um pool de dados de 1582 pessoas de 18 estudos clínicos de fase I, II e III que estavam recebendo Herceptin IV. Um modelo de dois compartimentos com eliminação paralela linear e não paralela a partir do compartimento central descreveu o perfil da concentração de trastuzumabe ao longo do tempo. Por causa da eliminação não linear, a depuração total aumentou a medida que a concentração diminuiu. A depuração linear foi 0,127 L/dia para o câncer de mama (metastático/inicial) e 0,176 L/dia para câncer gástrico avançado. Os valores do parâmetro de eliminação não linear foram 8,81 mg/dia para a máxima taxa de eliminação (V_{max}) e 8,92 mg/L para a constante de Michaelis-Menten (Km). O volume do compartimento central foi 2,62 L para pacientes com câncer de mama e 3,63 L para pacientes com câncer gástrico avançado.

Os valores das exposições de farmacocinética populacional previstos (com percentis 5^o-95^o) e do parâmetro farmacocinético em concentrações clinicamente relevantes (C_{máx} e C_{min}) para câncer de mama e câncer gástrico avançado tratados com os regimes semanal ou a cada três semanas estão descritos nas tabelas a seguir.

Tabela 10. Valores de exposição farmacocinética populacional prevista no Ciclo 1 (com percentis 5° – 95°) para regimes de dosagem com Herceptin IV em câncer de mama e câncer gástrico avançado

Regime	Tipo de tumor primário	N	C _{min} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	ASC _{0-21 dias} (µg.dia/mL)
8 mg/kg + 6 mg/kg a cada três semanas	Câncer de mama inicial / metastático	1.195	29,4 (5,8 – 59,5)	178 (117 – 291)	1.373 (736 – 2.245)
	Câncer gástrico avançado	274	23,1 (6,1 – 50,3)	132 (84,2 – 225)	1.109 (588 – 1938)
4mg/kg + 2mg/kg a cada semana	Câncer de mama inicial / metastático	1.195	37,7 (12,3 – 70,9)	88,3 (58 - 114)	1.066 (586 – 1754)

Tabela 11. Valores de exposição farmacocinética populacional prevista no estado de equilíbrio (com percentis 5° – 95°) para regimes de dosagem com Herceptin IV em câncer de mama e câncer gástrico avançado

Regime	Tipo de tumor primário	N	C _{min,ss a} (µg/mL)	C _{max,ss b} (µg/mL)	AUC _{ss, 0-21 days} (µg.day/mL)	Tempo para o estado de equilíbrio (semana)	Taxa de depuração total no estado de equilíbrio (L/dia)
8 mg/kg + 6 mg/kg a cada três semanas	Câncer de mama inicial / metastático	1195	47,4 (5 -115)	179 (107 -309)	1.794 (673 – 3.618)	12	0,173 -0,283
	Câncer gástrico avançado	274	32,9 (6,1 -88,9)	131 (72,5 -251)	1338 (557 – 2.875)	9	0,189 -0,337
4 mg/kg + 2 mg/kg a cada uma semana	Câncer de mama inicial / metastático	1195	66,1 (14,9 -142)	109 (51,0 -209)	1.765 (647 – 3.578)	12	0,201 -0,244

Washout de trastuzumabe - O tempo de *washout* de trastuzumabe foi avaliado após a administração de Herceptin usando modelos farmacocinéticos populacionais. Os resultados dessas simulações indicam que pelo menos 95% dos pacientes alcançarão concentrações séricas de trastuzumabe < 1 µg/mL (aproximadamente 3% de C_{min,ss} da população prevista ou em torno de 97% de *washout*) por 7 meses após a última dose.

Segurança pré-clínica

Carcinogenicidade - Não foram realizados estudos de carcinogenicidade para estabelecer o potencial carcinogênico de trastuzumabe.

Diminuição da fertilidade - os estudos de reprodução foram realizados em macacas *Cynomolgus* com doses de até 25 vezes a dose semanal humana de manutenção de 2 mg/kg de Herceptin IV, e não revelaram evidencia de diminuição da fertilidade.

Toxicidade reprodutiva - os estudos de reprodução foram realizados em macacas *Cynomolgus* com doses de até 25 vezes a dose semanal humana de manutenção de 2 mg/kg de Herceptin IV, e não revelaram evidencia de danos ao feto. No entanto, em relação a avaliação do risco de toxicidade reprodutiva em humanos, é importante considerar o significado do receptor HER2 dos roedores no desenvolvimento embrionário e na morte de embriões de ratos mutantes que não tem esse receptor. Foi observada transferência placentária de trastuzumabe durante o período de desenvolvimento fetal precoce (dias 20-50 de gestação) e tardio (dias 120-150 de gestação).

Lactação - um estudo realizado em macacas *Cynomolgus* lactantes, com doses 25 vezes a dose semanal humana de manutenção de Herceptin IV, de 2 mg/kg, demonstrou que trastuzumabe é secretado no leite.

A presença de trastuzumabe no soro de macacos recém-nascidos não foi associada com qualquer efeito adverso no seu crescimento ou desenvolvimento desde seu nascimento até 1 mês de idade.

Farmacocinética em populações especiais

Não foram realizados estudos farmacocinéticos detalhados em idosos ou em populações de pacientes com insuficiência renal ou hepática.

População geriátrica - foi demonstrado que a idade não tem efeito sobre a disponibilidade do trastuzumabe (vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”).

A farmacocinética de KANJINTI é similar à de Herceptin.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Reações relacionadas à infusão (RRI)

Sabe-se que reações relacionadas à infusão ocorrem com a administração de trastuzumabe (vide “**REAÇÕES ADVERSAS**”).

Pode ser difícil diferenciar, clinicamente, as reações relacionadas à infusão de reações de hipersensibilidade. Pré-medicação pode ser utilizada para reduzir o risco de ocorrência de reações relacionadas à infusão.

Reações graves relacionadas à infusão de trastuzumabe, que incluem dispneia, hipotensão, sibilância, broncoespasmo, taquicardia, redução na saturação de oxigênio e dificuldade respiratória, taquiarritmia supraventricular e urticária foram relatadas (vide “**REAÇÕES ADVERSAS**”). O paciente deve ser monitorado em relação às reações relacionadas à infusão. A interrupção da infusão intravenosa pode ajudar no controle desses sintomas e a mesma poderá ser reinstituída assim que os sintomas forem controlados. Esses sintomas podem ser tratados com analgésico/antipirético, tais como a meperidina ou paracetamol, ou ainda com anti-histamínico, como a difenidramina. Reações graves têm sido tratadas, com sucesso, com terapias de suporte, tais como oxigenoterapia, beta-agonista e corticoides. Em casos raros, essas reações podem apresentar evolução fatal. Pacientes que apresentam dispneia de repouso decorrente de complicações de doença maligna avançada ou comorbidade podem ter risco aumentado para reação infusional fatal. Portanto, esses pacientes não devem ser tratados com trastuzumabe.

Reações pulmonares

Eventos adversos pulmonares graves com o uso de Herceptin, foram relatados após sua comercialização. Esses eventos ocasionalmente resultaram em óbito e podem ocorrer como parte da reação relacionada à infusão ou serem de início tardio. Além disso, foram relatados casos de doença pulmonar intersticial, incluindo infiltrado pulmonar, síndrome do desconforto respiratório agudo, pneumonia, pneumonite, derrame pleural, dificuldade respiratória, edema pulmonar agudo e insuficiência respiratória.

Fatores de risco associados com a doença pulmonar intersticial incluem tratamento prévio ou concomitante com outras terapias antineoplásicas conhecidas por serem associadas a essa condição, como taxanos, gencitabina, vinorelbina e radioterapia. Pacientes com dispneia de repouso decorrente de complicações de doença maligna avançada ou comorbidade podem ter risco aumentado para reações pulmonares. Dessa forma, esses pacientes não devem ser tratados com trastuzumabe.

Disfunção cardíaca

Considerações gerais - Pacientes tratados com trastuzumabe apresentam maior risco de desenvolver insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (New York Heart Association [NYHA] Classe II-IV) ou disfunção cardíaca assintomática. Esses eventos foram observados em pacientes que receberam trastuzumabe em monoterapia ou em combinação com taxano após regimes quimioterápicos com antraciclina (doxorubicina ou epirrubicina). A insuficiência cardíaca pode ser de moderada a grave, e já houve casos de óbito (vide “**REAÇÕES ADVERSAS**”). Além disso, deve-se ter cautela com pacientes em tratamento que apresentam risco cardíaco aumentado (por exemplo, hipertensão, doença arterial coronariana documentada, insuficiência cardíaca congestiva, disfunção diastólica e idade mais avançada).

Simulações de modelos farmacocinéticos populacionais indicam que o trastuzumabe pode persistir na circulação por até 7 meses após a interrupção do tratamento com trastuzumabe (vide “**Farmacocinética**”). Pacientes que utilizam antraciclina após a interrupção do tratamento com trastuzumabe também podem apresentar maior risco de disfunção cardíaca.

Se possível, o médico deve evitar o tratamento com antraciclina por até 7 meses após a interrupção do tratamento com KANJINTI. Se as antraciclina forem utilizadas, a função cardíaca do paciente deve ser monitorada cuidadosamente.

Candidatos para o tratamento com KANJINTI, especialmente aqueles com exposição anterior a antraciclina, devem ser submetidos a uma avaliação cardíaca de base, incluindo histórico e exames físicos, a eletrocardiograma/ecocardiograma e/ou cintilografia ventricular (MUGA). O monitoramento pode ajudar a identificar os pacientes que podem desenvolver disfunção cardíaca, incluindo sinais e sintomas de ICC. Avaliações cardíacas, como as realizadas inicialmente, devem ser repetidas a cada 3 meses durante o tratamento e a cada 6 meses após a descontinuação do tratamento até 24 meses a partir da última administração de KANJINTI.

Se a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) percentual cair dez pontos em relação ao exame basal e abaixo de 50%, KANJINTI deve ser suspenso, e uma nova avaliação de FEVE deve ser realizada dentro de, aproximadamente, três semanas. Se a FEVE não melhorar, ou se desenvolver uma ICC clinicamente significativa, a descontinuação de KANJINTI deve ser fortemente considerada, a não ser que os benefícios para o paciente sejam considerados superiores aos riscos.

Os pacientes que desenvolvem disfunção cardíaca assintomática devem ser submetidos a monitoramento mais frequentemente (por exemplo, a cada seis a oito semanas). Se os pacientes continuarem com diminuição da função ventricular esquerda, mas permanecerem assintomáticos, o médico deve considerar a interrupção da terapia, a menos que julgue que os benefícios ao paciente superam os riscos.

A segurança da manutenção ou reintrodução de trastuzumabe em pacientes que apresentam disfunção cardíaca não foram estudadas prospectivamente. Se insuficiência cardíaca sintomática for desenvolvida durante o tratamento com KANJINTI, deve ser tratada de acordo com a terapia padrão para tal. Em estudos clínicos pivotais, a maioria dos pacientes que desenvolveram insuficiência cardíaca ou disfunção cardíaca assintomática melhorou com a terapia padrão para insuficiência cardíaca, a qual consiste em um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou um bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) e um betabloqueador. A maioria dos pacientes com sintomas cardíacos e com evidências de benefícios clínicos com o tratamento com trastuzumabe continuou o tratamento com trastuzumabe sem apresentar nenhum evento clínico cardíaco adicional.

Câncer de mama metastático

KANJINTI e antraciclina não devem ser administrados concomitantemente para o tratamento do câncer de mama metastático.

Câncer de mama inicial

Para pacientes com câncer de mama inicial, avaliações cardíacas, como as realizadas inicialmente, devem ser repetidas a cada 3 meses durante o tratamento e a cada 6 meses após a descontinuação do tratamento, até 24 meses a partir da última administração de KANJINTI. Para pacientes que utilizam quimioterapia com antraciclina, recomenda-se um monitoramento adicional que deve ser feito anualmente por até 5 anos a partir da última administração de KANJINTI ou mais, caso seja observada uma diminuição contínua da FEVE.

Pacientes com histórico de infarto do miocárdio, angina pectoris com necessidade de medicação, histórico ou presença de insuficiência cardíaca congestiva (NYHA Classe II-IV), outra cardiomiopatia, arritmia cardíaca com necessidade de medicação, valvulopatia clinicamente significativa, hipertensão mal controlada (hipertensão controlada com medicamentos elegíveis como padrão) e efusão pericárdica hemodinamicamente efetiva foram excluídos dos estudos clínicos para câncer de mama em adjuvância com Herceptin.

Pacientes com histórico de insuficiência cardíaca documentada ou presente, arritmias descontroladas de alto risco, angina pectoris com necessidade de medicação, doença valvular clinicamente significativa, evidência de infarto transmural no eletrocardiograma (ECG) ou hipertensão mal controlada foram excluídos do estudo clínico para câncer de mama de KANJINTI.

Tratamento adjuvante

KANJINTI e antraciclina não devem ser administrados concomitantemente para o tratamento adjuvante.

Foi observado em pacientes com câncer de mama inicial, aumento na incidência de eventos cardíacos sintomáticos e assintomáticos, quando Herceptin foi administrado após quimioterapia com antraciclina quando comparados com aqueles que receberam tratamento sem antraciclina a base de docetaxel e carboplatina. A incidência foi mais notável quando Herceptin foi administrado concomitantemente com taxanos do que quando administrados sequencialmente a eles. Independentemente do regime de tratamento utilizado, a maioria dos eventos cardíacos sintomáticos ocorreu dentro dos primeiros 18 meses.

Fatores de risco para eventos cardíacos identificados em quatro grandes estudos em adjuvância incluem idade avançada (> 50 anos), baixo nível basal e diminuição da FEVE (< 55%), FEVE baixa antes ou após o início do tratamento com paclitaxel, tratamento com Herceptin e uso prévio ou concomitante com medicamentos anti-hipertensivos. O risco de disfunção cardíaca em pacientes que receberam Herceptin após a conclusão da quimioterapia adjuvante foi associado com alta dose cumulativa de antraciclina administrada antes de iniciar o tratamento com Herceptin e com o alto índice de massa corpórea (IMC > 25 kg/m²).

Tratamento neoadjuvante-adjuvante

Em pacientes com câncer de mama inicial elegíveis para o tratamento neoadjuvante-adjuvante, a terapia com KANJINTI concomitantemente com antraciclina deve ser usada com cautela e somente em pacientes que nunca receberam quimioterapia. As doses máximas cumulativas dos regimes de baixa dose de antraciclina não devem exceder 180 mg/m² (doxorubicina) ou 360 mg/m² (epirrubina).

Se os pacientes forem tratados concomitantemente com baixa dose de antraciclina e KANJINTI na neoadjuvância, a função cardíaca deve ser monitorada cuidadosamente e nenhuma quimioterapia citotóxica adicional deve ser administrada após cirurgia.

A experiência clínica na neoadjuvância-adjuvância é limitada em pacientes com mais de 65 anos de idade.

Álcool benzílico

O álcool benzílico, usado como conservante na água bacteriostática para injeção dos frascos-ampola multidoses de KANJINTI 420 mg, foi associado com toxicidade em neonatos e crianças com idade inferior a 3 anos. Ao administrar KANJINTI a um paciente com hipersensibilidade conhecida ao álcool benzílico, KANJINTI deve ser reconstituído com água para injeção, e somente uma dose por frasco-ampola deve ser usada. Eventuais sobras devem ser desprezadas.

Gestação 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.

KANJINTI deve ser evitado durante a gravidez, a menos que os benefícios potenciais à mãe superem os riscos potenciais ao feto. No período de pós-comercialização, foram relatados casos de problemas de crescimento e/ou insuficiência renal em fetos associados ao oligoâmnio, alguns associados à hipoplasia pulmonar fatal do feto em mulheres grávidas que receberam trastuzumabe. As mulheres em idade fértil devem ser instruídas a usar métodos contraceptivos efetivos durante o tratamento com KANJINTI e por 7 meses após o término do tratamento (vide "**Farmacocinética**"). 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 minucioso 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. Estudos de reprodução em animais não demonstraram evidência de fertilidade prejudicada ou perigo ao feto (vide "**Toxicidade Reprodutiva**").

Lactação

Informe ao seu médico se estiver amamentando.

Não se sabe se o trastuzumabe é excretado no leite humano. Como a imunoglobulina G (IgG) humana é secretada no leite humano e o potencial de danos para os lactentes é desconhecido, a lactação deve ser evitada durante a terapia com KANJINTI.

Uso geriátrico, pediátrico e outros grupos de risco

Uso geriátrico – não foram realizados estudos específicos de farmacocinética na população geriátrica. Os dados existentes sugerem que a disponibilidade de trastuzumabe não se altera com a idade (vide "**Farmacocinética em populações especiais**"). Nos estudos clínicos, pacientes com 65 anos de idade ou mais não receberam doses reduzidas de trastuzumabe.

Uso Pediátrico – a segurança e a eficácia de trastuzumabe em pacientes menores de 18 anos não foram estabelecidas.

Pacientes com insuficiência renal - em uma análise de farmacocinética populacional, foi demonstrada que a insuficiência renal não afeta a biodisponibilidade de trastuzumabe.

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

Capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Pacientes que apresentam sintomas relacionados com a infusão devem ser orientados a não dirigir veículos ou operar máquinas até que os sintomas sejam resolvidos por completo.

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

A substituição de KANJINTI por qualquer outro medicamento biológico exige o consentimento do médico prescritor.

Até o momento, não há informações de que trastuzumabe possa causar doping.

To date, there has been no information that trastuzumab may cause doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos formais sobre interações medicamentosas com trastuzumabe em humanos.

Não foram observadas interações clinicamente significativas entre trastuzumabe e medicação utilizada concomitantemente nos estudos clínicos (vide “**Farmacocinética**”).

Em estudos os quais trastuzumabe foi administrado em combinação com docetaxel, carboplatina ou anastrozol, a farmacocinética desses medicamentos não foi alterada, como também a farmacocinética de trastuzumabe não foi alterada.

As concentrações de paclitaxel e doxorrubicina (e os seus principais metabolitos 6- α hidroxipaclitaxel, POH, e doxorrubicinol, DOL) não foram alteradas na presença de trastuzumabe.

No entanto, o trastuzumabe pode aumentar a exposição global de um metabolito da doxorrubicina (7-desoxi-13 di-hidro-doxorrubicinona, D7D). A bioatividade do D7D e o impacto clínico do aumento desse metabolito não são claros. Não foram observadas alterações nas concentrações de trastuzumabe na presença de paclitaxel e doxorrubicina.

Os resultados de um sub-estudo de interação medicamentosa que avaliou a farmacocinética da capecitabina e da cisplatina quando utilizadas com ou sem trastuzumabe, sugerem que a exposição aos metabolitos bioativos da capecitabina (por exemplo, 5-FU) não foi afetada pela utilização concomitante da cisplatina ou pela utilização concomitante da cisplatina mais trastuzumabe. No entanto, a capecitabina por si mesma demonstrou concentrações mais elevadas e uma meia-vida maior quando associada ao trastuzumabe. Os dados também sugerem que a farmacocinética da cisplatina não foi afetada pela utilização concomitante da capecitabina ou pela utilização concomitante da capecitabina mais trastuzumabe.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Antes de aberto, KANJINTI deve ser mantido em um (2°C - 8°C).

Cuidados de conservação da solução reconstituída

Frasco-ampola de uso único de 150 mg e 420 mg:

Após a reconstituição com água estéril para injeção, a solução reconstituída é estabilizada física e quimicamente por 48 horas de 2°C a 8°C. Qualquer solução reconstituída remanescente deve ser descartada de acordo com as exigências locais.

De um ponto de vista microbiológico, a solução reconstituída deve ser usada imediatamente. O produto não deve ser armazenado após a reconstituição a menos que seja feito em condições assépticas controladas e validadas. Se não for usada imediatamente, tempos e condições de armazenamento em uso são de responsabilidade do usuário.

Frasco-ampola multidose de 420 mg:

Após a reconstituição com água bacteriostática para injeção (dilúente contendo álcool benzílico) fornecida com o produto, a solução de reconstituição é estabilizada por 28 dias se armazenada de 2°C a 8°C em um refrigerador.

A solução reconstituída contém conservante e é destinada para uso multidose. Após 28 dias, a solução reconstituída remanescente deve ser descartada de acordo com as exigências locais.

Para pacientes com hipersensibilidade conhecida a álcool benzílico, utilizar água estéril para injeção para reconstituir o conteúdo do frasco de 420 mg. Após a reconstituição com água estéril para injeção, a solução reconstituída é estabilizada física e quimicamente por 48 horas de 2°C a 8°C. Qualquer solução reconstituída remanescente deve ser descartada de acordo com as exigências locais.

A solução reconstituída não deve ser congelada.

Instruções de armazenamento para a solução para infusão com produto reconstituído

Soluções de KANJINTI para infusão intravenosa são física e quimicamente estabilizadas em bolsas de policloreto de vinila, polietileno ou polipropileno contendo 250 mL de solução de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) para injeção por 24 horas a temperaturas não maiores que 30°C.

De um ponto de vista microbiológico, a solução de infusão de KANJINTI deve ser usada imediatamente. O produto não deve ser armazenado após a diluição a menos que seja feito em condições assépticas controladas e validadas. Se não for usado imediatamente, tempos e condições de armazenamento em uso são de responsabilidade do usuário.

Prazo de validade

O prazo de validade deste medicamento é de 36 meses a partir da data da fabricação

Após preparo, este medicamento deve ser utilizado conforme as instruções dos cuidados de conservação da solução reconstituída e da solução para infusão com o produto reconstituído.

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 incolor a amarelo pálido e deve estar essencialmente livre de partículas visíveis.

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

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

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 de seringa e outro 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).

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

É obrigatório avaliar o status HER2 antes de iniciar a terapia com KANJINTI.

KANJINTI deve ser administrado por um profissional de saúde qualificado.

É importante conferir a bula e rotulagem do produto para assegurar que o medicamento a ser administrado está consistente com o que foi prescrito para o paciente. Devem ser usadas técnicas assépticas apropriadas.

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 KANJINTI (trastuzumabe) e não Kadcyra® (trastuzumabe entansina).

Modo de usar

KANJINTI não deve ser administrado pela via subcutânea.

Este medicamento é de uso hospitalar e, depois de reconstituído, deve ser diluído com soro fisiológico para infusão intravenosa antes de ser administrado. Não administrar rapidamente como injeção intravenosa ou em bolus.

Reconstituição

KANJINTI deve ser manuseado cuidadosamente durante a reconstituição. Causar espumação excessiva durante a reconstituição ou agitar a solução reconstituída pode resultar em problemas com a quantidade de KANJINTI que pode ser retirada do frasco.

Frasco-ampola de uso único de 150 mg:

Cada frasco de 150 mg de KANJINTI é reconstituído com 7,2 mL de água estéril para injeção (não fornecida). O uso de outros solventes de reconstituição deve ser evitado. Isto rende uma solução de 7,4 mL para uso de dose única, contendo aproximadamente 21 mg/mL de trastuzumabe, a um pH de aproximadamente 6,1.

Frasco-ampola de uso único de 420 mg:

Cada frasco de 420 mg de KANJINTI é reconstituído com 20 mL de água estéril para injeção (não fornecida). O uso de outros solventes de reconstituição deve ser evitado. Isto rende uma solução de 20 mL para uso de dose única, contendo aproximadamente 21 mg/mL de trastuzumabe, a um pH de aproximadamente 6,1.

Frasco-ampola multidose de 420 mg:

Cada frasco de 420 mg de KANJINTI é reconstituído com 20 mL de água bacteriostática de álcool benzílico 1,1% para injeção (fornecida). Isto rende uma solução de 20 mL para uso multidose, contendo aproximadamente 21 mg/mL de trastuzumabe, a um pH de aproximadamente 6,1. O uso de outros solventes de reconstituição deve ser evitado, exceto água estéril para injeção em pacientes com hipersensibilidade conhecida a álcool benzílico. Se KANJINTI for reconstituído com água estéril para injeção sem conservante, use imediatamente e descarte qualquer quantidade não utilizada.

Instruções para reconstituição

1) Usar uma seringa estéril, injetando lentamente o volume apropriado (conforme mencionado acima) da água estéril para injeção (frasco de uso único) ou água para injeção (frasco multidose) no frasco contendo o KANJINTI liofilizado, direcionando o fluxo no bolo liofilizado.

2) Mexer o frasco gentilmente para adicionar a reconstituição. NÃO AGITAR.

Espumação leve do produto na reconstituição não é incomum. Permitir que o frasco fique em repouso por aproximadamente 5 minutos. O KANJINTI reconstituído resulta em uma solução transparente de coloração amarela pálida e deve ser essencialmente livre de partículas visíveis.

Diluição da solução reconstituída

Determine o volume necessário da solução:

- Baseado em uma dose de ataque de 4 mg de trastuzumabe/kg de peso corpóreo ou em uma dose semanal subsequente de 2 mg de trastuzumabe/kg de peso corpóreo:

$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{Peso corpóreo (kg)} \times \text{dose (4 mg/kg de ataque ou 2 mg/kg de manutenção)}}{21 \text{ (mg/mL, concentração da solução reconstituída)}}$$

- Baseado em uma dose de ataque de 8 mg de trastuzumabe/kg de peso corpóreo ou uma dose subsequente, a cada três semanas, de 6 mg de trastuzumabe/kg de peso corpóreo

$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{Peso corpóreo (kg)} \times \text{dose (8 mg/kg de ataque ou 6 mg/kg de manutenção)}}{21 \text{ (mg/mL, concentração da solução reconstituída)}}$$

A quantidade apropriada de solução deve ser removida do frasco e adicionada a uma bolsa de infusão com 250 mL de cloreto de sódio 0,9%. Solução dextrose (5%) não deve ser utilizada (vide “**Incompatibilidades**”). A bolsa deve ser invertida gentilmente para misturar a solução a fim de evitar espumação. O produto de infusão parenteral deve ser inspecionado visualmente para matéria de partículas e descoloração antes da administração. Uma vez preparada, a solução deve ser administrada imediatamente (vide “**CUIDADO DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**”). Se diluído de maneira asséptica, pode ser armazenada por 24 horas (não armazene acima de 30°C).

Posologia

Câncer de mama

Uso semanal

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

Dose de ataque - a dose de ataque inicial recomendada é de 4 mg/kg de peso corpóreo. KANJINTI deve ser administrado como infusão intravenosa durante 90 minutos.

Doses subsequentes - a dose semanal recomendada de KANJINTI é de 2 mg/kg de peso corpóreo. Caso a dose anterior tenha sido bem tolerada, a dose pode ser administrada em uma infusão de 30 minutos.

Uso a cada três semanas

A dose inicial de ataque 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. Caso a dose anterior tenha sido bem tolerada, a duração da infusão pode ser reduzida para 30 minutos.

Administração em associação com paclitaxel ou docetaxel

Nos estudos clínicos pivotais (H0648g, M77001), o paclitaxel ou o docetaxel foi administrado no dia seguinte à primeira administração de trastuzumabe e imediatamente após as doses subsequentes de trastuzumabe se a dose anterior de trastuzumabe foi bem tolerada.

Câncer Gástrico

Uso a cada três semanas

A dose inicial de ataque 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. Caso a dose anterior tenha sido bem tolerada, a duração da infusão pode ser reduzida para 30 minutos.

Incompatibilidades

Não foram constatadas incompatibilidades entre KANJINTI e a bolsa de cloreto de polivinila, polietileno ou polipropileno.

Não deve ser usada solução de dextrose (5%), visto que ela causa agregação da proteína.

KANJINTI não deve ser misturado ou diluído com outros fármacos.

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 recidiva da doença, o que ocorrer primeiro. Estender o tratamento além de um ano para pacientes com câncer de mama inicial não é recomendado (vide “**RESULTADOS DE EFICÁCIA**”).
- Pacientes com câncer gástrico avançado devem ser tratados com KANJINTI até progressão da doença.

Doses não recebidas

Se o paciente deixar de receber uma dose de KANJINTI no prazo de uma semana ou menos, a dose de manutenção habitual de KANJINTI (regime semanal: 2 mg/kg; regime a cada três semanas: 6 mg/kg) deve ser administrada o mais rápido possível. Não esperar até o próximo ciclo programado. Doses de manutenção subsequentes de KANJINTI devem ser administradas 7 dias ou 21 dias mais tarde, conforme regime semanal ou regime a cada três semanas, respectivamente.

Se o paciente deixar de receber uma dose de KANJINTI durante um prazo superior a uma semana, uma nova dose de ataque (reataque) de KANJINTI deve ser administrada o mais brevemente possível durante, aproximadamente, 90 minutos (regime semanal: 4 mg/kg; regime a cada três semanas: 8 mg/kg). Doses de manutenção subsequentes de KANJINTI (regime semanal: 2 mg/kg; regime a cada três semanas: 6 mg/kg, respectivamente) devem ser 7 dias ou 21 dias mais tarde, conforme regime semanal ou regime a cada três semanas, respectivamente.

Redução da dose

Não foi feita nenhuma redução na dose de trastuzumabe durante estudos clínicos. Pacientes podem continuar a terapia com KANJINTI durante períodos de mielossupressão induzida por quimioterapia reversível, mas eles devem ser monitorados cuidadosamente para complicações de neutropenia durante este período. Instruções específicas devem ser seguidas para reduzir ou manter a dose de quimioterapia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A tabela 12 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 pivotais. Todos os termos incluídos são baseados na maior porcentagem observada nos estudos clínicos pivotais.

Tendo em vista que trastuzumabeé 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 12. Resumo das 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
	Influenza	Comum
	Faringite	Comum
	Sinusite	Comum
	Rinite	Comum
	Infecção do trato respiratório superior	Comum
	Infecção do trato urinário	Comum
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Anemia	Muito comum
	Trombocitopenia	Muito comum
	Neutropenia febril	Muito comum
	Redução da contagem de células brancas sanguíneas / leucopenia	Muito comum
Distúrbios do sistema imune	Neutropenia	Comum
	Hipersensibilidade	Comum
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	Muito comum
	Hipoestesia	Muito comum
	Disgeusia	Muito comum
	Hipertonía	Comum
	Neuropatia periférica	Comum
Sonolência	Comum	
Distúrbios oculares	Lacrimajamento (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)	Comum
	Cardiomiopatia	Comum

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
	^{†1} Taquiarritmia supraventricular	Comum
	[†] Palpitação	Comum
Distúrbios vasculares	Linfedema	Muito comum
	Fogachos	Muito comum
	^{†1} Pressão baixa	Comum
	Pressão alta	Comum
	Vasodilatação	Comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	[†] Falta de ar	Muito comum
	Epistaxe	Muito comum
	Dor orofaríngea	Muito comum
	Tosse	Muito comum
	Rinorreia	Muito comum
	Asma	Comum
	Distúrbio pulmonar	Comum
	[†] Efusão pleural	Comum
	Pneumonia	Comum
	Pneumonite	Incomum
Distúrbios gastrointestinais	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	Muito comum
	Dano hepatocelular	Comum
Distúrbios de pele e de tecido subcutâneo	Icterícia	Rara
	Eritema	Muito comum
	Erupção cutânea	Muito comum
	Alopécia	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	Comum
	Coceira	Comum
	Onicólise	Comum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Urticária	Incomum
	Dor nas articulações	Muito comum
	Dor muscular	Muito comum
	Artrite	Comum
	Dor nas costas	Comum
	Dor óssea	Comum
	Contrações musculares involuntárias	Comum
	Dor no pescoço	Comum
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Dor nas extremidades	Comum
	Astenia	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
Danos, intoxicação e complicações de procedimentos	Inchaço	Comum
	Indisposição	Comum
	Toxicidade ungueal	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.

Os tipos, frequências e a gravidade dos eventos adversos foram comparáveis entre o KANJINTI e Herceptin. Vide “**Dados de segurança para KANJINTI**” para dados comparativos entre KANJINTI e Herceptin.

Imunogenicidade

No estudo clínico de câncer de mama inicial na neoadjuvância-adjuvância (BO22227), com mediana de acompanhamento excedendo 70 meses, 10,1% (30/296) dos pacientes do braço tratado com Herceptin IV desenvolveram anticorpos contra trastuzumabe (independentemente da presença de anticorpos no nível basal). 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, 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.

Informações adicionais sobre reações adversas selecionadas

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 trastuzumabe (vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”).

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, exacerbação da tosse, edema pulmonar, galope ou redução na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, foram observados em pacientes tratados com trastuzumabe (vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”).

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 Herceptin 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 Herceptin 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% tentou 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 epirubicina (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 - No estudo BO18255, no recrutamento, a mediana da FEVE foi de 64% (entre 48% - 90%) no braço fluoropirimidina/cisplatina (FP) e 65% (entre 50% - 86%) no braço Herceptin + fluoropirimidina/cisplatina (H+FP). A maioria das reduções na FEVE observadas no estudo BO18255 foi assintomática, com exceção de um paciente no braço contendo Herceptin, cuja queda da FEVE coincidiu com insuficiência cardíaca.

Tabela 14. Resumo de alteração da FEVE na condição basal (estudo BO18255)

Redução na FEVE: menor valor pós-recrutamento	fluoropirimidina / cisplatina (N = 290) (% de pacientes em cada braço de tratamento)	trastuzumabe / fluoropirimidina / cisplatina (N = 294) (% de pacientes em cada braço de tratamento)
* Redução $\geq 10\%$ da FEVE para um valor < 50%	1,1%	4,6%
Valor absoluto < 50%	1,1%	5,9%
* Redução $\geq 10\%$ da FEVE para um valor $\geq 50\%$	11,8%	16,5%

* Só estão incluídos pacientes cujo método de avaliação na visita é o mesmo das avaliações iniciais (FP, n = 187 e H+FP, n = 237).

Tabela 15. Eventos cardíacos (estudo BO18255)

	fluoropirimidina / cisplatina (N = 290) (% de pacientes em cada braço de tratamento)	trastuzumabe / fluoropirimidina / cisplatina (N = 294) (% de pacientes em cada braço de tratamento)
Total de eventos cardíacos	6%	6%
\geq Grau 3 NCI-CTCAE V3.0	3%*	1%**

*9 pacientes sofreram 9 eventos

**4 pacientes sofreram 5 eventos.

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

Toxicidade hematológica

Câncer de mama- A toxicidade hematológica é infrequente após a administração de trastuzumabe como monoterapia nos pacientes em tratamento da doença metastática, ocorrendo leucopenia grau 3, segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS), trombocitopenia e anemia em < 1% dos pacientes. Não foram observadas toxicidades grau 4, segundo os critérios da OMS.

Houve aumento na toxicidade hematológica graus 3 e 4, segundo os critérios da OMS, em pacientes tratados com a combinação de Herceptin com paclitaxel comparados com pacientes que receberam paclitaxel isoladamente (34% versus 21%).

A toxicidade hematológica foi também aumentada em pacientes que receberam Herceptin e docetaxel, em comparação com docetaxel isoladamente (32% versus 22% de neutropenia grau 3 / 4 de acordo com os critérios NCI-CTC). A incidência de neutropenia febril/septicemia neutropenica também foi aumentada em pacientes tratados com Herceptin e docetaxel (23% versus 17% para pacientes tratados com docetaxel isoladamente).

Usando o critério NCI-CTC, no estudo BO16348, 0,4% dos pacientes tratados com Herceptin apresentou mudança de grau 3 ou 4 da linha basal, comparado a 0,6 % no braço de observação.

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 16. Eventos adversos de Grau ≥ 3 frequentemente relatados no sangue e distúrbios 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	30%	27%
Anemia	10%	12%
Neutropenia febril	3%	5%
Trombocitopenia	3%	5%

A porcentagem total de pacientes que tiveram uma reação adversa (de grau ≥ 3 NCI CTCAE v3.0) que tenha sido classificada sob essa classe do sistema orgânico foi 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 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 IV 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 IV e paclitaxel que entre os pacientes que receberam paclitaxel isolado (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.

Toxicidade renal NCI-CTCAE (versão 3.0) grau ≥ 3 não foi significativamente maior nos pacientes que receberam Herceptin IV que aqueles no braço F+P (3% e 2%, respectivamente).

Eventos adversos relacionados aos distúrbios hepatobiliares SOC NCI-CTCAE (versão 3.0) grau ≥ 3 : hiperbilirrubinemia foi a única reação adversa relatada e não foi significativamente maior em pacientes que receberam Herceptin IV que naqueles no braço F+P (1% e < 1%, respectivamente).

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 Herceptin.

Experiência pós-comercialização

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

Tabela 17. Reações adversas relatadas durante a pós-comercialização

Classe do Sistema orgânico	Reação adversa
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Hipoprotrombinemia
	Trombocitopenia imune
Distúrbios do sistema imune	Reação anafilactoide
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
Distúrbios cardíacos	Choque cardiogênico
	Taquicardia
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Broncoespasmo
	Redução na saturação de oxigênio
	Insuficiência respiratória
	Doença pulmonar intersticial
	Infiltração pulmonar
	Síndrome do desconforto respiratório agudo
	Desconforto respiratório
	Fibrose pulmonar
	Hipóxia
	Edema de laringe
Distúrbios renal e urinária	Glomerulonefropatia
	Insuficiência renal
Condições de gravidez, puerpério e perinatal	Hipoplasia pulmonar
	Hipoplasia renal
	Oligoâmnio

Eventos adversos

A Tabela 18 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 18. Eventos adversos

Classe do sistema orgânico	Evento adverso
Infecções e infestações	Celulite
	Erisipela
	Sepse
	Meningite
	Bronquite
	Herpes-zóster
	Cistite
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Leucemia

Classe do sistema orgânico	Evento adverso
Distúrbios do sistema imune	Anafilaxia
Distúrbios do sistema imune	Choque anafilático
Distúrbios psiquiátricos	Pensamento anormal
Distúrbios do sistema nervoso	Ataxia
	Paresia
	Distúrbio cerebrovascular
	Edema cerebral
	Letargia
	Coma
Distúrbios do labirinto e dos olhos	Vertigem
Distúrbios cardíacos	Efusão pericárdica
	Bradicardia
	Pericardite
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Soluços
	Dispneia de exercício
Distúrbios gastrointestinais	Gastrite
	Pancreatite
Distúrbios hepatobiliares	Insuficiência hepática
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor musculoesquelética
Distúrbios renais e urinários	Disúria
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	Dor nas mamas
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Desconforto torácico

Dados de segurança para KANJINTI

Tabela 19. Eventos Adversos Emergentes do Tratamento por Classe de Sistema de Órgãos - Fase Neoadjuvante (Estudo 20120283 Análise de Segurança da População)

Classe de sistema de órgãos	KANJINTI	trastuzumabe
	(N = 364) n (%)	(N = 361) n (%)
Distúrbios do sistema nervoso	120 (33,0)	122 (33,8)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	116 (31,9)	118 (32,7)
Distúrbios gerais e condições do local de administração	99 (27,2)	93 (25,8)
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	94 (25,8)	80 (22,2)
Distúrbios de pele e de tecido subcutâneo	65 (17,9)	70 (19,4)
Distúrbios gastrointestinais	63 (17,3)	69 (19,1)
Investigações	54 (14,8)	40 (11,1)
Infecções e infestações	51 (14,0)	55 (15,2)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	38 (10,4)	17 (4,7)
Distúrbios vasculares	38 (10,4)	37 (10,2)
Danos, intoxicação e complicações de procedimentos	29 (8,0)	25 (6,9)

Distúrbios do metabolismo e da nutrição	25 (6,9)	15 (4,2)
Distúrbios cardíacos	21 (5,8)	19 (5,3)
Distúrbios psiquiátricos	15 (4,1)	10 (2,8)
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	14 (3,8)	13 (3,6)
Distúrbios oculares	9 (2,5)	7 (1,9)
Distúrbios do ouvido e do labirinto	8 (2,2)	6 (1,7)
Distúrbios hepatobiliares	7 (1,9)	5 (1,4)
Distúrbios do sistema imune	5 (1,4)	5 (1,4)
Distúrbios renal e urinário	4 (1,1)	6 (1,7)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluído cistos e pólipos)	2 (0,5)	3 (0,8)
Procedimentos cirúrgicos e médicos	2 (0,5)	4 (1,1)
Problemas de produto	1 (0,3)	0 (0,0)
Distúrbios endócrinos	0 (0,0)	2 (0,6)
Circunstâncias sociais	0 (0,0)	1 (0,3)

Nota: Os eventos adversos são codificados usando a versão 19.0 do MedDRA. Apenas eventos adversos emergentes do tratamento são resumidos. Para cada classe de sistema de órgãos, os assuntos são incluídos apenas uma vez, mesmo que tenham sofrido vários eventos nessa classe de sistema de órgãos.

**Tabela 20. Eventos Adversos Emergentes do Tratamento por Classe de Sistema de Órgãos - Fase Adjuvante
(Estudo 20120283 Análise de Segurança da População)**

Classe de sistema de órgãos	KANJINTI/ KANJINTI (N = 349)	trastuzumabe/ trastuzumabe (N = 171)	trastuzumabe/ KANJINTI (N = 171)
	n (%)	n (%)	n (%)
Danos, intoxicação e complicações de procedimentos	58 (16,6)	26 (15,2)	24 (14,0)
Infecções e infestações	54 (15,5)	17 (9,9)	23 (13,5)
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	49 (14,0)	22 (12,9)	24 (14,0)
Distúrbios do sistema nervoso	47 (13,5)	12 (7,0)	15 (8,8)
Distúrbios gerais e condições do local de administração	46 (13,2)	16 (9,4)	25 (14,6)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	46 (13,2)	20 (11,7)	24 (14,0)
Distúrbios gastrointestinais	38 (10,9)	7 (4,1)	11 (6,4)
Distúrbios de pele e de tecido subcutâneo	36 (10,3)	12 (7,0)	22 (12,9)
Distúrbios vasculares	33 (9,5)	11 (6,4)	17 (9,9)
Investigações	32 (9,2)	10 (5,8)	12 (7,0)
Distúrbios cardíacos	18 (5,2)	10 (5,8)	8 (4,7)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	18 (5,2)	9 (5,3)	16 (9,4)
Distúrbios psiquiátricos	11 (3,2)	5 (2,9)	5 (2,9)
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	7 (2,0)	8 (4,7)	2 (1,2)
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	7 (2,0)	6 (3,5)	7 (4,1)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluído cistos e pólipos)	6 (1,7)	3 (1,8)	4 (2,3)
Procedimentos cirúrgicos e médicos	6 (1,7)	6 (3,5)	4 (2,3)
Distúrbios do ouvido e do labirinto	5 (1,4)	2 (1,2)	0 (0,0)
Distúrbios oculares	5 (1,4)	2 (1,2)	3 (1,8)
Distúrbios hepatobiliares	5 (1,4)	0 (0,0)	3 (1,8)

Distúrbios renal e urinário	4 (1,1)	0 (0,0)	3 (1,8)
Distúrbios do sistema imune	2 (0,6)	3 (1,8)	1 (0,6)
Problemas de produto	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Circunstâncias sociais	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Distúrbios endócrinos	0 (0,0)	2 (1,2)	0 (0,0)

Nota: Os eventos adversos são codificados usando a versão 19.0 do MedDRA. Apenas eventos adversos emergentes do tratamento são resumidos. Para cada classe de sistema de órgãos, os assuntos são incluídos apenas uma vez, mesmo que tenham sofrido vários eventos nessa classe de sistema de órgãos.

Tabela 21. Grau ≥ 3 Reação de Infusão Eventos Adversos tratamento - emergentes pelo termo preferencial – Fase Neoadjuvante (Estudo 20120283 Análise de Segurança da População)

Termo Preferencial	KANJINTI	trastuzumabe
	(N = 364) n (%)	(N = 361) n (%)
Hipertensão	3 (0,8)	5 (1,4)
Hipersensibilidade	1 (0,3)	0 (0,0)
Mialgia	1 (0,3)	0 (0,0)
Pirexia	1 (0,3)	0 (0,0)
Rash	1 (0,3)	1 (0,3)
Hipersensibilidade ao medicamento	0 (0,0)	1 (0,3)

Nota: Os eventos adversos são codificados usando a versão 19.0 do MedDRA. Apenas eventos adversos emergentes do tratamento são resumidos. Para cada termo preferido, um assunto é incluído apenas uma vez, mesmo que tenha experimentado vários eventos nesse termo preferencial.

Tabela 22. Grau ≥ 3 Hipersensibilidade – Eventos Adversos tratamento - emergentes pelo termo preferencial – Fase Adjuvante (Estudo 20120283 Análise de Segurança da População)

Termo Preferencial	KANJINTI/ KANJINTI	trastuzumabe/ KANJINTI	trastuzumabe/ trastuzumabe
	(N = 349) n (%)	(N = 171) n (%)	(N = 171) n (%)
Hipertensão	2 (0,6)	2 (1,2)	2 (1,2)
Insuficiência Respiratória	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)

Nota: Os eventos adversos são codificados usando a versão 19.0 do MedDRA. Apenas eventos adversos emergentes do tratamento são resumidos. Para cada termo preferido, um assunto é incluído apenas uma vez, mesmo que tenha experimentado vários eventos nesse termo preferencial. Apenas indivíduos que receberam pelo menos 1 dose de IP na fase adjuvante estão incluídos na população para este resumo.

Hipersensibilidade – Eventos Adversos tratamento – emergentes – Fase Adjuvante

Nenhum evento adverso de hipersensibilidade tratamento-emergente grau ≥ 3 foi observado na fase adjuvante do estudo 20120283.

Insuficiência Cardíaca – Eventos Adversos tratamento - emergentes – Fase Neoadjuvante

Nenhum evento adverso de insuficiência cardíaca tratamento-emergente foi observado na fase neoadjuvante do estudo 20120283.

Tabela 24. Grau ≥ 3 Insuficiência Cardíaca – Eventos Adversos tratamento - emergentes pelo termo preferencial – Fase Adjuvante (Estudo 20120283 Análise de Segurança da População)

Termo Preferencial	KANJINTI/ KANJINTI	trastuzumabe/ KANJINTI	trastuzumabe/ trastuzumabe	Total
	(N = 349) n (%)	(N = 171) n (%)	(N = 171) n (%)	(N = 691) n (%)
Insuficiência Cardíaca	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,1)

Nota: Os eventos adversos são codificados usando a versão 19.0 do MedDRA. Apenas eventos adversos emergentes do tratamento são resumidos. Para cada termo preferido, um assunto é incluído apenas uma vez, mesmo que tenha experimentado vários eventos nesse termo preferencial. Apenas indivíduos que receberam pelo menos 1 dose de IP na fase adjuvante estão incluídos na população para este resumo.

Tabela 25. Incidência de diminuição da FEVE em ≥ 10% e abaixo 50% na Terapia Neoadjuvante – Fase Neoadjuvante e Neoadjuvante/Terapia Adjuvante – Fase Adjuvante (Estudo 20120283 Análise de Segurança da População)

Pacientes que experienciaram diminuição da FEVE em ≥ 10% e abaixo 50%	Fase Neoadjuvante			Fase Adjuvante			
	KANJINTI (N = 364) n/N1 (%)	trastuzumab ^e (N = 361) n/N1 (%)	Total (N = 725) n/N1 (%)	KANJINTI/ KANJINTI (N = 349) n/N1 (%)	trastuzumabe/ trastuzumabe (N = 171) n/N1 (%)	trastuzumabe/ KANJINTI (N = 171) n/N1 (%)	Total (N = 691) n/N1 (%)
Total durante a fase	1/350 (0,3)	3/348 (0,9)	4/698 (0,6)	10/347 (2,9)	3/171 (1,8)	6/167 (3,6)	19/685 (2,8)

Tabela 26. Anticorpos anti-produto – Todo Estudo (Estudo 20120283 Análise de Segurança da População)

Variável	KANJINTI/ KANJINTI (N = 364)	trastuzumabe/ trastuzumabe (N = 190)	trastuzumabe/ KANJINTI (N = 171)
Pacientes com resultado pós-linha de base (N3)	360	184	170
Desenvolvimento da incidência de anticorpos, n (%) ^a			
Anticorpo de ligação positivo após a linha de base com negativo ou sem resultado na linha de base	2 (0,6)	1 (0,5)	2 (1,2)
Anticorpo neutralizante positivo após a linha de base com negativo ou sem resultado na linha de base	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Nota: A linha de base é definida como a última avaliação não perdida realizada antes da primeira dose do estudo IP.

^a Porcentagens são calculadas como n / N3* 100

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico a ocorrência de reações indesejáveis pelo uso deste medicamento. Informe também à empresa através de seu serviço ao consumidor.

10. SUPERDOSE

Não existe experiência com superdose nos estudos clínicos em humanos. Não foram testadas doses únicas maiores que 10 mg/kg nos estudos clínicos.

Em caso de intoxicação, 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

Embalado por:

Amgen Europe B.V.
Breda - Holanda

ou

Amgen Manufacturing Limited
Juncos – Porto Rico

0800 264 0800

SAC

sacbrasil@amgen.com

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 20/05/2019



KAN_PO_VPS_01-3

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	Versão Atual	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