ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kadcyla 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Kadcyla 160 mg pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Kadcyla 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Um frasco para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão contém 100 mg de trastuzumab emtansina. Após reconstituição, um frasco para injetáveis com 5 ml de solução contém 20 mg/ml de trastuzumab emtansina (ver secção 6.6).

Kadcyla 160 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Um frasco para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão contém 160 mg de trastuzumab emtansina. Após reconstituição, um frasco para injetáveis com 8 ml de solução contém 20 mg/ml de trastuzumab emtansina (ver secção 6.6).

Excipiente(s) com efeito conhecido
Cada frasco para injetáveis de 100 mg contém 1,38 mg de sódio e 1,1 mg de polissorbato 20.
Cada frasco para injetáveis de 160 mg contém 2,24 mg de sódio e 1,7 mg de polissorbato 20.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

O trastuzumab emtansina é um conjugado anticorpo-fármaco que contém trastuzumab, um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado, produzido através de cultura em suspensão de células de mamífero (ovário de Hamster chinês), ligado covalentemente a DM1, um inibidor dos microtúbulos, através do ligando tioéter estável MCC (4-[N-maleimidometil] ciclohexano-1-carboxilato).

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão.

Pó liofilizado, branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Cancro da mama em estádio precoce (CMp)
Kadcyla, em monoterapia, está indicado para o tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo em estádio precoce, com doença invasiva residual, na mama e/ou gânglios linfáticos, após terapêutica neoadjuvante dirigida ao HER2 e à base de taxano.

Cancro da mama metastizado (CMm)
Kadcyla, em monoterapia, está indicado no tratamento de doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo, localmente avançado irressecável ou metastizado, previamente submetidos a tratamento com trastuzumab e um taxano, isoladamente ou em associação. Os doentes deverão:

- Ter recebido terapêutica anterior para a doença localmente avançada ou metastizada, ou
- Ter desenvolvido doença recorrente durante ou no prazo de seis meses após conclusão da terapêutica adjuvante.

4.2 Posologia e modo de administração

Kadcyla só deve ser prescrito por um médico e administrado como uma perfusão intravenosa sob a supervisão de um profissional de saúde com experiência no tratamento de doentes oncológicos (ou seja, com preparação para gerir reações alérgicas/anafiláticas à perfusão e num local onde estejam imediatamente disponíveis instalações completas de reanimação (ver secção 4.4)).

Os doentes tratados com trastuzumab emtansina devem ter um tumor HER2 positivo, definido como uma classificação 3+ por imunohistoquímica (IHQ) ou uma razão ≥ 2,0 por hibridação *in situ* (HIS) ou por hibridação *in situ* de fluorescência (FISH), avaliado por um dispositivo médico de diagnóstico *in vitro* (DIV) com marcação CE. Caso não esteja disponível um DIV com marcação CE, a determinação do HER2 deve ser realizada através de um teste alternativo validado.

Para prevenir erros de medicação é importante verificar os rótulos do frasco para injetáveis de forma a garantir que o medicamento a ser preparado e administrado é Kadcyla (trastuzumab emtansina) e não outro medicamento que contenha trastuzumab (por. ex., trastuzumab ou trastuzumab deruxtecano).

Posologia

A dose recomendada de trastuzumab emtansina é de 3,6 mg/kg de peso corporal, administrada como uma perfusão intravenosa, de 3 em 3 semanas (ciclo de 21 dias).

A dose inicial deve ser administrada em perfusão intravenosa durante 90 minutos. Os doentes devem ser observados durante a perfusão e durante pelo menos 90 minutos após a perfusão inicial quanto ao aparecimento de febre, calafrios ou outras reações relacionadas com a perfusão. O local da perfusão deve ser cuidadosamente monitorizado quanto a uma eventual infiltração subcutânea durante a administração. Foram observados casos de lesão epidérmica retardada ou necrose após extravasamento no contexto pós-comercialização (ver secções 4.4 e 4.8).

Se a perfusão anterior tiver sido bem tolerada, as doses subsequentes de trastuzumab emtansina podem ser administradas através de perfusões de 30 minutos. Os doentes devem ser observados durante a perfusão e durante pelo menos 30 minutos após a perfusão.

A taxa de perfusão de trastuzumab emtansina deve ser diminuída ou interrompida se o doente desenvolver sintomas relacionados com a perfusão (ver secções 4.4 e 4.8). Em caso de reações à perfusão que coloquem a vida em risco deve descontinuar-se trastuzumab emtansina.

Duração do tratamento

Cancro da mama em estádio precoce (CMp)
Os doentes devem receber tratamento durante um total de 14 ciclos, exceto se houver recorrência da doença ou toxicidade não controlável.

Cancro da mama metastizado (CMm)
Os doentes devem receber tratamento até progressão da doença ou toxicidade não controlável.

Modificação de dose
A gestão das reações adversas sintomáticas pode requerer interrupção temporária, redução de dose ou descontinuação do tratamento de trastuzumab emtansina, de acordo com as recomendações apresentadas no texto e nas Tabelas 1 e 2.

A dose de trastuzumab emtansina não deve ser aumentada após ser realizada uma redução de dose.

Tabela 1 Esquema de redução de dose

Esquema de redução de dose (Dose inicial é de 3,6 mg/kg)	**Dose a ser administrada**
Primeira redução de dose	3 mg/kg
Segunda redução de dose	2,4 mg/kg
Necessidade de redução adicional de dose	Descontinuar tratamento

Tabela 2 Recomendações de modificação de dose

Modificações de dose para doentes com CMp		
Reação adversa	**Gravidade**	**Modificação do tratamento**
Trombocitopenia	Grau 2-3 no dia do tratamento planeado (25 000 a < 75 000/mm^3)	Não administrar trastuzumab emtansina até recuperação da contagem de plaquetas para ≤ Grau 1 (≥ 75 000/mm^3), e depois tratar com o mesmo nível de dose. Se um doente necessitar de 2 adiamentos devido a trombocitopenia, considerar reduzir um nível de dose.
	Grau 4 em qualquer momento < 25 000/mm^3	Não administrar trastuzumab emtansina até recuperação da contagem de plaquetas para ≤ Grau 1 (≥ 75 000/mm^3), e depois reduzir um nível de dose.
Alanina transaminase aumentada (ALT)	Grau 2-3 (> 3,0 a ≤ 20 × LSN no dia do tratamento planeado)	Não administrar trastuzumab emtansina até recuperação da ALT para Grau ≤ 1 e depois reduzir um nível de dose.
	Grau 4 (> 20 × LSN em qualquer momento)	Descontinuar trastuzumab emtansina.
Aspartato transaminase aumentada (AST)	Grau 2 (> 3,0 a ≤ 5 × LSN no dia do tratamento planeado)	Não administrar trastuzumab emtansina até recuperação da AST para Grau ≤ 1 e depois tratar com o mesmo nível de dose.
	Grau 3 (> 5 a ≤ 20 × LSN no dia do tratamento planeado)	Não administrar trastuzumab emtansina até recuperação da AST para Grau ≤ 1 e depois reduzir um nível de dose.
	Grau 4 (> 20 × LSN em qualquer momento)	Descontinuar trastuzumab emtansina.
Hiperbilirrubinemia	Bilirrubina total (BILI T) >1,0 a ≤ 2,0 × LSN no dia do tratamento planeado	Não administrar trastuzumab emtansina até recuperação da bilirrubina total para ≤ 1,0 × LSN e depois reduzir um nível de dose
	Bilirrubina total (BILI T) >2 × LSN em qualquer momento	Descontinuar trastuzumab emtansina.
Lesão hepática induzida por fármacos (DILI)	Transaminases séricas >3 × LSN e, concomitantemente, bilirrubina total > 2 × LSN	Descontinuar permanentemente trastuzumab emtansina na ausência de outra causa provável para a elevação das enzimas hepáticas e da bilirrubina como, por exemplo, metástases hepáticas ou medicação concomitante

Hiperplasia regenerativa nodular (HRN)	Todos os graus	Descontinuar permanentemente trastuzumab emtansina
Neuropatia periférica	Grau 3-4	Não administrar trastuzumab emtansina até resolução para Grau ≤ 2
Disfunção ventricular esquerda	FEVE <45%	Não administrar trastuzumab emtansina. Repetir a avaliação da FEVE no espaço de 3 semanas. Se se confirmar FEVE < 45%, descontinuar trastuzumab emtansina.
	FEVE 45% a <50% e a diminuição é ≥ 10 pontos percentuais desde o valor inicial*	Não administrar trastuzumab emtansina. Repetir a avaliação da FEVE no espaço de 3 semanas. Se a FEVE continuar < 50% e não tiver recuperado para < 10 pontos percentuais desde o valor inicial, descontinuar trastuzumab emtansina.
	FEVE 45% a <50% e a diminuição é <10 pontos percentuais desde o valor inicial*	Continuar o tratamento com trastuzumab emtansina. Repetir a avaliação da FEVE no espaço de 3 semanas.
	FEVE ≥ 50%	Continuar o tratamento com trastuzumab emtansina.
Insuficiência cardíaca	ICC sintomática, DSVE de Grau 3-4 ou insuficiência cardíaca de Grau 3-4, ou insuficiência cardíaca de Grau 2 acompanhada de FEVE <45%	Descontinuar trastuzumab emtansina
Toxicidade pulmonar	Doença pulmonar intersticial (DPI) ou pneumonite	Descontinuar permanentemente trastuzumab emtansina
Pneumonite por radiação	Grau 2	Descontinuar trastuzumab emtansina se não se resolver com o tratamento padrão
	Grau 3-4	Descontinuar trastuzumab emtansina
Modificações de dose para doentes com CMm		
Reação adversa	**Gravidade**	**Modificação do tratamento**
Trombocitopenia	Grau 3 (25 000 a < 50 000/mm^3)	Não administrar trastuzumab emtansina até recuperação da contagem de plaquetas para ≤ Grau 1 (≥ 75 000/mm^3), e depois tratar com o mesmo nível de dose
	Grau 4 (< 25 000/mm^3)	Não administrar trastuzumab emtansina até recuperação da contagem de plaquetas para ≤ Grau 1 (≥ 75 000/mm^3), e depois reduzir um nível de dose
Transaminases aumentadas (AST/ALT)	Grau 2 (> 2,5 a ≤ 5 × LSN)	Tratar com o mesmo nível de dose
	Grau 3 (> 5 a ≤ 20 × LSN)	Não administrar trastuzumab emtansina até recuperação de AST/ALT para Grau ≤ 2, e depois reduzir um nível de dose
	Grau 4 (> 20 × LSN)	Descontinuar trastuzumab emtansina

Hiperbilirrubinemia	Grau 2 (> 1,5 a ≤ 3 × LSN)	Não administrar trastuzumab emtansina até recuperação da bilirrubina total para Grau ≤ 1, e depois tratar com o mesmo nível de dose.
	Grau 3 (> 3 a ≤ 10 × LSN)	Não administrar trastuzumab emtansina até recuperação da bilirrubina total para Grau ≤ 1 e depois reduzir um nível de dose.
	Grau 4 (> 10 × LSN)	Descontinuar trastuzumab emtansina
Lesão hepática induzida por fármacos (DILI)	Transaminases séricas > 3 × LSN e, concomitantemente, bilirrubina total > 2 × LSN	Descontinuar permanentemente trastuzumab emtansina na ausência de outra causa provável para a elevação das enzimas hepáticas e da bilirrubina como, por exemplo, metástases hepáticas ou medicação concomitante
Hiperplasia regenerativa nodular (HRN)	Todos os graus	Descontinuar permanentemente trastuzumab emtansina
Disfunção ventricular esquerda	ICC sintomática	Descontinuar trastuzumab emtansina
	FEVE <40%	Não administrar trastuzumab emtansina. Repetir a avaliação da FEVE no espaço de 3 semanas. Se se confirmar FEVE < 40%, descontinuar trastuzumab emtansina.
	FEVE 40% a ≤ 45% e a diminuição é ≥ 10 pontos percentuais desde o valor inicial	Não administrar trastuzumab emtansina. Repetir a avaliação da FEVE no espaço de 3 semanas. Se FEVE não tiver recuperado para até 10 pontos percentuais desde o valor inicial, descontinuar trastuzumab emtansina.
	FEVE 40% a ≤ 45% e a diminuição é < 10 pontos percentuais desde o valor inicial	Continuar o tratamento com trastuzumab emtansina. Repetir a avaliação da FEVE no espaço de 3 semanas.
	FEVE > 45%	Continuar o tratamento com trastuzumab emtansina.
Neuropatia periférica	Grau 3-4	Não administrar trastuzumab emtansina até resolução para Grau ≤ 2
Toxicidade pulmonar	Doença pulmonar intersticial (DPI) ou pneumonite	Descontinuar permanentemente trastuzumab emtansina

ALT = alanina transaminase; AST = aspartato transaminase, ICC = insuficiência cardíaca congestiva, FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda, DSVE = disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, BILI T = bilirrubina total, LSN = limite superior do normal
*Antes de iniciar o tratamento com trastuzumab emtansina.

Atraso ou omissão de dose
Se houver omissão de uma dose planeada, esta deve ser administrada logo que possível, sem aguardar pelo próximo ciclo previsto. O esquema de administração deve ser ajustado para manter um intervalo de 3 semanas entre doses. A próxima dose pode ser administrada de acordo com as recomendações posológicas acima.

Neuropatia periférica
Trastuzumab emtansina deve ser temporariamente descontinuado em doentes com manifestação de neuropatia periférica de Grau 3 ou 4 até resolução para ≤ Grau 2. Pode ser considerada uma redução de dose no retratamento, de acordo com o esquema de redução de dose (ver Tabela 1).

Populações especiais

Doentes idosos
Não é necessário o ajuste de dose em doentes com idade ≥ 65 anos. Os dados são insuficientes para estabelecer a segurança e eficácia em doentes com idade ≥ 75 anos devido à limitação dos dados neste subgrupo. No entanto, para doentes ≥ 65 anos, a análise de subgrupo de 345 doentes do estudo MO28231 mostra uma tendência de incidências superiores de acontecimentos adversos (AEs) de Grau 3, 4 e 5, de acontecimentos adversos graves (SAEs) e de AEs que levam à descontinuação/interrupção do tratamento, mas com uma incidência semelhante de AEs de Grau 3 e superior classificadas como relacionadas com o tratamento.

A análise farmacocinética populacional indica que a idade não tem um efeito clinicamente significativo na farmacocinética de trastuzumab emtansina (ver secções 5.1 e 5.2).

Compromisso renal
Não é necessário o ajuste de dose inicial em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secção 5.2). Os dados são insuficientes para se determinar a necessidade potencial de ajuste de dose em doentes com compromisso renal grave, pelo que os doentes com grave compromisso renal devem ser cuidadosamente monitorizados.

Compromisso hepático
Não são necessários ajustes à dose inicial em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. Trastuzumab emtansina não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave. O tratamento de doentes com compromisso hepático deve ser realizado com precaução devido à hepatotoxicidade conhecida observada com trastuzumab emtansina (ver secção 4.4 e 5.2).

População pediátrica
A segurança e eficácia em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas, uma vez que não existe utilização relevante na população pediátrica para a indicação cancro da mama.

Modo de administração

Kadcyla destina-se a utilização por via intravenosa. Trastuzumab emtansina deve ser reconstituído e diluído por um profissional de saúde e administrado em perfusão intravenosa. Não deve ser administrado através de injeção intravenosa ou bólus.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do produto administrado devem ser claramente registados.

Para prevenir erros de medicação é importante verificar os rótulos do frasco para injetáveis de forma a garantir que o medicamento a ser preparado e administrado é Kadcyla (trastuzumab emtansina) e não outro medicamento que contenha trastuzumab (por. ex., trastuzumab ou trastuzumab deruxtecano).

Trombocitopenia
Trombocitopenia, ou diminuição da contagem das plaquetas, foi notificada frequentemente com trastuzumab emtansina e foi a reação adversa que mais frequentemente levou à descontinuação do tratamento, à redução da dose e à interrupção da dose (ver secção 4.8). Nos ensaios clínicos, a incidência e gravidade da trombocitopenia foram superiores em doentes asiáticos (ver secção 4.8).

Recomenda-se a monitorização da contagem das plaquetas antes de cada dose de trastuzumab emtansina. Os doentes com trombocitopenia ($\leq 100\ 000/mm^3$) e os doentes a fazer tratamento com anticoagulantes (p. ex., varfarina, heparina, heparinas de baixo peso molecular) devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento com trastuzumab emtansina. Trastuzumab emtansina não foi estudado em doentes com contagem das plaquetas $\leq 100\ 000/mm^3$ antes do início do tratamento. Caso ocorra diminuição da contagem das plaquetas para Grau 3 ou superior ($< 50\ 000/mm^3$), não administrar trastuzumab emtansina até recuperação da contagem das plaquetas para Grau 1 ($\geq 75\ 000/mm^3$) (ver secção 4.2).

Hemorragia
Foram notificados casos de acontecimentos hemorrágicos, incluindo hemorragia no sistema nervoso central, respiratória e gastrointestinal, com o tratamento com trastuzumab emtansina. Alguns destes acontecimentos hemorrágicos tiveram resultados fatais. Em alguns dos casos observados, os doentes tinham trombocitopenia ou eram tratados em simultâneo com terapêutica anticoagulante ou antiplaquetária; noutros casos, não existiam fatores de riscos adicionais conhecidos. Empregue cautela com estes fármacos e considere monitorização adicional quando a utilização concomitante for medicamente necessária.

Hepatotoxicidade
Observou-se hepatotoxicidade, predominantemente sob a forma de aumento assintomático das concentrações das transaminases séricas (transaminite de Grau 1-4), durante o tratamento com trastuzumab emtansina em ensaios clínicos (ver secção 4.8). As elevações das transaminases foram geralmente transitórias, com pico de elevação no dia 8 após a administração da terapêutica, e subsequente recuperação para Grau 1 ou inferior antes do ciclo seguinte. Observou-se também um efeito cumulativo nas transaminases (a proporção de doentes com alterações da ALT/AST de Grau 1-2 aumentou com ciclos sucessivos).

Na maioria dos casos, os doentes com transaminases elevadas melhoraram para Grau 1 ou normalizaram os valores durante os 30 dias seguintes à última dose de trastuzumab emtansina (ver secção 4.8).

Foram observadas afeções hepatobiliares graves, incluindo hiperplasia regenerativa nodular (HRN) hepática, e algumas com resultado fatal devido a lesão hepática induzida por fármacos, em doentes tratados com trastuzumab emtansina. Os casos observados podem ter sido confundidos com comorbilidades e/ou medicamentos concomitantes com potencial hepatotóxico conhecido.

A função hepática deve ser monitorizada previamente ao início do tratamento e antes de cada dose. Os doentes com elevação da ALT prévia (por exemplo, devido a metástases hepáticas) podem apresentar predisposição para lesão hepática com um risco mais elevado de um acontecimento hepático de Grau 3-5 ou aumento das provas de função hepática. As reduções de dose ou a descontinuação devido ao aumento das transaminases séricas e da bilirrubina total encontram-se especificadas na secção 4.2.

Foram identificados casos de hiperplasia regenerativa nodular (HRN) hepática a partir de biópsias do fígado de doentes tratados com trastuzumab emtansina. A HRN é uma doença hepática rara, caracterizada pela transformação benigna disseminada do parênquima hepático em pequenos nódulos regenerativos; a HRN pode conduzir a hipertensão portal não cirrótica. O diagnóstico de HRN pode ser confirmado apenas por exame histopatológico. A HRN deve ser considerada em todos os doentes com sintomas clínicos de hipertensão portal e/ou padrão do tipo cirrose observado numa tomografia axial computorizada (TAC) do fígado, mas com transaminases normais e sem outras manifestações de cirrose. Após o diagnóstico de HRN, o tratamento com trastuzumab emtansina tem que ser descontinuado permanentemente.

Trastuzumab emtansina não foi estudado em doentes com transaminases séricas > 2,5 × LSN (limite superior do normal) ou bilirrubina total > 1,5 × LSN antes do início do tratamento. O tratamento deve ser descontinuado permanentemente em doentes com transaminases séricas > 3 × LSN e bilirrubina total > 2 × LSN concomitante. O tratamento de doentes com compromisso hepático deve ser realizado com precaução (ver secções 4.2 e 5.2).

Neurotoxicidade
Em ensaios clínicos com trastuzumab emtansina foi notificada neuropatia periférica, maioritariamente de Grau 1 e predominantemente sensorial. Foram excluídos dos ensaios clínicos os doentes com CMm com neuropatia periférica inicial de Grau ≥ 3 e os doentes com CMp com neuropatia periférica inicial de Grau ≥ 2. O tratamento com trastuzumab emtansina deve ser temporariamente descontinuado em doentes que apresentem neuropatia periférica de Grau 3 ou 4 até resolução dos sintomas ou melhoria para ≤ Grau 2. Os doentes devem ser monitorizados clinicamente, com regularidade, quanto a sinais/sintomas de neurotoxicidade.

Disfunção ventricular esquerda
Os doentes tratados com trastuzumab emtansina apresentam um risco aumentado de desenvolver disfunção ventricular esquerda. Observou-se fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) < 40% em doentes tratados com trastuzumab emtansina e, portanto, a insuficiência cardíaca congestiva (ICC) sintomática é um risco potencial (ver secção 4.8). Os fatores de risco gerais de um acontecimento cardíaco e os fatores de risco identificados em estudos de cancro da mama em contexto adjuvante com terapêutica com trastuzumab incluem: idade avançada (> 50 anos), valores iniciais de FEVE baixos (< 55%), valores de FEVE baixos antes ou após a utilização de paclitaxel em contexto adjuvante, uso prévio ou concomitante de medicamentos anti-hipertensores, terapêutica prévia com uma antraciclina e IMC alto (> 25 kg/m^2).

Deverá ser efetuada uma avaliação padrão da função cardíaca (ecocardiograma ou angiografia de radionuclídeos de equilíbrio (MUGA)) antes do início do tratamento e também em intervalos regulares (por exemplo, a cada três meses) durante o tratamento. A dose deve ser adiada ou o tratamento descontinuado, consoante necessário, em casos de disfunção ventricular esquerda (ver secção 4.2). Em ensaios clínicos os doentes tinham uma FEVE inicial ≥ 50%. Foram excluídos dos ensaios clínicos doentes com o diagnóstico prévio de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), arritmia cardíaca grave que requeria tratamento, história de enfarte do miocárdio ou angina instável nos 6 meses anteriores à aleatorização, ou com dispneia em repouso devido a neoplasia avançada. No contexto de prática clínica, foram observados acontecimentos de diminuição > 10% da FEVE inicial e/ou ICC, num estudo observacional (BO39807) de doentes com CMm com valores iniciais de FEVE de 40-49%. A decisão de administrar trastuzumab emtansina em doentes com CMm com FEVE baixa apenas pode ser tomada após uma criteriosa avaliação do risco/benefício, e a função cardíaca destes doentes deve ser cuidadosamente monitorizada (ver secção 4.8).

Toxicidade pulmonar
Em ensaios clínicos com trastuzumab emtansina foram notificados casos de doença pulmonar intersticial (DPI), incluindo pneumonite, alguns conduzindo a síndrome de dificuldade respiratória aguda ou a desenlace fatal (ver secção 4.8). Os sinais e sintomas incluem dispneia, tosse, fadiga e infiltrados pulmonares.

Recomenda-se que o tratamento com trastuzumab emtansina seja permanentemente descontinuado em doentes diagnosticados com DPI ou pneumonite, exceto para a pneumonite por radiação em contexto adjuvante, situação em que trastuzumab emtansina deve ser permanentemente descontinuado para ≥ Grau 3 ou para Grau 2 que não responda ao tratamento padrão (ver secção 4.2).

Doentes com dispneia em repouso devido a complicações da neoplasia avançada, comorbilidades e que estejam a receber concomitantemente radioterapia sobre o pulmão podem estar em risco acrescido de acontecimentos pulmonares.

Reações relacionadas com a perfusão
O tratamento com trastuzumab emtansina não foi estudado em doentes nos quais o trastuzumab tinha sido permanentemente descontinuado devido a reações à perfusão (RP); não se recomenda o tratamento nestes doentes. Os doentes devem ser cuidadosamente observados quanto ao aparecimento de reações à perfusão, especialmente durante a primeira perfusão.

Foram notificadas reações à perfusão (devido a libertação de citocinas), caracterizadas por um ou mais dos seguintes sintomas – rubor, calafrios, pirexia, dispneia, hipotensão, sibilos, broncospasmo e taquicardia. Em geral, estes sintomas não foram graves (ver secção 4.8). Na maioria dos doentes, estas reações resolveram-se em algumas horas ou no espaço de um dia após a conclusão da perfusão. O tratamento deve ser interrompido em doentes com uma RP grave até resolução dos sinais e sintomas. O retratamento deve ser considerado com base na avaliação clínica da gravidade da reação. O tratamento deve ser permanentemente descontinuado em caso de uma reação à perfusão que coloque a vida em risco (ver secção 4.2).

Reações de hipersensibilidade
O tratamento com trastuzumab emtansina não foi estudado em doentes nos quais o trastuzumab tinha sido permanentemente descontinuado devido a hipersensibilidade; não se recomenda o tratamento com trastuzumab emtansina nestes doentes.

Os doentes devem ser cuidadosamente observados quanto ao aparecimento de reações de hipersensibilidade/alérgicas, que podem ter a mesma apresentação clínica que uma RP. Nos ensaios clínicos com trastuzumab emtansina observaram-se reações anafiláticas graves. Os medicamentos para tratar estas reações, bem como o equipamento de emergência, devem estar disponíveis para uso imediato. Se ocorrer uma verdadeira reação de hipersensibilidade (na qual a gravidade da reação aumenta com as perfusões subsequentes), o tratamento com trastuzumab emtansina deve ser permanentemente descontinuado.

Reações no local da injeção
O extravasamento de trastuzumab emtansina durante a injeção intravenosa pode provocar dor local**.** Excecionalmente, podem ocorrer casos de lesões graves nos tecidos e necrose epidérmica. Se ocorrer extravasamento, a perfusão deve ser terminada imediatamente e o doente deve ser examinado regularmente, uma vez que pode ocorrer necrose dentro de dias a semanas após a perfusão.

Excipientes com efeito conhecido
Este medicamento contém 1,1 mg de polissorbato 20 em cada frasco para injetáveis de 100 mg e 1,7 mg de polissorbato 20 em cada frasco para injetáveis de 160 mg. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, isto é, é essencialmente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos formais de interação.

Estudos *in vitro* do metabolismo em microssomas hepáticos humanos sugerem que o DM1, um componente de trastuzumab emtansina, é metabolizado essencialmente pelo CYP3A4 e, em menor extensão, pelo CYP3A5. O uso concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina e voriconazol) com trastuzumab emtansina deve ser evitado devido ao potencial para um aumento na exposição ao DM1 e toxicidade. Considerar um medicamento alternativo sem potencial, ou potencial reduzido, para inibir o CYP3A4. Se for inevitável o uso concomitante com inibidores potentes do CYP3A4, considerar, quando possível, o adiamento do tratamento com trastuzumab emtansina até os inibidores potentes do CYP3A4 terem sido eliminados da circulação (aproximadamente 3 semividas de eliminação dos inibidores). Se se coadministrar um

inibidor potente do CYP3A4 e não se puder adiar o tratamento com trastuzumab emtansina, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao aparecimento de reações adversas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contraceção em homens e mulheres

As mulheres com potencial para engravidar devem usar contraceção eficaz enquanto recebem trastuzumab emtansina e, pelo menos, nos 7 meses após a última dose de trastuzumab emtansina. Os doentes do sexo masculino com parceiras do sexo feminino com potencial para engravidar devem usar contraceção eficaz enquanto recebem trastuzumab emtansina e, pelo menos, nos 4 meses após a última dose de trastuzumab emtansina.

Gravidez

Não existem dados sobre o uso de trastuzumab emtansina em mulheres grávidas. O trastuzumab, um componente de trastuzumab emtansina, pode causar danos ou morte fetal quando administrado a uma mulher grávida. No contexto da comercialização, foram notificados casos de oligoidrâmnios, alguns associados a hipoplasia pulmonar fatal, em mulheres grávidas a receber tratamento com trastuzumab. Estudos de maitansina, um composto quimicamente muito semelhante à classe maitansinoide do DM1, em animais, sugerem que é expectável que o DM1, o componente citotóxico inibidor dos microtúbulos de trastuzumab emtansina, seja teratogénico e potencialmente embriotóxico (ver secção 5.3).

Não se recomenda a administração de trastuzumab emtansina a mulheres grávidas e as mulheres devem ser informadas sobre a possibilidade de risco para o feto caso fiquem grávidas. As mulheres que fiquem grávidas devem contactar imediatamente o seu médico. Se uma mulher grávida for tratada com trastuzumab emtansina, é recomendável uma vigilância apertada por uma equipa multidisciplinar.

Amamentação

Desconhece-se se o trastuzumab emtansina é excretado no leite humano. Uma vez que muitos medicamentos são excretados no leite humano e devido ao potencial para reações adversas graves no lactente, as mulheres devem descontinuar a amamentação antes de iniciar o tratamento com trastuzumab emtansina. As mulheres podem retomar a amamentação 7 meses após a conclusão do tratamento.

Fertilidade

Não se realizaram estudos de toxicologia reprodutiva e do desenvolvimento com trastuzumab emtansina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Trastuzumab emtansina tem um efeito reduzido sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. O significado das reações adversas notificadas, tais como fadiga, cefaleia, tonturas e visão turva, na capacidade de conduzir e utilizar máquinas é desconhecido. Os doentes que manifestem reações relacionadas com a perfusão (rubor, calafrios, pirexia, dispneia, hipotensão, sibilos, broncospasmo e taquicardia) devem ser aconselhados a não conduzir nem utilizar máquinas até desaparecimento dos sintomas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de trastuzumab emtansina foi avaliada em 2611 doentes com cancro da mama em ensaios clínicos. Nesta população de doentes:

- as reações adversas medicamentosas (RAMs) graves mais frequentes (> 0,5% de doentes) foram hemorragia, pirexia, trombocitopenia, dispneia, dor abdominal, dor musculoesquelética e vómitos.
- as RAMs mais frequentes (≥ 25%) com trastuzumab emtansina foram náuseas, fadiga, dor musculoesquelética, hemorragia, cefaleia, aumento das transaminases, trombocitopenia e neuropatia periférica. A maioria das RAMs notificadas foram de gravidade Grau 1 ou 2.
- as RAMs mais frequentes (> 2%) de Grau ≥ 3 de acordo com o *National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE) foram trombocitopenia, aumento das transaminases, anemia, neutropenia, fadiga e hipocaliemia.

Lista tabelada de reações adversas

Na tabela 3 apresentam-se as RAMs ocorridas em 2611 doentes tratados com trastuzumab emtansina. As RAMs encontram-se listadas abaixo por classes de sistemas de órgãos (CSO) MedDRA e por categorias de frequência. As categorias de frequência estão definidas como muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100 a < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1000), muito raras (< 1/10 000) e desconhecida (não estimável a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada classe de frequência e CSO, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As RAMs foram notificadas usando os critérios NCI-CTCAE para avaliação da toxicidade.

Tabela 3 Lista tabelada de RAMs em doentes tratados com trastuzumab emtansina em estudos clínicos

Classe de sistema de órgãos	**Frequência**	**Reações adversas**
Infeções e infestações	Muito frequente	Infeção do trato urinário
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequente	Trombocitopenia, Anemia
	Frequente	Neutropenia, Leucopenia
Doenças do sistema imunitário	Frequente	Hipersensibilidade ao fármaco
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequente	Hipocaliemia
Perturbações do foro psiquiátrico	Muito frequente	Insónia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequente	Neuropatia periférica, Cefaleia
	Frequente	Tonturas, Disgeusia, Perturbações da memória
Afeções oculares	Frequente	Olho seco, Conjuntivite, Visão turva, Hipersecreção lacrimal
Cardiopatias	Frequente	Disfunção ventricular esquerda
Vasculopatias	Muito frequente	Hemorragia
	Frequente	Hipertensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequente	Epistaxe, Tosse, Dispneia
	Pouco frequente	Pneumonite (DPI)
Doenças gastrointestinais	Muito frequente	Estomatite, Diarreia, Vómitos, Náuseas, Obstipação, Boca seca, Dor abdominal
	Frequente	Dispepsia, Hemorragia gengival

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas
Afeções hepatobiliares	Muito frequente	Transaminases aumentadas
	Frequente	Fosfatase alcalina no sangue aumentada, Bilirrubinemia aumentada
	Pouco frequente	Hepatotoxicidade, Hiperplasia regenerativa nodular, Hipertensão portal
	Raro	Insuficiência hepática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequente	Erupção cutânea, Prurido, Alopecia, Alterações ungueais, Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, Urticária
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequente	Dor musculoesquelética, Artralgia, Mialgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequente	Fadiga, Pirexia, Astenia
	Frequente	Edema periférico, Calafrios
	Pouco frequente	Extravasão no local de injeção
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Frequente	Reações à perfusão
	Pouco frequente	Pneumonite por radiação

A Tabela 3 mostra os dados agrupados provenientes do período global de tratamento nos estudos no CMm (n=1871; a mediana do número de ciclos de trastuzumab emtansina foi 10) e no KATHERINE (n=740; a mediana do número de ciclos foi 14).

Descrição de reações adversas selecionadas

Trombocitopenia
Trombocitopenia ou diminuição da contagem das plaquetas foram notificadas em 24,9% dos doentes em ensaios clínicos no CMm com trastuzumab emtansina e foi a reação adversa que mais frequentemente levou à descontinuação do tratamento (2,6%). Trombocitopenia foi notificada em 28,6% dos doentes em ensaios clínicos no CMp com trastuzumab emtansina e foi a reação adversa mais frequente para todos os graus e graus ≥ 3, assim como a reação adversa que mais frequentemente levou à descontinuação do tratamento (4,2%), interrupções de dose e reduções de dose. A maioria dos doentes teve acontecimentos de Grau 1 ou 2 (≥ 50 000/mm^3), com o nadir a ocorrer por volta do dia 8 e geralmente com melhoria para Grau 0 ou 1 (≥ 75 000/mm^3) até à dose seguinte planeada. Nos ensaios clínicos, a incidência e gravidade da trombocitopenia foram superiores em doentes asiáticos. Independentemente da raça, a incidência de acontecimentos de Grau 3 ou 4 (< 50 000/mm^3) foi de 8,7% em doentes com CMm e de 5,7% em doentes com CMp tratados com trastuzumab emtansina. Para modificações de dose em caso de trombocitopenia, ver secções 4.2 e 4.4.

Hemorragia
Foram notificados acontecimentos hemorrágicos em 34,8% dos doentes com CMm em estudos clínicos com trastuzumab emtansina e a incidência de acontecimentos hemorrágicos graves (Grau ≥ 3) foi de 2,2%. Foram notificados acontecimentos hemorrágicos em 29,2% dos doentes com CMp e a incidência de acontecimentos hemorrágicos graves (Grau ≥ 3) foi de 0,4%, incluindo um acontecimento de Grau 5. Em alguns dos casos observados, os doentes apresentavam trombocitopenia ou eram tratados em simultâneo com terapêutica anticoagulante ou antiplaquetária; noutros não existiam fatores de risco adicionais conhecidos. Foram observados casos de acontecimentos hemorrágicos com resultado fatal, quer no CMm quer no CMp.

Transaminases aumentadas (AST/ALT)
Nos ensaios clínicos observou-se o aumento nas transaminases séricas (Grau 1-4) durante o tratamento com trastuzumab emtansina (ver secção 4.4). As elevações das transaminases foram geralmente transitórias. Observou-se um efeito cumulativo de trastuzumab emtansina nas transaminases, que

recuperaram geralmente aquando da descontinuação do tratamento. Foram notificados aumentos nas transaminases em 24,2% dos doentes em ensaios clínicos no CMm. Foram notificados aumentos das AST e ALT de Grau 3 ou 4 em 4,2% e 2,7%, respetivamente, dos doentes com CMm e ocorreram geralmente nos ciclos iniciais do tratamento (1-6). Foram notificadas transaminases aumentadas em 32,6% dos doentes com CMp. Foram notificadas transaminases aumentadas de Grau 3 e 4 em 1,6% dos doentes com CMp. Em geral, os acontecimentos hepáticos de Grau ≥ 3 não estiveram associados a mau desenlace clínico; os valores no seguimento subsequente tenderam a revelar melhoria para níveis que permitiam ao doente permanecer no ensaio e continuar a receber o tratamento em estudo, na mesma dose ou numa dose reduzida. Não se observou nenhuma relação entre a exposição (AUC) ao trastuzumab emtansina, a concentração sérica máxima (C_{max}) de trastuzumab emtansina, a exposição (AUC) total ao trastuzumab ou a C_{max} do DM1 e aumentos nas transaminases. Para modificações de dose em caso de aumento das transaminases, ver secções 4.2 e 4.4.

Disfunção ventricular esquerda
Foi notificada disfunção ventricular esquerda em 2,2% dos doentes em ensaios clínicos no CMm com trastuzumab emtansina. A maioria dos acontecimentos foram declínios na FEVE de Grau 1 ou 2, assintomáticos. Foram notificados acontecimentos de Grau 3 ou 4 em 0,4% dos doentes com CMm. Num estudo observacional (BO39807), aproximadamente 22% (7 em 32) dos doentes com CMm com valores iniciais de FEVE de 40-49%, que iniciaram trastuzumab emtansina, apresentaram uma diminuição > 10% da FEVE inicial e/ou ICC; a maioria destes doentes apresentava outros fatores de risco cardiovascular. Ocorreu disfunção ventricular esquerda em 3,0% dos doentes com CMp, com Grau 3 em 0,5% dos doentes, e sem acontecimentos de grau superior. Para as modificações de dose em caso de diminuição da FEVE, consultar a Tabela 2 na secção 4.2 e a secção 4.4.

Neuropatia periférica
Foi notificada neuropatia periférica, principalmente de Grau 1 e predominantemente sensorial, em estudos clínicos de trastuzumab emtansina. Em doentes com CMm, a incidência global de neuropatia periférica foi de 29,0%, e 8,6% para Grau ≥ 2. Em doentes com CMp, a incidência global foi de 32,0%, e 10,1% para Grau ≥ 2.

Reações à perfusão
As reações à perfusão caracterizam-se por um ou mais dos seguintes sintomas: rubor, calafrios, pirexia, dispneia, hipotensão, sibilos, broncospasmo e taquicardia. Foram notificadas reações à perfusão em 4,0% dos doentes em ensaios clínicos com trastuzumab emtansina no CMm, com notificação de seis acontecimentos de Grau 3 e nenhum de Grau 4. Foram notificadas reações à perfusão em 1,6% dos doentes com CMp, sem notificação de acontecimentos de Grau 3 ou 4. As reações à perfusão resolveram-se ao longo de um período de algumas horas até um dia após a conclusão da perfusão. Nos ensaios clínicos não se observou nenhuma relação com a dose. Para modificações de dose no caso de reações à perfusão, ver secções 4.2 e 4.4.

Reações de hipersensibilidade
Foi notificada hipersensibilidade em 2,6% dos doentes em ensaios clínicos no CMm com trastuzumab emtansina, com notificação de um acontecimento de Grau 3 e de um acontecimento de Grau 4. Foi notificada hipersensibilidade em 2,7% dos doentes com CMp, com Grau 3 em 0,4% dos doentes, e sem acontecimentos de grau superior. Globalmente, a maioria das reações de hipersensibilidade foi de gravidade ligeira ou moderada e resolveram-se após o tratamento. Para modificações de dose em caso de reações de hipersensibilidade, ver secções 4.2 e 4.4.

Imunogenicidade
Tal como acontece com todas as proteínas terapêuticas, existe o potencial para uma resposta imunitária a trastuzumab emtansina. Um total de 1243 doentes provenientes de sete ensaios clínicos, foram testados em múltiplas ocasiões para determinação da resposta dos anticorpos anti-terapêutica (ADA) ao trastuzumab emtansina. Após a administração de trastuzumab emtansina, 5,1% (64/1243) dos doentes tiveram resultado positivo para anticorpos anti-trastuzumab emtansina em uma ou mais ocasiões. Nos estudos de fase I e de fase II, 6,4% (24/376) dos doentes tiveram resultado positivo para anticorpos anti-trastuzumab emtansina. No estudo EMILIA (TDM4370g/BO21977), 5,2% (24/466) dos doentes tiveram resultado positivo para anticorpos anti-trastuzumab emtansina, dos quais 13 eram

também positivos para anticorpos neutralizantes. No estudo KATHERINE (BO27938), 4,0% (16/401) dos doentes tiveram resultado positivo para anticorpos anti-trastuzumab emtansina, dos quais 5 eram também positivos para anticorpos neutralizantes. Devido à reduzida ocorrência de anticorpos anti-fármaco, o efeito destes anticorpos na farmacocinética, farmacodinâmica, segurança e/ou efetividade do trastuzumab emtansina é desconhecido.

Extravasão
Observaram-se reações secundárias à extravasão em ensaios clínicos com trastuzumab emtansina. Estas reações foram geralmente ligeiras ou moderadas e incluíram eritema, sensibilidade ao toque, irritação cutânea, dor ou edema no local da perfusão. Estas reações foram observadas mais frequentemente nas 24 horas seguintes à perfusão. No contexto pós-comercialização, foram observados excecionalmente casos de lesão epidérmica ou necrose após extravasamento dentro de dias a semanas após a perfusão. Atualmente não se conhece tratamento específico para a extravasão de trastuzumab emtansina (ver secção 4.4).

Alterações laboratoriais

As Tabelas 4 e 5 apresentam as alterações laboratoriais observadas em doentes tratados com trastuzumab emtansina no ensaio clínico TDM4370g/BO21977/EMILIA e no estudo BO27938/KATHERINE.

Tabela 4 Alterações laboratoriais observadas em doentes tratados com trastuzumab emtansina no estudo TDM4370g/BO21977/EMILIA

Parâmetro	Trastuzumab emtansina (n = 490)		
	Todos os Graus (%)	Grau 3 (%)	Grau 4 (%)
Hepáticos			
Bilirrubina aumentada	21	< 1	0
AST aumentada	98	8	< 1
ALT aumentada	82	5	< 1
Hematológicos			
Contagem das plaquetas diminuída	85	14	3
Hemoglobina diminuída	63	5	1
Neutrófilos diminuídos	41	4	< 1
Potássio			
Potássio diminuído	35	3	< 1

Tabela 5 Alterações laboratoriais observadas em doentes tratados com trastuzumab emtansina no estudo BO27938/KATHERINE

Parâmetro	Trastuzumab emtansina (n = 740)		
	Todos os Graus (%)	Grau 3 (%)	Grau 4 (%)
Hepáticos			
Bilirrubina aumentada	11	0	0
AST aumentada	79	< 1	0
ALT aumentada	55	< 1	0
Hematológicos			
Contagem das plaquetas diminuída	51	4	2
Hemoglobina diminuída	31	1	0
Neutrófilos diminuídos	24	1	0
Potássio			
Potássio diminuído	26	2	< 1

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do:

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não existe antídoto conhecido para a sobredosagem por trastuzumab emtansina. Em caso de sobredosagem, o doente deve ser cuidadosamente monitorizado quanto ao aparecimento de sinais e sintomas de reações adversas e deve-se instituir o tratamento sintomático adequado. Foram notificados casos de sobredosagem com o tratamento com trastuzumab emtansina, na sua maioria associados a trombocitopenia, e uma morte. No caso fatal, o doente recebeu indevidamente 6 mg/kg de trastuzumab emtansina e morreu aproximadamente 3 semanas após a sobredosagem; não se estabeleceu uma relação causal com o trastuzumab emtansina.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos e imunomoduladores, agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo-fármaco, inibidores HER2, código ATC: L01FD03

Mecanismo de ação

Kadcyla, trastuzumab emtansina, é um conjugado anticorpo-fármaco dirigido ao HER2 que contém a IgG1 anti-HER2 humanizada, trastuzumab, ligada covalentemente ao inibidor dos microtúbulos DM1 (um derivado da maitansina) através de ligando tioéter estável de

MCC (4-[N-maleimidometil] ciclohexano-1-carboxilato). Emtansina refere-se ao complexo MCC-DM1. Cada molécula de trastuzumab está conjugada com 3,5 moléculas (em média) de DM1.

A conjugação do DM1 ao trastuzumab confere seletividade ao agente citotóxico para células tumorais com sobre-expressão de HER2, aumentando desta forma a disponibilidade intracelular de DM1 diretamente para as células neoplásicas. Após ligação ao HER2, o trastuzumab emtansina sofre internalização mediada pelo recetor e subsequente degradação lisossomal, resultando na libertação de catabolitos citotóxicos contendo DM1 (essencialmente lisina-MCC-DM1).

Trastuzumab emtansina tem os mecanismos de ação do trastuzumab e do DM1:

- Trastuzumab emtansina, tal como trastuzumab, liga-se ao domínio IV do domínio extracelular (DEC) do HER2, bem como aos recetores Fcγ e ao complemento C1q. Além disso, o trastuzumab emtansina, como o trastuzumab, inibe a perda do DEC do HER2, inibe a sinalização através da via fosfatidilinositol 3-cinase (PI3-K), e medeia a citoxicidade mediada pela célula dependente do anticorpo (CCDA) em células humanas de cancro da mama que sobre-expressam HER2.

- DM1, o componente citotóxico de trastuzumab emtansina, liga-se à tubulina. Ao inibir a polimerização da tubulina, quer o DM1 quer o trastuzumab emtansina provocam a paragem das células na fase G2/M do ciclo celular, o que leva à morte celular por apoptose. Os resultados dos doseamentos *in vitro* da citotoxicidade mostram que DM1 é 20-200 vezes mais potente do que os taxanos e os alcaloides da vinca.

- O ligando MCC destina-se a limitar a libertação sistémica e aumentar a libertação de DM1 no alvo, tal como demonstrado pela deteção de níveis muito baixos de DM1 livre no plasma.

Eficácia clínica

Cancro da mama em estádio precoce

BO27938 (KATHERINE)
BO27938 (KATHERINE) foi um estudo aleatorizado, multicêntrico, aberto, de 1486 doentes com cancro da mama HER2-positivo em estádio precoce, com tumor invasivo residual (doentes que não tinham alcançado resposta patológica completa (pCR)) na mama e/ou gânglios linfáticos axilares, após conclusão da terapêutica sistémica pré-operatória que incluiu quimioterapia e terapêutica dirigida ao HER2. Os doentes podiam ter recebido mais do que uma terapêutica dirigida ao HER2. Os doentes receberam radioterapia e/ou terapêutica hormonal concomitantemente com o tratamento em estudo, de acordo com as recomendações locais. Era necessário que as amostras de tumor da mama apresentassem sobre-expressão HER2, definida pela classificação 3+ por imunohistoquímica (IHQ) ou por uma razão ≥ 2,0 por amplificação do gene por hibridação *in situ* (HIS) determinada num laboratório central. Os doentes foram aleatorizados (1:1) para receber trastuzumab ou trastuzumab emtansina. A aleatorização foi estratificada por estádio clínico inicial (ressecável *versus* irressecável), estado dos recetores hormonais, terapêutica pré-operatória dirigida ao HER2 (trastuzumab, trastuzumab mais outro(s) fármaco(s) dirigido(s) ao HER2), e estado patológico ganglionar, avaliado após terapêutica pré-operatória.

Administrou-se 3,6 mg/kg de trastuzumab emtansina por via intravenosa no Dia 1 de um ciclo de 21 dias. Administrou-se 6 mg/kg de trastuzumab por via intravenosa no Dia 1 de um ciclo de 21 dias. Os doentes foram tratados com trastuzumab emtansina ou trastuzumab durante um total de 14 ciclos, exceto se houvesse recorrência da doença, retirada do consentimento ou toxicidade inaceitável, conforme o que ocorresse primeiro. Os doentes que descontinuaram trastuzumab emtansina podiam completar a duração prevista do tratamento experimental até 14 ciclos de terapêutica dirigida ao HER2 com trastuzumab, se isso fosse adequado com base em considerações de toxicidade e ao critério do investigador.

O objetivo primário de eficácia do estudo foi a sobrevivência livre de doença invasiva (IDFS). A IDFS foi definida como o tempo entre a data da aleatorização e a primeira ocorrência de recidiva de tumor

da mama invasivo ipsilateral, de recidiva de cancro da mama invasivo local ou regional ipsilateral, recidiva à distância, cancro da mama invasivo contralateral ou morte por qualquer causa. Objetivos adicionais incluíam a IDFS incluindo segundo cancro primário não-mamário, sobrevivência livre de doença (DFS), sobrevivência global (OS) e intervalo livre de recorrência à distância (DRFI).

Os dados demográficos dos doentes e as características iniciais dos tumores eram equilibrados entre os braços de tratamento. A mediana da idade era aproximadamente 49 anos (intervalo 23-80 anos), 72,8% eram caucasianos, 8,7% eram asiáticos e 2,7% eram negros ou afroamericanos. Todas, exceto 5 doentes, eram mulheres; 3 homens foram incluídos no braço trastuzumab e 2 no braço trastuzumab emtansina. 22,5% dos doentes foram recrutados na América do Norte, 54,2% na Europa e 23,3% no resto do mundo. As características prognósticas do tumor, incluindo o estado dos recetores hormonais (positivo: 72,3%, negativo: 27,7%), o estádio clínico inicial (irressecável: 25,3%, ressecável: 74,8%) e o estado patológico ganglionar após a terapêutica pré-operatória (gânglios positivos: 46,4%, gânglios negativos ou não avaliados: 53,6%) foram semelhantes nos braços de estudo.

A maioria dos doentes (76,9%) tinha recebido um regime de quimioterapia neoadjuvante contendo antraciclina. 19,5% dos doentes receberam outro fármaco dirigido ao HER2 para além de trastuzumab, como componente da terapêutica neoadjuvante; 93,8% destes doentes receberam pertuzumab. Todos os doentes tinham recebido taxanos como parte da quimioterapia neoadjuvante.

No momento da análise primária, observou-se uma melhoria estatisticamente significativa na IDFS em doentes que receberam trastuzumab emtansina comparativamente com trastuzumab, ver Tabela 6.

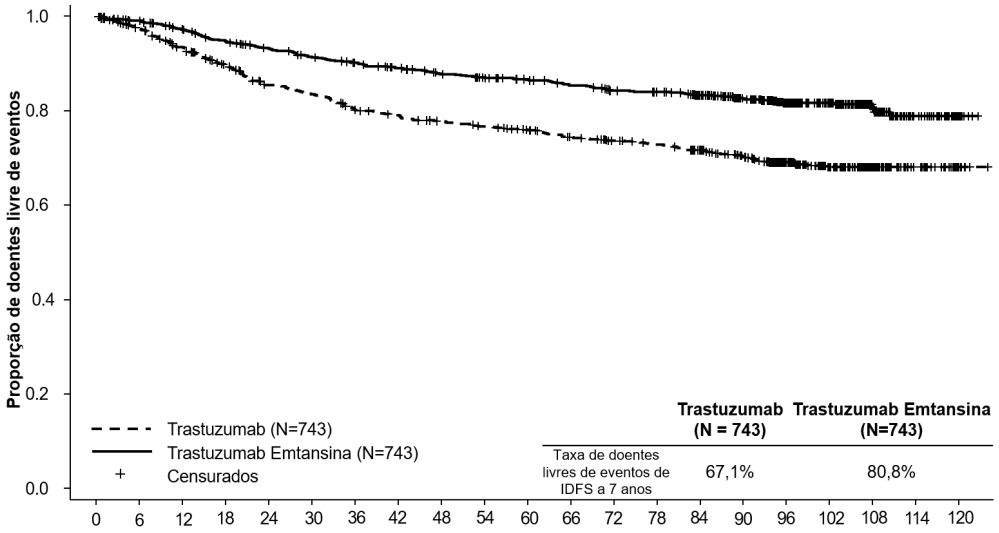
A análise descritiva final da IDFS foi realizada após serem observados 385 eventos de IDFS e mostrou resultados consistentes com a análise primária (HR = 0,54, IC 95%: 0,44 - 0,66), ver Figura 1. A segunda análise interina da OS foi realizada após uma mediana de seguimento de 101 meses e mostrou uma melhoria estatisticamente significativa na OS em doentes que receberam trastuzumab emtansina comparativamente com trastuzumab (HR não estratificado = 0,66, IC 95%: 0,51 - 0,87, p = 0,0027). Ver Tabela 6 e Figura 2.

Tabela 6 Resumo da eficácia do estudo BO27938 (KATHERINE)

	Trastuzumab N = 743	**Trastuzumab emtansina N = 743**
Objetivo primário		
Sobrevivência livre de doença invasiva (IDFS)[1,3]		
Número (%) de doentes com evento	165 (22,2%)	91 (12,2%)
HR [IC 95%]	0,50 [0,39; 0,64]	
Valor de p (teste *log-rank*, não estratificado)	< 0,0001	
Taxa livre de eventos a 3 anos[2], % [IC 95%]	77,02 [73,78; 80,26]	88,27 [85,81; 90,72]
Objetivos secundários[3]		
Sobrevivência global (OS)[4]		
Número (%) de doentes com evento	126 (17,0%)	89 (12,0%)
HR [IC 95%]	0,66 [0,51; 0,87]	
Valor de p (teste *log-rank*, não estratificado)	0,0027	
Taxa de sobrevivência a 7 anos[2],% [IC 95%]	84,4 [81,58; 87,16]	89,1 [86,71; 91,42]
IDFS incluindo segundo cancro primário não-mamário[1,5]		
Número (%) de doentes com evento	167 (22,5%)	95 (12,8%)
HR [IC 95%]	0,51 [0,40; 0,66]	
Valor de p (teste *log-rank*, não estratificado)	< 0,0001	
Taxa livre de eventos a 3 anos[2],% [IC 95%]	76,9 [73,65; 80,14]	87,7 [85,18; 90,18]
Sobrevivência livre de doença (DFS)[1,5]		
Número (%) de doentes com evento	167 (22,5%)	98 (13,2%)
HR [IC 95%]	0,53 [0,41; 0,68]	
Valor de p (teste *log-rank*, não estratificado)	< 0,0001	
Taxa livre de eventos a 3 anos[2],% [IC 95%]	76,9 [73,65; 80.14]	87,41 [84,88; 89,93]
Intervalo livre de recorrência à distância (DRFI)[1,5]		
Número (%) de doentes com evento	121 (16,3%)	78 (10,5%)
HR [IC 95%]	0,60 [0,45; 0,79]	
Valor de p (teste *log-rank*, não estratificado)	0,0003	
Taxa livre de eventos a 3 anos[2],% [IC 95%]	83,0 [80,10; 85,92]	89,7 [87,37; 92,01]

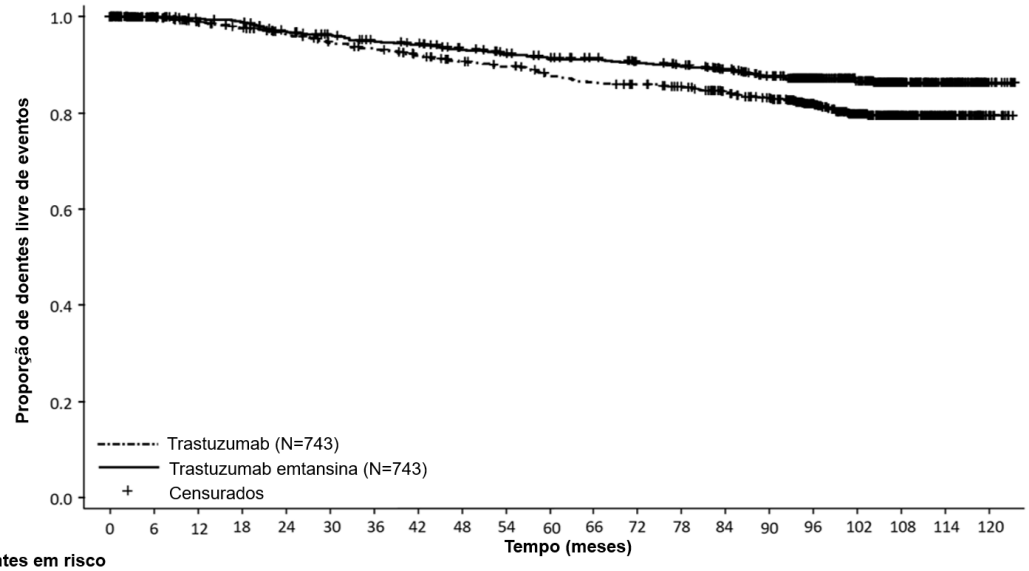
Abreviaturas (Tabela 6): HR: *hazard ratio*; IC: Intervalo de confiança,
1. Dados da análise primária
2. Taxa livre de eventos a 3 anos e taxa de sobrevivência a 7 anos, derivadas das estimativas de Kaplan-Meier
3. Teste hierárquico aplicado à IDFS e OS
4. Dados da segunda análise interina da OS
5. Estes objetivos secundários não foram ajustados para multiplicidade

Figura 1 Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de doença invasiva no KATHERINE (análise atualizada)



N.º de doentes em risco																					
Trastuzumab	743	677	636	595	556	540	511	495	485	475	460	444	431	421	397	368	238	187	74	42	2
Doentes com evento IDFS	0	22	54	84	115	131	156	169	175	182	188	200	204	210	220	229	235	239	239	239	239
Doentes censurados	0	44	53	64	72	72	76	79	83	86	95	99	108	112	126	146	270	317	430	462	502
Trastuzumab Emtansina	743	708	682	658	637	620	605	591	574	561	548	537	521	516	481	443	281	236	89	50	3
Doentes com evento IDFS	0	7	23	44	57	70	81	88	98	104	108	116	124	126	131	137	141	142	145	146	146
Doentes censurados	0	28	38	41	49	53	57	64	71	78	87	90	98	101	131	163	321	365	509	547	594

Figura 2 Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência global no KATHERINE (análise atualizada)



N.º de doentes em risco																					
Trastuzumab	743	696	677	661	643	625	616	600	586	576	558	549	543	532	511	490	374	280	146	72	9
Doentes com evento OS	0	1	7	16	22	36	43	53	62	68	81	90	92	95	102	110	117	125	126	126	126
Doentes censurados	0	46	59	66	78	82	84	90	96	99	104	104	108	116	130	143	252	338	471	545	608
Trastuzumab emtansina	743	719	702	695	675	662	649	642	626	614	604	597	585	576	554	530	394	312	158	93	14
Doentes com evento OS	0	1	3	8	21	26	34	39	46	53	59	59	64	69	74	83	86	88	89	89	89
Doentes censurados	0	23	38	40	47	55	60	62	71	76	80	87	94	98	115	130	263	343	496	561	640

No KATHERINE, observou-se benefício consistente do tratamento com trastuzumab emtansina relativamente à IDFS, em todos os subgrupos pré-especificados avaliados, o que suporta o resultado global.

Cancro da mama metastizado

TDM4370g/BO21977 (EMILIA)
Realizou-se um ensaio clínico de Fase III, aleatorizado, multicêntrico, internacional, aberto, em doentes com cancro da mama localmente avançado irressecável (CMla) ou cancro da mama metastizado (CMm), HER2 positivo, que tinham recebido previamente tratamento com taxano e trastuzumab, incluindo doentes que receberam terapêutica prévia com trastuzumab e um taxano no contexto adjuvante e que recidivaram durante ou no período de seis meses após a conclusão do tratamento adjuvante. Apenas foram elegíveis os doentes com capacidade de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0 ou 1. Antes do recrutamento, foram necessárias amostras de tumor da mama para confirmação centralizada da sobre-expressão do HER2, definida pela classificação 3 + por IHQ ou amplificação do gene por hibridação *in situ* (HIS). As características do doente e do tumor no início do estudo tiveram uma distribuição equilibrada nos dois grupos de tratamento. Os doentes com metástases cerebrais tratadas eram elegíveis para recrutamento se não precisassem de terapêutica para controlo de sintomas. Em relação aos doentes aleatorizados para trastuzumab emtansina, a idade mediana foi de 53 anos, a maioria dos doentes era do sexo feminino (99,8%), a maioria era caucasiana (72%) e 57% tinham expressão dos recetores de estrogénio e/ou progesterona. O estudo comparou a segurança e eficácia de trastuzumab emtansina com as de lapatinib mais capecitabina. Um total de 991 doentes foi aleatorizado para trastuzumab emtansina ou para lapatinib mais capecitabina, do seguinte modo:

- Braço de trastuzumab emtansina: 3,6 mg/kg de trastuzumab emtansina por via intravenosa durante 30-90 minutos no Dia 1 de um ciclo de 21 dias
- Braço de controlo (lapatinib mais capecitabina): 1250 mg/dia de lapatinib, oralmente, uma vez por dia num ciclo de 21 dias mais 1000 mg/m^2 de capecitabina, oralmente, duas vezes por dia nos dias 1-14 de um ciclo de 21 dias

Os objetivos coprimários de eficácia do ensaio foram a sobrevivência livre de progressão (PFS) avaliada por uma comissão de revisão independente (IRC) e a sobrevivência global (OS) (ver Tabela 7 e Figuras 3 a 4).

No decurso do ensaio clínico foi também avaliado o tempo decorrido até à progressão dos sintomas, definido como uma diminuição de 5 pontos na pontuação obtida na subescala *Trials Outcome Index-Breast* (TOI-B) do questionário *Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Quality of Life* (FACT-B QoL). Uma alteração de 5 pontos na TOI-B é considerada clinicamente significativa. Kadcyla retardou o tempo notificado pelo doente até à progressão dos sintomas para 7,1 meses comparativamente a 4,6 meses no braço de controlo (*Hazard ratio* (taxa de risco): 0,796 (0,667, 0,951); valor de p: 0,0121). Estes dados são de um ensaio clínico aberto e não permitem tirar conclusões firmes.

Tabela 7 Resumo da eficácia relativa ao estudo TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

	Lapatinib + Capecitabina N = 496	**Trastuzumab Emtansina N = 495**
Objetivos primários		
Sobrevivência livre de progressão (PFS) avaliada por IRC		
Número (%) de doentes com evento	304 (61,3%)	265 (53,5%)
Mediana da duração da PFS (meses)	6,4	9,6
Hazard ratio (estratificado*)	0,650	
IC 95% do *Hazard ratio*	(0,549; 0,771)	
Valor de p (teste log-rank, estratificado*)	< 0,0001	
Sobrevivência global (OS)**		
Número (%) de doentes que morreram	182 (36,7%)	149 (30,1%)
Mediana da duração da sobrevivência (meses)	25,1	30,9
Hazard ratio (estratificado*)	0,682	
IC 95% do *Hazard ratio*	(0,548; 0,849)	
Valor de p (teste log-rank, estratificado*)	0,0006	
Principais objetivos secundários		
PFS avaliada pelo investigador		
Número (%) de doentes com evento	335 (67,5%)	287 (58,0%)
Mediana da duração da PFS (meses)	5,8	9,4
Hazard ratio (IC 95%)	0,658 (0,560; 0,774)	
Valor de p (teste log-rank*)	< 0,0001	
Taxa de resposta objetiva (ORR)		
Doentes com doença mensurável	389	397
Número de doentes com OR (%)	120 (30,8%)	173 (43,6%)
Diferença (IC 95%)	12,7% (6,0; 19,4)	
Valor de p (teste do Qui-quadrado de Mantel-Haenszel*)	0,0002	
Duração da resposta objetiva (meses)		
Número de doentes com OR	120	173
Mediana, IC 95%	6,5 (5,5; 7,2)	12,6 (8,4; 20,8)

OS: sobrevivência global; PFS: sobrevivência livre de progressão; ORR: taxa de resposta objetiva; OR: resposta objetiva; IRC: comissão de revisão independente; HR: h*azard ratio*; IC: intervalo de confiança

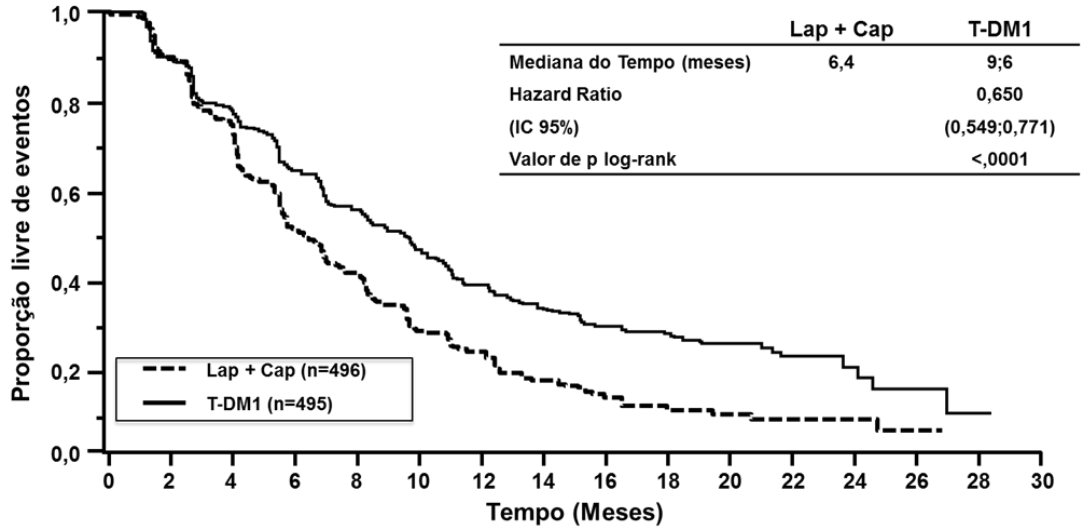
* Estratificado por: região do mundo (Estados Unidos da América, Europa Ocidental, outras), número de regimes prévios de quimioterapia para doença localmente avançada ou metastizada (0-1 *vs.* > 1), e doença visceral *vs.* não visceral.

** A análise interina da OS foi conduzida quando se observaram 331 eventos. Uma vez que o limiar de eficácia foi ultrapassado nesta análise, considera-se esta a análise definitiva.

Observou-se benefício do tratamento no subgrupo de doentes que tinha recidivado no período de 6 meses seguintes à conclusão do tratamento adjuvante e que não tinha recebido nenhum tratamento antineoplásico sistémico anterior, no contexto metastizado (n = 118); o *hazard ratio* para a PFS e a OS foi 0,51 (IC 95%: 0,30; 0,85) e 0,61 (IC 95%: 0,32; 1,16), respetivamente. A mediana da PFS e da OS

para o grupo tratado com trastuzumab emtansina foi 10,8 meses e não alcançada, respetivamente, comparativamente com 5,7 meses e 27,9 meses, respetivamente, para o grupo tratado com lapatinib mais capecitabina.

Figura 3 Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão, avaliada pela IRC

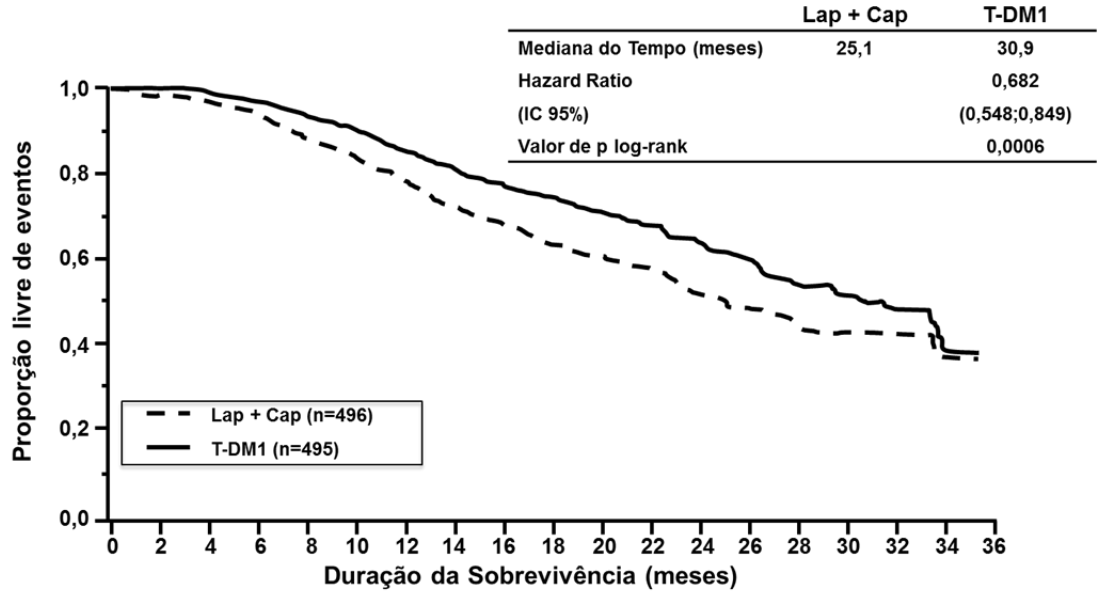


Números em Risco:

Lap + Cap	496	404	310	176	129	73	53	35	25	14	9	8	5	1	0	0
T-DM1	495	419	341	236	183	130	101	72	54	44	30	18	9	3	1	0

T-DM1: trastuzumab emtansina; Lap: lapatinib; Cap: capecitabina; IRC: independent review committee.
O *hazard ratio* (taxa de risco) é estimada com base num modelo de Cox estratificado; o valor de p é estimado com base num teste log-rank estratificado.

Figura 4 Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência global



Números em Risco :

Lap + Cap	496	471	453	435	403	368	297	240	204	159	133	110	86	63	45	27	17	7	4
T-DM1	495	485	474	457	439	418	349	293	242	197	164	136	111	86	62	38	28	13	5

T-DM1: trastuzumab emtansina; Lap: lapatinib; Cap: capecitabina
O *hazard ratio* (taxa de risco) é estimada com base num modelo de Cox estratificado; o valor de p é estimado com base num teste log-rank estratificado.

No estudo TDM4370g/BO21977, observou-se benefício consistente do tratamento com trastuzumab emtansina na maioria dos subgrupos previamente especificados avaliados, o que suporta a robustez do resultado global. No subgrupo de doentes com doença sem expressão de recetores hormonais (n = 426), o *hazard ratio* para a PFS e OS foi 0,56 (IC 95%: 0,44; 0,72) e 0,75 (IC 95%: 0,54; 1,03), respetivamente. No subgrupo de doentes com doença com expressão de recetores hormonais (n = 545), o *hazard ratio* para a PFS e OS foi 0,72 (IC 95%: 0,58; 0,91) e 0,62 (IC 95%: 0,46; 0,85), respetivamente.

No subgrupo de doentes com doença não mensurável (n = 205), com base nas avaliações pela IRC, o *hazard ratio* para a PFS e OS foi 0,91 (IC 95%: 0,59; 1,42) e 0,96 (IC 95%: 0,54, 1,68), respetivamente. Nos doentes com idade ≥ 65 anos (n = 138 em ambos os braços de tratamento), os *hazard ratios* para a PFS e OS foram 1,06 (IC 95%: 0,68, 1,66) e 1,05 (IC 95%: 0,58, 1,91), respetivamente. Nos doentes com idade entre 65 e 74 anos (n = 113), com base nas avaliações pela IRC, o *hazard ratio* para a PFS e OS foi 0,88 (IC 95%: 0,53, 1,45) e 0,74 (IC 95%: 0,37, 1,47), respetivamente. Para doentes com idade igual ou superior a 75 anos, com base nas avaliações pela IRC, o *hazard ratio* para a PFS e OS foi 3,51 (IC 95%: 1,22, 10,13) e 3,45 (IC 95%: 0,94, 12,65), respetivamente. O subgrupo de doentes com idade igual ou superior a 75 anos não revelou benefício na PFS ou na OS, mas era demasiado pequeno (n = 25) para permitir retirar conclusões definitivas.

Na análise descritiva do seguimento da sobrevivência global, o *hazard ratio* foi de 0,75 (IC 95%: 0,64, 0,88). A duração mediana da sobrevivência global foi de 29,9 meses no braço de trastuzumab emtansina, comparada com 25,9 meses no braço de lapatinib mais capecitabina. No momento da análise descritiva de seguimento da sobrevivência global, um total de 27,4% dos doentes tinha feito *cross-over* do braço de lapatinib mais capecitabina para o braço de trastuzumab emtansina. Numa análise de sensibilidade censurando doentes no momento do *cross-over*, o *hazard ratio* foi de 0,69 (IC 95% 0,59, 0,82). O resultado desta análise descritiva de seguimento é consistente com a análise confirmatória de OS.

TDM4450g
Um estudo de fase II, aleatorizado, multicêntrico, aberto, avaliou os efeitos de trastuzumab emtansina *versus* trastuzumab mais docetaxel em doentes com CMm HER2-positivo que não tinham recebido anteriormente quimioterapia para a doença metastizada. Os doentes foram aleatorizados para receber 3,6 mg/kg de trastuzumab emtansina, por via intravenosa, de 3 em 3 semanas (n = 67) ou uma dose de carga de 8 mg/kg de trastuzumab, por via intravenosa, seguida de 6 mg/kg por via intravenosa, de 3 em 3 semanas mais 75-100 mg/m^2 de docetaxel por via intravenosa, de 3 em 3 semanas (n = 70).

O objetivo primário foi a sobrevivência livre de progressão (PFS) avaliada pelo investigador. A mediana da PFS foi de 9,2 meses no braço com trastuzumab mais docetaxel e de 14,2 meses no braço a fazer trastuzumab emtansina (*hazard ratio,* 0,59; p = 0,035), com uma mediana de seguimento de aproximadamente 14 meses em ambos os braços. A taxa de resposta objetiva (ORR) foi de 58,0% com trastuzumab mais docetaxel e 64,2% com trastuzumab emtansina. A mediana da duração da resposta não foi alcançada com trastuzumab emtansina *vs.* 9,5 meses no braço de controlo.

TDM4374g
Um estudo de fase II, de braço único, aberto, avaliou os efeitos de trastuzumab emtansina em doentes com cancro da mama HER2-positivo, incurável, localmente avançado ou metastizado. Todos os doentes tinham anteriormente sido tratados com terapêutica dirigida ao HER2 (trastuzumab e lapatinib) e quimioterapia (antraciclina, taxano e capecitabina) nos contextos neoadjuvante, adjuvante, localmente avançado ou metastizado. A mediana do número de agentes antineoplásicos recebidos pelos doentes, em qualquer um dos contextos, era de 8,5 (entre 5 e 19) e no contexto metastizado era de 7,0 (entre 3 e 17), incluindo todos os fármacos destinados ao tratamento do cancro da mama.

Os doentes (n = 110) receberam 3,6 mg/kg de trastuzumab emtansina, por via intravenosa, de 3 em 3 semanas, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

As principais análises de eficácia foram a ORR com base em avaliação radiológica independente e a duração da resposta objetiva. A ORR foi de 32,7% (IC 95%: 24,1; 42,1), com 36 respondedores, por avaliação do IRC e do investigador. A mediana da duração da resposta avaliada por IRC não foi alcançada (IC 95%, 4,6 meses até não estimável).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com trastuzumab emtansina em todos os subgrupos da população pediátrica no cancro da mama (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A análise da farmacocinética populacional sugeriu que não existe diferença na exposição a trastuzumab emtansina com base no estado da doença (contexto adjuvante *versus* metastizado).

Absorção
Trastuzumab emtansina é administrado por via intravenosa. Não foram realizados estudos com outras vias de administração.

Distribuição
Os doentes do estudo TDM4370g/BO21977 e do estudo BO29738 que receberam 3,6 mg/kg de trastuzumab emtansina por via intravenosa, de 3 em 3 semanas, apresentaram uma média de concentração sérica (C_{max}) máxima de trastuzumab emtansina, no ciclo 1, de 83,4 (± 16,5) mcg/ml e de 72,6 (± 24,3) mcg/ml, respetivamente. Com base na análise de farmacocinética populacional, após administração intravenosa, o volume de distribuição central de trastuzumab emtansina foi de 3,13 l e próximo do volume plasmático.

Biotransformação (trastuzumab emtansina e DM1)
Prevê-se que trastuzumab emtansina sofra desconjugação e catabolismo por meio de proteólise nos lisossomas celulares.

Os estudos de metabolismo *in vitro* em microssomas hepáticos humanos sugerem que o DM1, uma pequena molécula componente de trastuzumab emtansina, é metabolizado essencialmente pelo CYP3A4 e, em menor extensão, pelo CYP3A5. O DM1, *in vitro*, não inibiu as principais enzimas CYP450. No plasma humano, os catabolitos de trastuzumab emtansina, MCC-DM1, Lys-MCC-DM1 e DM1 foram detetados em níveis baixos. *In vitro,* o DM1 foi um substrato da glicoproteína P (gp-P).

Eliminação
Com base na análise de farmacocinética populacional, após administração intravenosa de trastuzumab emtansina em doentes com cancro da mama metastizado, HER2 positivo, a depuração de trastuzumab emtansina foi de 0,68 l/dia e a semivida de eliminação ($t_{1/2}$) foi de aproximadamente 4 dias. Não se observou acumulação de trastuzumab emtansina após administração intravenosa repetida, de 3 em 3 semanas.

Com base na análise farmacocinética populacional foram identificadas como covariáveis estatisticamente significativas para os parâmetros farmacocinéticos de trastuzumab emtansina o peso corporal, a albumina, a soma do maior diâmetro das lesões alvo pelos critérios *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST), a perda do domínio extracelular do HER2 (DEC), as concentrações iniciais de trastuzumab e aspartato aminotransferase (AST). No entanto, a magnitude do efeito destas covariáveis na exposição ao trastuzumab emtansina sugere que é improvável que estas covariáveis tenham qualquer efeito clinicamente significativo na exposição ao trastuzumab emtansina. Adicionalmente, uma análise exploratória demonstrou que o impacto das covariáveis (i.e. função renal, raça e idade) na farmacocinética do trastuzumab total e do DM1 foi limitada e não foi clinicamente relevante. Em estudos não clínicos, os catabolitos de trastuzumab emtansina, incluindo DM1, Lys-MCC-DM1 e MCC-DM1 são excretados essencialmente na bílis, com eliminação mínima na urina.

Linearidade/não linearidade
Quando administrado por via intravenosa, de 3 em 3 semanas, trastuzumab emtansina exibiu uma farmacocinética linear para doses entre 2,4 e 4,8 mg/kg; os doentes que receberam doses iguais ou inferiores a 1,2 mg/kg apresentaram uma depuração mais rápida.

Doentes idosos
A análise farmacocinética populacional mostrou que a idade não afetava a farmacocinética de trastuzumab emtansina. Não se observaram diferenças significativas na farmacocinética de trastuzumab emtansina nos doentes com idade < 65 anos (n = 577), doentes com idade entre 65 e 75 anos (n = 78) e doentes com idade > 75 anos (n = 16).

Compromisso renal
Não foram realizados estudos formais de farmacocinética em doentes com compromisso renal. A análise farmacocinética populacional mostrou que a depuração da creatinina não afeta a farmacocinética de trastuzumab emtansina. A farmacocinética de trastuzumab emtansina em doentes com compromisso ligeiro (depuração da creatinina (CLcr) 60 a 89 ml/min, n = 254) ou moderado (CLcr 30 a 59 ml/min, n = 53) foi similar à dos doentes com função renal normal (CLcr ≥ 90 ml/min, n = 361). Os dados farmacocinéticos em doentes com compromisso renal grave (CLcr 15 a 29 ml/min) são limitados (n = 1), pelo que não se podem fazer recomendações posológicas.

Compromisso hepático
O fígado é um órgão primário na eliminação de DM1 e de catabolitos contendo DM1. A farmacocinética de trastuzumab emtansina e de catabolitos contendo DM1 foi avaliada após a administração de 3,6 mg/ Kg de trastuzumab emtansina em doentes com cancro da mama metastizado HER2+ com função hepática normal (n = 10) e compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A; n = 10) e moderado (Child-Pugh B; n = 8).

- As concentrações plasmáticas de DM1 e de catabolitos contendo DM1 (Lys-MCC-DM1 e MCC-DM1) foram baixas e comparáveis entre doentes com e sem compromisso hepático.

- As exposições sistémicas (AUC) de trastuzumab emtansina no Ciclo 1 em doentes com compromisso hepático ligeiro e moderado foram de, aproximadamente, 38% e 67% mais baixas que em doentes com função hepática normal, respetivamente. A exposição (AUC) de trastuzumab emtansina no Ciclo 3 após dose repetida em doentes com disfunção hepática ligeira ou moderada estava dentro dos valores observados em doentes com função hepática normal.

Não foram realizados estudos formais de farmacocinética e não foram recolhidos dados da farmacocinética populacional em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh classe C).

Outras populações especiais
A análise farmacocinética populacional mostrou que a raça não pareceu influenciar a farmacocinética de trastuzumab emtansina. Uma vez que a maioria dos doentes tratados com trastuzumab emtansina nos ensaios clínicos era do sexo feminino, o efeito do género na farmacocinética de trastuzumab emtansina não foi formalmente avaliado.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicologia animal e/ou farmacologia

A administração de trastuzumab emtansina foi bem tolerada por ratos e macacos em doses até 20 e 10 mg/kg, respetivamente, correspondendo a 2040 mcg de DM1/m^2 em ambas as espécies, o que é aproximadamente equivalente à dose clínica de trastuzumab emtansina em doentes. Em estudos de toxicidade GLP, foram identificadas toxicidades dose dependentes parcial ou completamente reversíveis em ambos os modelos animais, com exceção de toxicidade axónica periférica irreversível (observada com ≥ 10 mg/kg apenas em macacos) e toxicidade de órgão reprodutiva (observada apenas com 60 mg/kg apenas em ratos). As toxicidades principais incluíram fígado (enzimas hepáticas

aumentadas) com ≥ 20 mg/kg e ≥ 10 mg/kg, medula óssea (redução da contagem de plaquetas e neutrófilos)/hematológica, com ≥ 20 mg/kg e ≥ 10 mg/kg, e órgãos linfoides com ≥ 20 mg/kg e ≥ 3 mg/kg, em rato e macaco, respetivamente.

Mutagenicidade

DM1 foi aneugénico ou clastogénico num estudo *in vivo* de dose única em micronúcleo da medula óssea de rato, para exposições que foram comparáveis à média das concentrações máximas de DM1, determinadas em humanos a quem foi administrado trastuzumab emtansina. DM1 não foi mutagénico num estudo *in vitro* de mutação inversa bacteriana (teste de Ames).

Compromisso da fertilidade e teratogenicidade

Não foram realizados estudos de fertilidade em animais para avaliar o efeito de trastuzumab emtansina. No entanto, com base nos resultados dos estudos gerais de toxicidade em animais, são expectáveis efeitos adversos na fertilidade.

Não se realizaram estudos com trastuzumab emtansina específicos de desenvolvimento embriofetal em animais. A toxicidade de trastuzumab no desenvolvimento foi identificada em contexto clínico, embora não tivesse sido prevista no programa não clínico. Além disso, a toxicidade da maitansina no desenvolvimento foi identificada em estudos não clínicos, o que sugere que o DM1, o componente maitansinoide citotóxico de trastuzumab emtansina, inibidor dos microtúbulos, será igualmente teratogénico e potencialmente embriotóxico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido succínico
Hidróxido de sódio
Sacarose
Polissorbato 20

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado nem diluído com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

Não reconstituir ou diluir com soluções de glucose (5%), uma vez que causa agregação da proteína.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis não aberto

4 anos.

Solução reconstituída

A estabilidade física e química em uso da solução reconstituída foi demonstrada até 120 horas (5 dias) a 2 °C-8 °C quando reconstituída com água para injetáveis estéril ou cloreto de sódio a 4,5 mg/ml (0,45%). Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deverá ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação em uso e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador, não sendo normalmente superiores a 24 horas, a 2 °C-8 °C, a menos que a reconstituição tenha ocorrido sob condições assépticas, controladas e validadas.

Solução diluída

A solução reconstituída de Kadcyla, diluída em sacos de perfusão, contendo solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), ou solução para perfusão de cloreto de sódio a 4,5 mg/ml (0,45%), é estável até 24 horas a 2° C-8 °C, desde que tenha sido preparada sob condições assépticas, controladas e validadas. Caso a diluição ocorra em cloreto de sódio a 0,9% podem observar-se partículas durante a conservação (ver secção 6.6).

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Kadcyla 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Kadcyla é disponibilizado em frasco para injetáveis de 15 ml (100 mg), de vidro tipo 1, fechado com tampa de borracha butílica cinzenta, revestida com laminado de fluororesina e selada com selo de alumínio, com uma tampa protetora de plástico branca.

Embalagem de 1 frasco para injetáveis.

Kadcyla 160 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Kadcyla é disponibilizado em frasco para injetáveis de 20 ml (160 mg), de vidro tipo 1, fechado com tampa de borracha butílica cinzenta, revestida com laminado de fluororesina e selada com selo de alumínio, com uma tampa protetora de plástico roxa.

Embalagem de 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Deve utilizar-se uma técnica asséptica adequada. Devem utilizar-se procedimentos adequados para a preparação de medicamentos para quimioterapia.

A solução reconstituída de Kadcyla deve ser diluída em sacos para perfusão de cloreto de polivinilo (PVC) ou de poliolefina isenta de látex e isenta de PVC.

Quando o concentrado para perfusão é diluído em solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) é necessário usar um filtro em linha de polietersulfona (PES) de 0,20 ou 0,22 micron para a perfusão.

Para prevenir erros de medicação é importante verificar os rótulos do frasco para injetáveis de forma a garantir que o medicamento a ser preparado e administrado é Kadcyla (trastuzumab emtansina) e não outro medicamento que contenha trastuzumab (por. ex, trastuzumab ou trastuzumab deruxtecano).

Instruções para a reconstituição

- Frasco para injetáveis de 100 mg de trastuzumab emtansina: Utilizando uma seringa estéril, injetar lentamente 5 ml de água para injetáveis estéril ou cloreto de sódio a 4,5 mg/ml (0,45%) no frasco para injetáveis.
- Frasco para injetáveis de 160 mg de trastuzumab emtansina: Utilizando uma seringa estéril, injetar lentamente 8 ml de água para injetáveis estéril ou cloreto de sódio a 4,5 mg/ml (0,45%) no frasco para injetáveis**.**
- Rodar suavemente o frasco para injetáveis até dissolução completa. Não agitar.

Antes da administração a solução reconstituída deve ser inspecionada visualmente quanto à presença de partículas ou alterações de coloração. A solução reconstituída deve estar isenta de partículas visíveis, ser transparente a ligeiramente opalescente. Relativamente à cor, a solução reconstituída deve ser incolor a castanho claro. Não usar se a solução reconstituída tiver partículas visíveis, se estiver turva ou com alterações de coloração.

Instruções para a diluição

Determinar o volume da solução reconstituída com base numa dose de 3,6 mg de trastuzumab emtansina/kg de peso corporal (ver secção 4.2):

Volume (ml) = *Dose total a administrar* = (**peso corporal** (kg) × **dose** (mg/kg)) / **20** (mg/ml, concentração da solução reconstituída)

Deve retirar-se a quantidade necessária de solução do frasco para injetáveis e adicioná-la a um saco de perfusão contendo 250 ml de solução para perfusão de cloreto de sódio a 4,5 mg/ml (0,45%) ou solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Não deve utilizar-se soluções com glucose (5%) (ver secção 6.2). Pode usar-se solução para perfusão de cloreto de sódio a 4,5 mg/ml (0,45%) sem o filtro em linha de polietersulfona (PES) de 0,20 ou 0,22 micron. Se, para a perfusão, for usada uma solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), é necessário usar um filtro em linha de polietersulfona (PES) de 0,20 ou 0,22 micron. A perfusão deve ser administrada imediatamente após a sua preparação. Não congelar ou agitar a perfusão durante a conservação.

Eliminação

O medicamento reconstituído não contém conservantes e destina-se a utilização única. Eliminar qualquer porção não utilizada.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/885/001
EU/1/13/885/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 de novembro de 2013
Data da última renovação: 17 de setembro de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

16 de junho de 2026

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Lonza Ltd.
Lonzastrasse
CH-3930 Visp
Suíça

F. Hoffmann La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
CH-4058 Basel
Suíça

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Whylen
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão definidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do nº 7, do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da AIM deve acordar o conteúdo e formato dos materiais educacionais de Kadcyla (trastuzumab emtansina) e o plano de comunicação com a Autoridade Nacional Competente do Estado Membro antes do lançamento de Kadcyla (trastuzumab emtansina) em cada Estado Membro.

O Titular da AIM deve garantir que, em paralelo com o lançamento de Kadcyla (trastuzumab emtansina), todos os profissionais de saúde que possam prescrever, dispensar ou administrar Kadcyla (trastuzumab emtansina) e/ou Herceptin (trastuzumab) recebem o conjunto de materiais educacionais para o profissional de saúde. Este deve conter o seguinte:

- RCM de Kadcyla (trastuzumab emtansina)
- Informação para o profissional de saúde

A informação para o profissional de saúde deve conter as seguintes mensagens chave:

1. Kadcyla (trastuzumab emtansina) é diferente de outros medicamentos que contêm trastuzumab, tais como Herceptin (trastuzumab) ou Enhertu (trastuzumab deruxtecano), com substâncias ativas diferentes que não são intercambiáveis.
2. Kadcyla (trastuzumab emtansina) NÃO é uma versão genérica de Herceptin (trastuzumab) e tem propriedades, indicações e dose diferentes.
3. Kadcyla (trastuzumab emtansina) é um conjugado anticorpo-fármaco que contém trastuzumab, um anticorpo IgG1 anti-HER2 humanizado, e DM1, um derivado da maitansina inibidor dos microtúbulos.
4. Não substituir nem associar Kadcyla (trastuzumab emtansina) com outros medicamentos que contenham trastuzumab, tais como Herceptin (trastuzumab) ou Enhertu (trastuzumab deruxtecano).
5. Não administrar Kadcyla (trastuzumab emtansina) em associação com quimioterapia.
6. Não administrar Kadcyla (trastuzumab emtansina) em doses superiores a 3,6 mg/kg de 3 em 3 semanas.
7. Em caso de prescrição de Kadcyla (trastuzumab emtansina) por via eletrónica, é importante assegurar que a medicação prescrita é trastuzumab emtansina e não outro medicamento que contenha trastuzumab, tal como Herceptin (trastuzumab) ou Enhertu (trastuzumab deruxtecano).
8. O nome de fantasia Kadcyla e a sua denominação comum (trastuzumab emtansina) devem ser ambos usados e confirmados aquando da prescrição, preparação da solução para perfusão e administração de Kadcyla (trastuzumab emtansina) aos doentes. Deve ser verificado que a denominação comum é trastuzumab emtansina.
9. Para prevenir erros de medicação é importante rever o Resumo das Características do Medicamento e verificar a cartonagem e os rótulos do frasco para injetáveis, de forma a garantir que o medicamento a ser preparado e administrado é Kadcyla (trastuzumab emtansina) e não outro medicamento que contenha trastuzumab, tal como Herceptin (trastuzumab) ou Enhertu (trastuzumab deruxtecano).
10. Uma descrição das diferenças chave entre os medicamentos da Roche, Kadcyla (trastuzumab emtansina), Herceptin e Herceptin SC (trastuzumab) relativamente às diferenças na indicação, dose, administração e embalagens.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kadcyla 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão
trastuzumab emtansina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão contém 100 mg de trastuzumab emtansina. Após reconstituição, um frasco para injetáveis com 5 ml de solução contém 20 mg/ml de trastuzumab emtansina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:
Ácido succínico, hidróxido de sódio, sacarose, polissorbato 20.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis de 100 mg

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa após reconstituição e diluição
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico

Para administração sob a supervisão de um médico com experiência na utilização de medicamentos citotóxicos

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/885/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Kadcyla 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão
trastuzumab emtansina
Administração intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa após reconstituição e diluição

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

100 mg

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kadcyla 160 mg pó para concentrado para solução para perfusão
trastuzumab emtansina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão contém 160 mg de trastuzumab emtansina. Após reconstituição, um frasco para injetáveis com 8 ml de solução contém 20 mg/ml de trastuzumab emtansina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:
Ácido succínico, hidróxido de sódio, sacarose, polissorbato 20.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis de 160 mg

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa após reconstituição e diluição
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico

Para administração sob a supervisão de um médico com experiência na utilização de medicamentos citotóxicos

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/885/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Kadcyla 160 mg pó para concentrado para solução para perfusão
trastuzumab emtansina
Administração intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intravenosa após reconstituição e diluição

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

160 mg

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Kadcyla 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Kadcyla 160 mg pó para concentrado para solução para perfusão
trastuzumab emtansina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Kadcyla e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Kadcyla
3. Como utilizar Kadcyla
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Kadcyla
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Kadcyla e para que é utilizado

O que é Kadcyla
Kadcyla contém a substância ativa trastuzumab emtansina, que é composta por duas partes ligadas entre si:
- trastuzumab – um anticorpo monoclonal que se liga seletivamente a um antigénio (uma proteína-alvo) chamado recetor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). O HER2 encontra-se em grandes quantidades na superfície de algumas células cancerígenas, estimulando o seu crescimento. Quando o trastuzumab se liga ao HER2, impede o crescimento dessas células e provoca a morte das mesmas.
- DM1 – uma substância antineoplásica que fica ativa assim que Kadcyla entra na célula cancerígena.

Para que é utilizado Kadcyla
Kadcyla é usado para tratar o cancro da mama em adultos quando:
- as suas células cancerígenas têm muitas proteínas HER2 – o seu médico vai testar as células cancerígenas em relação a isto.
- já recebeu anteriormente o medicamento trastuzumab e um medicamento conhecido por taxano.
- o cancro se disseminou para zonas vizinhas da mama ou para outros locais do seu corpo (metastizou).
- o cancro não se disseminou para outras zonas do corpo e o tratamento vai ser administrado após a cirurgia (o tratamento após a cirurgia é designado por terapêutica adjuvante).

2. O que precisa de saber antes de utilizar Kadcyla

Não lhe deverá ser administrado Kadcyla
- se tem alergia a trastuzumab emtansina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Não lhe deve ser administrado Kadcyla se as situações acima se aplicarem a si. Se não tiver a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de lhe ser administrado Kadcyla.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar Kadcyla se:
- já alguma vez teve uma reação grave à perfusão ao utilizar trastuzumab caracterizada por sintomas como rubor, arrepios, febre, falta de ar, dificuldade em respirar, ritmo cardíaco rápido ou descida na pressão sanguínea.
- estiver a fazer tratamento com medicamentos que tornam o sangue mais líquido (ex. varfarina, heparina).
- tiver alguma história de problemas de fígado. O seu médico vai avaliar o seu sangue para testar a função do seu fígado, antes e regularmente durante o tratamento.

Se alguma das situações acima se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de lhe ser administrado Kadcyla.

Efeitos indesejáveis a que deve estar atento
Kadcyla pode agravar algumas situações existentes ou causar efeitos indesejáveis. Ver a secção 4 para mais pormenores acerca dos efeitos indesejáveis a que deve estar atento.

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves enquanto lhe estiver a ser administrado Kadcyla:

- **Problemas respiratórios:** Kadcyla pode causar graves problemas respiratórios, tais como falta de ar (em repouso ou quando estiver a realizar algum tipo de atividade) e tosse. Estes podem ser sinais de inflamação do seu pulmão, que pode ser grave e até fatal. Se desenvolver doença pulmonar, o seu médico pode decidir parar o tratamento com este medicamento.

- **Problemas de fígado:** Kadcyla pode causar inflamação ou danos nas células do fígado que podem fazer com que o fígado deixe de funcionar normalmente. As células do fígado, inflamadas ou lesadas, podem libertar para a corrente sanguínea determinadas substâncias (enzimas hepáticas) em quantidades maiores que o normal, o que resulta no aumento das enzimas do fígado nas análises ao sangue. Na maioria dos casos, não terá sintomas. Alguns sintomas poderão ser o amarelecimento da sua pele ou do globo ocular (icterícia). O seu médico irá analisar o seu sangue para verificar o funcionamento do seu fígado antes e regularmente durante o tratamento.

- Outra perturbação rara que pode ocorrer no fígado é uma condição conhecida por hiperplasia regenerativa nodular (HRN). Este fenómeno causa a alteração da estrutura do fígado e pode alterar o seu modo de funcionamento. Com o tempo, isto pode levar a sintomas como sensação de dilatação ou inchaço do abdómen resultante da acumulação de líquido ou de hemorragia de vasos sanguíneos alterados no esófago ou reto.

- **Problemas de coração:** Kadcyla pode enfraquecer o músculo cardíaco. Quando o músculo cardíaco é fraco, os doentes podem desenvolver sintomas, tais como falta de ar em repouso ou durante o sono, dor no peito, inchaço das pernas ou braços e uma sensação de batimentos cardíacos rápidos ou irregulares. O seu médico irá analisar o funcionamento do seu coração antes e regularmente durante o tratamento. Deve informar imediatamente o seu médico se sentir qualquer um dos sintomas acima mencionados.

- **Reações à perfusão ou reações alérgicas**: Kadcyla pode, durante a perfusão ou após a perfusão no primeiro dia de tratamento, causar rubor, tremores, febre, dificuldades respiratórias, diminuição da pressão sanguínea, batimentos cardíacos rápidos, inchaço súbito da face, língua ou dificuldade em engolir. O seu médico ou enfermeiro irá observar a existência destes efeitos indesejáveis. Caso desenvolva uma reação, a velocidade da perfusão pode ter que ser reduzida ou a perfusão interrompida pelo seu médico ou enfermeiro e poderá ser-lhe dado tratamento para contrariar os efeitos indesejáveis. A perfusão pode ser retomada após a melhoria dos sintomas.

- **Problemas relacionados com hemorragias:** Kadcyla pode fazer diminuir o número de plaquetas presentes no seu sangue. As plaquetas ajudam o seu sangue a coagular, pelo que pode desenvolver nódoas negras ou hemorragias inesperadas (como hemorragia pelo nariz ou sangramento das gengivas). O seu médico irá analisar o seu sangue regularmente para determinar se tem diminuição do número de plaquetas. Deve informar o seu médico imediatamente se desenvolver quaisquer nódoas negras ou hemorragias inesperadas.

- **Problemas neurológicos:** Kadcyla pode causar danos nos nervos. Pode ter sensação de picada, dor, dormência, comichão, sensação de formigueiro, picadas nas suas mãos e pés. O seu médico irá vigiá-lo quanto ao aparecimento de sinais e sintomas de problemas neurológicos.

- **Reação no local da injeção:** Se, durante a perfusão, tiver uma sensação de queimadura, sentir dor ou sensibilidade no local da perfusão, isto pode indicar que Kadcyla derramou para fora do vaso sanguíneo. Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro. Se Kadcyla tiver derramado para fora do vaso sanguíneo, podem ocorrer aumento da dor, descoloração, formação de bolhas e descamação da pele (necrose da pele) dentro de dias ou semanas após a perfusão.

Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente se notar algum dos efeitos indesejáveis acima.

Crianças e adolescentes
Kadcyla não é recomendado em indivíduos com menos de 18 anos. Isto porque não existe informação sobre a sua ação neste grupo etário.

Outros medicamentos e Kadcyla
Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar quaisquer outros medicamentos.

Em particular, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar:
- medicamentos que tornam o sangue mais líquido, tal como a varfarina, ou que diminuem a capacidade de formação de coágulos sanguíneos, tal como aspirina
- medicamentos para infeções fúngicas denominados cetoconazol, itraconazol ou voriconazol
- antibióticos para infeções denominados claritromicina ou telitromicina
- medicamentos para o VIH denominados atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir ou saquinavir
- medicamento para a depressão chamado nefazodona.

Se alguma das situações acima se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de lhe ser administrado Kadcyla.

Gravidez
Não se recomenda Kadcyla se estiver grávida, porque este medicamento pode causar dano ao bebé.
- Antes de utilizar Kadcyla, informe o seu médico se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar.
- Use contraceção efetiva para evitar engravidar enquanto estiver em tratamento com Kadcyla. Fale com o seu médico sobre a melhor contraceção para si.
- Se for um doente do sexo feminino, deve continuar a realizar contraceção durante, pelo menos, 7 meses após a sua última dose de Kadcyla. Fale com o seu médico antes de parar a contraceção.
- Doentes do sexo masculino com parceiras do sexo feminino que possam engravidar devem usar contraceção eficaz durante o tratamento e durante, pelo menos, 4 meses após a última dose de Kadcyla.
- Informe o seu médico imediatamente se ficar grávida durante o tratamento com Kadcyla.

Amamentação
Não deve amamentar o seu bebé durante o tratamento com Kadcyla. Também não deve amamentar o seu bebé durante os 7 meses após a sua última perfusão de Kadcyla. Não se sabe se os componentes de Kadcyla passam para o leite materno. Fale com o seu médico sobre este assunto.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Não é esperado que Kadcyla afete a sua capacidade de conduzir veículos ou bicicletas, de utilizar ferramentas ou máquinas. Se sentir rubor, tremores, febre, dificuldade em respirar, baixa pressão sanguínea ou batimentos cardíacos rápidos (reação à perfusão), visão turva, cansaço, dor de cabeça ou tonturas, não conduza veículos ou bicicletas, nem utilize ferramentas ou máquinas até essas reações desaparecerem.

Informação importante sobre alguns dos componentes de Kadcyla

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose. É essencialmente "isento de sódio".

Kadcyla 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Este medicamento contém 1,1 mg de polissorbato 20 em cada frasco para injetáveis, que é equivalente a 0,22 mg/ml.

Kadcyla 160 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Este medicamento contém 1,7 mg de polissorbato 20 em cada frasco para injetáveis, que é equivalente a 0,21 mg/ml.

Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

3. Como utilizar Kadcyla

Kadcyla ser-lhe-á administrado por um médico ou enfermeiro num hospital ou clínica:
- É administrado gota a gota numa veia (perfusão intravenosa).
- Vai ser-lhe administrada uma perfusão a cada 3 semanas.

Que quantidade lhe será administrada
- Receberá 3,6 mg de Kadcyla por cada quilograma do seu peso corporal. O seu médico calculará a dose correta para si.
- A primeira perfusão será administrada durante 90 minutos. Durante a administração, será observado por um médico ou enfermeiro, bem como durante pelo menos 90 minutos depois da dose inicial, para o caso de sofrer algum efeito indesejável.
- Se a primeira perfusão for bem tolerada, a perfusão a administrar na sua visita seguinte será administrada durante 30 minutos. Durante a administração, será observado por um médico ou enfermeiro, bem como durante, pelo menos, 30 minutos depois da dose, para o caso de sofrer algum efeito indesejável.
- O número total de perfusões que irá receber depende da forma como responder ao tratamento e de qual é a indicação do tratamento.
- Se sofrer efeitos indesejáveis, o seu médico pode decidir continuar o tratamento com uma dose menor, adiar a dose seguinte ou parar o tratamento.

Caso se tenha esquecido de utilizar Kadcyla
Caso se tenha esquecido ou faltado à consulta para administração de Kadcyla, marque outra consulta o mais rapidamente possível. Não espere pela consulta seguinte planeada.

Se parar de utilizar Kadcyla
Não pare de utilizar este medicamento sem antes falar com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):
- Kadcyla pode causar inflamação ou danos nas células do fígado, resultando no aumento das enzimas hepáticas nas análises ao sangue. No entanto, na maioria dos casos, durante o tratamento com Kadcyla, os níveis das enzimas hepáticas elevam-se ligeira e temporariamente, não originam nenhum sintoma e não afetam o funcionamento do fígado.
- Hemorragia (como hemorragia pelo nariz) ou nódoas negras inesperadas
- Sensação de picada, dor, dormência, comichão, sensação de formigueiro, picadas nas suas mãos e pés. Estes sintomas podem indicar dano nos nervos.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):
- Rubor, tremores, febre, dificuldade em respirar, baixa pressão sanguínea ou batimentos cardíacos rápidos durante a perfusão ou nas 24 horas seguintes à conclusão da perfusão – estas são também chamadas de reações à perfusão.
- Podem ocorrer problemas de coração. A maioria dos doentes não vai ter sintomas dos problemas de coração. Caso ocorram sintomas, pode observar-se tosse, falta de ar em repouso ou durante o sono, dor no peito, inchaço dos tornozelos ou braços e uma sensação de batimentos cardíacos rápidos ou irregulares.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):
- Inflamação dos pulmões que pode causar problemas respiratórios como falta de ar (em repouso ou quando estiver a realizar algum tipo de atividade), tosse ou crises de tosse com tosse seca - estes são sinais de inflamação no tecido dos pulmões.
- Podem ocorrer reações alérgicas e a maioria dos doentes poderá desenvolver sintomas ligeiros tais como comichão ou sensação de aperto no peito. Nos casos mais graves, pode ocorrer inchaço da sua face ou língua, dificuldade em engolir ou em respirar.

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas):
- Amarelecimento da pele ou do globo ocular (icterícia) – estes podem ser sinais de danos hepáticos graves.

Frequência desconhecida:
- Se a solução para perfusão de Kadcyla derramar para a área que rodeia o local da perfusão pode desenvolver dor, descoloração, formação de bolhas e descamação da pele (necrose da pele) no local da perfusão. Contacte imediatamente o seu médico ou enfermeiro.

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se sentir algum dos efeitos indesejáveis graves acima.

Outros efeitos indesejáveis incluem

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas
- diminuição dos glóbulos vermelhos (identificada numa análise ao sangue)
- enjoo (vómitos)
- diarreia
- boca seca
- infeção urinária
- prisão de ventre
- dor de estômago
- tosse
- falta de ar
- inflamação da boca
- dificuldades em dormir
- dor muscular ou das articulações
- febre
- dores de cabeça
- sensação de cansaço
- fraqueza

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas
- calafrios ou sintomas do tipo gripal
- diminuição dos níveis de potássio (identificada numa análise ao sangue)
- erupção na pele
- diminuição dos glóbulos brancos (identificada numa análise ao sangue)
- olhos secos, lacrimejo ou visão turva
- vermelhidão ou infeção dos olhos
- indigestão
- inchaço das pernas e/ou dos braços
- hemorragia das gengivas
- aumento da pressão sanguínea
- tonturas
- distúrbios do paladar
- comichão
- perturbações da memória
- queda de cabelo
- reação na pele das mãos e pés (síndrome de eritrodisestesia palmoplantar)
- alterações nas unhas

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas
- Outra perturbação que pode ser causada pelo Kadcyla é uma doença conhecida como hiperplasia regenerativa nodular do fígado. Este fenómeno causa a alteração da estrutura do fígado. Os doentes desenvolvem vários nódulos no fígado que podem alterar o seu modo de funcionamento. Com o tempo, isto pode levar a sintomas como sensação de dilatação ou inchaço do abdómen resultante da acumulação de líquido ou de hemorragia de vasos sanguíneos alterados no esófago ou reto.
- Se a solução para perfusão de Kadcyla derramar para a área que rodeia o local da perfusão, poderá desenvolver sensibilidade ou vermelhidão na pele, ou inchaço no local da perfusão.

Se tiver algum dos efeitos indesejáveis após a paragem do seu tratamento com Kadcyla fale com o seu médico ou enfermeiro e diga-lhes que foi tratado com Kadcyla.

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro.

Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente (ver detalhes a seguir). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

5. Como conservar Kadcyla

Kadcyla será armazenado por profissionais de saúde no hospital ou clínica.

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilizar este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco para injetáveis, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C). Não congelar.
- Quando reconstituído no frasco para injetáveis, Kadcyla é estável até 120 horas (5 dias) entre 2 °C e 8 °C. Após a diluição num saco para perfusão, a solução é estável durante 24 horas entre 2 °C e 8 °C, devendo ser eliminada em seguida.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Kadcyla
- A substância ativa é trastuzumab emtansina.
- Kadcyla 100 mg: Um frasco para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão contém 100 mg de trastuzumab emtansina. Após reconstituição, um frasco para injetáveis com 5 ml de solução contém 20 mg/ml de trastuzumab emtansina.
- Kadcyla 160 mg: Um frasco para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão contém 160 mg de trastuzumab emtansina. Após reconstituição, um frasco para injetáveis com 8 ml de solução contém 20 mg/ml de trastuzumab emtansina.
- Os outros componentes são o ácido succínico, hidróxido de sódio (ver secção 2 “Informação importante sobre alguns componentes de Kadcyla”), sacarose e polissorbato 20.

Qual o aspeto de Kadcyla e conteúdo da embalagem
- Kadcyla é um pó para concentrado para solução para perfusão, liofilizado, branco a esbranquiçado, fornecido em frascos para injetáveis de vidro.
- Kadcyla está disponível em embalagens contendo 1 frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

Fabricante
Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

Este folheto foi revisto pela última vez em junho de 2026.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Para prevenir erros de medicação, é importante verificar os rótulos do frasco para injetáveis, de forma a garantir que o medicamento a ser preparado e administrado é Kadcyla (trastuzumab emtansina) e não outro medicamento que contenha trastuzumab (por ex., trastuzumab ou trastuzumab deruxtecano).

Kadcyla tem de ser reconstituído e diluído por um profissional de saúde e administrado em perfusão intravenosa. Não pode ser administrado através de injeção intravenosa ou bólus.

Manter sempre este medicamento na sua embalagem original fechada, no frigorífico, a uma temperatura entre 2 °C - 8 °C. Um frasco para injetáveis de Kadcyla reconstituído com água para injetáveis ou cloreto de sódio a 4,5 mg/ml (0,45%) (não fornecido) é estável até 120 horas (5 dias) entre 2 °C - 8 °C após reconstituição e não deve ser congelado.

Deve utilizar-se uma técnica asséptica adequada. Devem utilizar-se procedimentos adequados para a preparação de medicamentos para quimioterapia.

A solução reconstituída de Kadcyla deve ser diluída em sacos para perfusão de cloreto de polivinilo (PVC) ou de poliolefina isenta de látex e isenta de PVC.

Quando o concentrado para perfusão é diluído em solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) é necessário usar um filtro em linha de polietersulfona (PES) de 0,20 ou 0,22 micron para a perfusão.

Instruções para a reconstituição

- Kadcyla 100 mg: utilizando uma seringa estéril, injetar lentamente 5 ml de água para injetáveis estéril ou cloreto de sódio a 4,5 mg/ml (0,45%) no frasco para injetáveis de 100 mg de trastuzumab emtansina.
- Kadcyla 160 mg: utilizando uma seringa estéril, injetar lentamente 8 ml de água para injetáveis estéril ou cloreto de sódio a 4,5 mg/ml (0,45%) no frasco para injetáveis de 160 mg de trastuzumab emtansina.
- Rodar suavemente o frasco para injetáveis até dissolução completa. Não agitar.

Antes da administração, a solução reconstituída deve ser inspecionada visualmente quanto à presença de partículas ou alterações de coloração. A solução reconstituída deve estar isenta de partículas visíveis, ser transparente a ligeiramente opalescente. Relativamente à cor, a solução reconstituída deve ser incolor a castanho claro. Não usar se a solução reconstituída tiver partículas visíveis, se estiver turva ou com alterações de coloração.

Eliminar qualquer porção não utilizada. O medicamento reconstituído não contém conservantes e destina-se a utilização única.

Instruções para a diluição
Determinar o volume da solução reconstituída com base numa dose de 3,6 mg de trastuzumab emtansina/kg de peso corporal:

$$\textbf{Volume}\ (\text{ml}) = \frac{\textit{Dose total a administrar} = (\textbf{peso corporal}\ (\text{kg}) \times \textbf{dose}\ (\text{mg/kg}))}{\textbf{20}\ (\text{mg/ml, concentração da solução reconstituída})}$$

Deve retirar-se a quantidade necessária de solução do frasco para injetáveis e adicioná-la a um saco de perfusão contendo 250 ml de solução para perfusão de cloreto de sódio a 4,5 mg/ml (0,45%) ou solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Não devem utilizar-se soluções com glucose (5%). Pode usar-se solução para perfusão de cloreto de sódio a 4,5 mg/ml (0,45%) sem o filtro em linha de polietersulfona (PES) de 0,20 ou 0,22 micron. Se, para a perfusão, for usada uma solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), é necessário usar um filtro em linha de polietersulfona (PES) de 0,20 ou 0,22 micron. A perfusão deve ser administrada imediatamente após a

sua preparação. Não congelar ou agitar a perfusão durante a conservação. Se diluída de forma asséptica, pode ser conservada durante 24 horas a 2 °C-8 °C.