

ZEDORA
(trastuzumabe)

Libbs Farmacêutica

Pó liofilizado para solução injetável
150 mg

Pó liofilizado para solução injetável
440 mg

ZEDORA trastuzumabe

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado para solução injetável.

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

ZEDORA 440 mg: cada embalagem contém um frasco-ampola multidose com 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução injetável, acompanhado de um frasco com 20 mL de solução para reconstituição (água bacteriostática para injeção).

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Princípio ativo:

ZEDORA 150 mg: cada frasco-ampola de dose única contém 150 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução injetável. O concentrado de **ZEDORA 150 mg** reconstituído contém 21 mg/mL de trastuzumabe.

ZEDORA 440 mg: Cada frasco-ampola multidose contém 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução injetável. O concentrado de **ZEDORA 440 mg** reconstituído contém 21 mg/mL de trastuzumabe.

Excipientes:

Frasco-ampola de **ZEDORA 150 mg:** L-histidina, L-cloridrato de histidina monohidratado, macrogol, sorbitol, ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

Frasco-ampola de **ZEDORA 440 mg:** L-histidina, L-cloridrato de histidina monohidratado, macrogol, sorbitol, ácido clorídrico e hidróxido de sódio. Frasco de solução para reconstituição de **ZEDORA 440 mg:** água bacteriostática para injeção (solução estéril aquosa com 1,1% de álcool benzílico).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

ZEDORA é um medicamento bioequivalente ao Herceptin®. Os estudos com **ZEDORA** foram realizados para demonstrar que **ZEDORA** é comparável a Herceptin® em relação a características físico-química, estrutural e biológica, além de eficácia e segurança (eventos adversos). Os estudos realizados foram comparativos e mostraram que **ZEDORA** e Herceptin® são similares.¹⁻⁵

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Câncer de mama metastático

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

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

Câncer de mama inicial

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

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

Câncer gástrico avançado

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

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

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

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

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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

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

ZEDORA é um medicamento biológico desenvolvido pela via de comparabilidade (biossimilar), o que significa que o programa de desenvolvimento do produto foi projetado para demonstrar que **ZEDORA** é um medicamento biossimilar ao Herceptin® (comparador).¹⁻⁵

Considerando os dados de segurança (eventos adversos) disponíveis do produto comparador Herceptin® e os resultados dos estudos comparativos entre **ZEDORA** e Herceptin®, não há diferença significativa nas toxicidades esperadas nos pacientes que receberam **ZEDORA** ou Herceptin®. Os resultados dos dados de caracterização físico-química, estrutural e biológica, dos estudos pré-clínicos (animais) e clínicos (humanos) comparativos indicam similaridade entre **ZEDORA** e Herceptin®.¹⁻⁵

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

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

Pacientes idosos

Não foram realizados estudos específicos em pessoas com idade acima de 65 anos. Nos estudos clínicos, pacientes idosos receberam as mesmas doses de **ZEDORA** indicadas para adultos jovens.¹ Estudo do produto de referência Herceptin® não mostrou efeito da idade na disposição do trastuzumabe.¹

Crianças

A segurança e a eficácia de **ZEDORA** em pacientes menores de 18 anos não foram estabelecidas.

Pacientes com insuficiência renal (distúrbios nos rins)

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

Pacientes com insuficiência hepática (distúrbios no fígado)

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

Gravidez e amamentação

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

ZEDORA deve ser evitado durante a gravidez, a menos que os potenciais benefícios para a mãe superem os riscos potenciais para o feto. **ZEDORA** pode causar dano ao feto quando administrado em mulheres grávidas. No período de pós-comercialização do Herceptin® (comparador) foram relatados casos de problemas de crescimento e/ou insuficiência renal em fetos associados ao oligoâmnio (baixa produção de líquido amniótico) em mulheres grávidas que receberam

trastuzumabe comparador, alguns associados à hipoplasia pulmonar (pulmão pouco desenvolvido) fatal ao feto, anormalidades esqueléticas⁶ e morte neonatal. As mulheres em idade fértil devem ser instruídas a usar métodos contraceptivos efetivos durante o tratamento com **ZEDORA** e por 7 meses após o término do tratamento. As mulheres que engravidarem devem ser informadas sobre a possibilidade de dano ao feto. Se uma mulher grávida for tratada com **ZEDORA**, ou se a paciente engravidar enquanto estiver sendo tratada com **ZEDORA** ou dentro do período de 7 meses após a última dose de **ZEDORA**, é aconselhável monitoramento cuidadoso por uma equipe multidisciplinar. Não se sabe se **ZEDORA** pode afetar a capacidade de reprodução.

Não se sabe se o ZEDORA é excretado no leite humano. Informe ao médico se estiver amamentando. Você não deve amamentar enquanto estiver em tratamento com **ZEDORA**.

Capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

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

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

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

Principais interações medicamentosas

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

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

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

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

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

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

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

ZEDORA em seu frasco-ampola original é um pó liofilizado que apresenta coloração branca a amarela pálida. A solução de reconstituição (diluyente) é incolor. A solução final é incolor a levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O profissional de saúde saberá como preparar o medicamento.

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

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

Posologia

Câncer de mama

Uso semanal

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

Dose de ataque: a dose de ataque inicial de **ZEDORA** é de 4 mg/kg de peso corpóreo. **ZEDORA** deve ser administrado como infusão intravenosa durante 90 minutos.

Doses subsequentes: **ZEDORA** 2 mg/kg de peso corpóreo, uma vez por semana, em infusão intravenosa.

Uso a cada três semanas

Dose de ataque: a dose de ataque inicial recomendada é de 8 mg/kg de peso corpóreo. **ZEDORA** deve ser administrado como infusão intravenosa durante 90 minutos.

Doses subsequentes: após 3 semanas da dose de ataque, iniciar **ZEDORA** 6 mg/kg de peso corpóreo, mantendo esta dose a cada 3 semanas, em infusões intravenosas de 90 minutos. Caso a dose anterior tenha sido bem tolerada, a dose pode ser administrada em uma infusão de 30 minutos.

Administração em associação com paclitaxel ou docetaxel

No estudo clínico feito com **ZEDORA**, docetaxel foi administrado a cada 3 semanas ou o paclitaxel semanalmente. No primeiro ciclo do tratamento o docetaxel foi administrado no dia seguinte à primeira administração de trastuzumabe ou o paclitaxel foi administrado 24 horas após o término da administração de **ZEDORA** ou Herceptin[®]. A partir do segundo ciclo do tratamento, e em cada ciclo subsequente, o docetaxel ou o paclitaxel foi administrado 30 ± 10 minutos após o término da infusão de **ZEDORA** ou Herceptin.⁴

Câncer gástrico

Uso a cada três semanas

Dose de ataque: a dose de ataque inicial recomendada é de 8 mg/kg de peso corpóreo. **ZEDORA** deve ser administrado como infusão intravenosa durante 90 minutos.

Doses subsequentes: após 3 semanas da dose de ataque, iniciar **ZEDORA** 6 mg/kg de peso corpóreo, mantendo esta dose a cada 3 semanas, em infusões intravenosas de 90 minutos. Caso a dose anterior tenha sido bem tolerada, a dose pode ser administrada em uma infusão de 30 minutos.

Durante a infusão de **ZEDORA** haverá necessidade de observação contínua para verificar o aparecimento de febre e calafrios ou outros sintomas associados à infusão. A interrupção da infusão pode ajudar a controlar tais sintomas. A infusão pode ser retomada quando os sintomas diminuírem.

Durante a infusão de **Zedora**, haverá necessidade de observação contínua para verificar o aparecimento de febre e calafrios ou outros sintomas associados à infusão. A interrupção da infusão pode ajudar a controlar tais sintomas. A infusão pode ser retomada quando os sintomas diminuírem.

Duração do tratamento

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

Via de administração: infusão via intravenosa. Não deve ser administrado como injeção intravenosa rápida ou em *bolus*.
Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

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

Seu médico saberá quando deverá ser aplicada a próxima dose de com **ZEDORA**.

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

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

Assim como os medicamentos antitumorais de modo geral, **ZEDORA** pode causar reações indesejáveis.

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

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

A categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção: muito comum (≥ 1/10), comum (≥ 1/100 a < 1/10), incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100), rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muito

rara (< 1/10.000), não conhecida (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1 Resumo das reações adversas ao medicamento que ocorreram em pacientes tratados com trastuzumabe (Herceptin®) em estudos clínicos

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
Infecções e infestações	Nasofaringite	Muito comum
	Infecção	Muito comum
	<i>Influenza</i> (gripe)	Comum
	Faringite	Comum
	Sinusite	Comum
	Rinite	Comum
	Infecção do trato respiratório superior	Comum
	Infecção do trato urinário	Comum
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Anemia	Muito comum
	Trombocitopenia (redução das plaquetas que auxiliam na coagulação do sangue)	Muito comum
	Neutropenia febril	Muito comum
	Redução da contagem de células brancas sanguíneas / leucopenia	Muito comum
	Neutropenia (redução de um dos tipos de glóbulos brancos, responsáveis pela defesa contra infecções)	Comum
Distúrbios do sistema imune	Hipersensibilidade (reações alérgicas)	Comum
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Redução de peso	Muito comum
	Aumento de peso	Muito comum
	Redução do apetite	Muito comum
Distúrbios psiquiátricos	Insônia	Muito comum
	Depressão	Comum
	Ansiedade	Comum
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura	Muito comum
	Dor de cabeça	Muito comum
	Parestesia (sensibilidade alterada de uma região do corpo, geralmente com formigamento ou dormência)	Muito comum
	Hipoestesia (perda ou diminuição de sensibilidade em determinada região do corpo)	Muito comum
	Disgeusia (alteração do paladar)	Muito comum
	Hipertonía (aumento da rigidez muscular)	Comum
	Neuropatia periférica (lesão de nervos periféricos)	Comum
	Sonolência	Comum
Distúrbios oculares	Lacrimajamento (aumento)	Muito comum
	Conjuntivite	Muito comum
Distúrbios do ouvido e do labirinto	Surdez	Incomum
Distúrbios cardíacos	Diminuição da fração de ejeção (quantidade de sangue que o coração consegue enviar para a circulação)	Muito comum
	*Insuficiência cardíaca (congestiva) (insuficiência do coração com acúmulo de líquido)	Comum
	Cardiomiopatia (alteração do músculo cardíaco)	Comum
	+ ¹ Taquiarritmia supraventricular (arritmia do coração com batimentos muito rápidos)	Comum
	¹ Palpitação	Comum
Distúrbios vasculares	Linfedema (inchaço provocado pelo acúmulo de um líquido denominado linfa)	Muito comum

	Fogachos	Muito comum
	⁺¹ Pressão baixa	Comum
	Pressão alta	Comum
	Vasodilatação	Comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	⁺ Falta de ar	Muito comum
	Epistaxe (sangramento nasal)	Muito comum
	Dor orofaríngea (dor na garganta)	Muito comum
	Tosse	Muito comum
	Rinorreia (coriza)	Muito comum
	Asma	Comum
	Distúrbio pulmonar	Comum
	⁺ Efusão pleural (acúmulo de líquido entre as duas camadas da pleura, popularmente chamado de “água no pulmão”)	Comum
	Pneumonia	Comum
	Pneumonite (inflamação pulmonar)	Incomum
Chiado	Incomum	
Distúrbios gastrintestinais	Diarreia	Muito comum
	Vômito	Muito comum
	Náusea	Muito comum
	Dor abdominal	Muito comum
	Dificuldade de digestão	Muito comum
	Constipação	Muito comum
	Estomatite (inflamação da cavidade bucal)	Muito comum
	Pancreatite (inflamação do pâncreas)	Incomum
Distúrbios hepatobiliares	Dano hepatocelular (células do fígado)	Comum
	Icterícia (aumento de bilirrubinas que provoca coloração amarelada de pele e mucosas)	Rara
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	Eritema (coloração avermelhada da pele)	Muito comum
	Erupção cutânea	Muito comum
	Alopecia (redução parcial ou total de pelos ou cabelos em uma determinada área da pele)	Muito comum
	Síndrome da eritrodisestesia palmo-plantar (vermelhidão e descamação da palma da mão e planta do pé)	Muito comum
	Alterações nas unhas	Muito comum
	Acne	Comum
	Dermatite	Comum
	Pele seca	Comum
	Sudorese	Comum
	<i>Rash</i> maculopapular (manchas vermelhas na pele em grande parte do corpo)	Comum
	Coceira	Comum
	Onicólise (descolamento das unhas)	Comum
Urticária	Incomum	
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor nas articulações	Muito comum
	Dor muscular	Muito comum
	Artrite (inflamação nas articulações)	Comum
	Dor nas costas	Comum
	Dor óssea	Comum
	Contrações musculares involuntárias	Comum
	Dor no pescoço	Comum
	Dor nas extremidades	Comum
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Astenia (desânimo)	Muito comum
	Dor torácica	Muito comum
	Calafrios	Muito comum
	Fadiga	Muito comum
	Mal-estar semelhante à gripe	Muito comum
	Reação relacionada à infusão	Muito comum
Dor	Muito comum	

	Febre	Muito comum
	Inchaço de mãos e pés	Muito comum
	Inflamação da mucosa	Muito comum
	Inchaço	Comum
	Indisposição	Comum
Danos, intoxicação e complicações de procedimentos	Toxicidade nas unhas	Muito comum

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

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

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

A segurança e a toxicidade de **ZEDORA** foram avaliadas em 3 estudos durante o desenvolvimento da medicação cujo comparador foi o Herceptin[®]. Na tabela 2 estão relacionados os eventos adversos encontrados no maior estudo (MYL-Her-3001).

Tabela 2: Reações adversas ao medicamento ZEDORA (trastuzumabe)

Classe do sistema orgânico	Reação adversa	Frequência*
Infecções e infestações	Infecção do trato urinário	Comum
	Infecção do trato respiratório superior	Comum
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Neutropenia (redução de um dos tipos de glóbulos brancos, responsáveis pela defesa contra infecções por bactérias)	Muito comum
	Leucopenia (diminuição dos glóbulos brancos, células responsáveis pela defesa contra infecções)	Muito comum
	Anemia	Muito comum
	Neutropenia febril (redução de um dos tipos de glóbulos brancos, responsáveis pela defesa contra infecções por bactérias, associada a febre)	Muito comum
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Redução do apetite	Comum
	Hiperglicemia (aumento da glicose, que é um tipo de açúcar, no sangue)	Comum
Distúrbios do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica (lesão de nervos periféricos)	Muito comum
	Neuropatia periférica (lesão de nervos periféricos)	Muito comum
	Dor de cabeça	Comum
Distúrbios cardíacos	Diminuição da fração de ejeção (quantidade de sangue que o coração consegue enviar para a circulação)	Comum
	Insuficiência cardíaca (insuficiência do coração com acúmulo de líquido)	Incomum
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Tosse	Comum
	Falta de ar	Comum
	Pneumonia	Comum
	Derrame pleural (acúmulo de líquido entre as duas camadas da pleura, popularmente chamado de “água no pulmão”)	Incomum
	Pneumonite (inflamação pulmonar)	Incomum
	Insuficiência respiratória	Incomum
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia	Muito comum
	Náusea	Muito comum
	Vômito	Muito comum
	Gastroenterite	Comum
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	Redução parcial ou total de pelos ou cabelos em uma determinada área da pele	Muito comum
	Erupção cutânea (reação na pele)	Comum
	Alteração das unhas	Comum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor nas articulações	Muito comum
	Fraqueza	Muito comum
	Inchaço de mãos e pés	Muito comum

	Cansaço	Muito comum
	Febre	Comum
	Dor muscular	Comum
	Dor óssea	Comum
	Reação relacionada à infusão	Comum
	Calafrios	Comum
	Reação anafilática (reação alérgica grave)	Comum
Distúrbios hepatobiliares	Alteração de transaminases (exame que avalia o funcionamento do fígado)	Comum
	Falência hepática (falta de funcionamento do fígado)	Incomum
Distúrbios renais e urinários	Lesão renal	Incomum

*As frequências dos eventos adversos foram similares entre os dois braços de tratamento (**ZEDORA** versus Herceptin®).
Fonte: MYL-1401O (a proposed biosimilar to trastuzumab). Summary of Clinical Safety¹

Imunogenicidade

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

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

Os níveis de anticorpo anti- trastuzumabe foram avaliados no estudo do **ZEDORA**. A taxa global desses anticorpos foi 2,4% (6/247) no braço **ZEDORA** e 2,8% (7/246) no braço Herceptin®. O número de doentes com a presença desses anticorpos diminuiu ao longo do tempo. O potencial imunogênico das duas medicações foi similar e baixo.¹

Informações adicionais sobre reações adversas selecionadas

Reações relacionadas à infusão e hipersensibilidade

As reações relacionadas à infusão, tais como calafrios e/ou febre, dispneia, hipotensão, sibilância, broncoespasmo, taquicardia, redução na saturação de oxigênio e insuficiência respiratória foram observadas em todos os estudos clínicos com trastuzumabe (vide item “Advertências e Precauções”).

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

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

No câncer de mama metastático, o índice das reações relacionadas à infusão variou de 49% a 54% no braço com quimioterapia e trastuzumabe, em comparação com 36% a 58% no braço comparador (quimioterapia sem trastuzumabe). Reações graves (grau 3 ou maior) variaram de 5% a 7% no braço com trastuzumabe, em comparação com 5% a 6% no braço comparador.

No câncer de mama inicial, o índice das reações relacionadas à infusão variou de 18% a 54% no braço com quimioterapia e trastuzumabe, em comparação com 6% a 50% no braço comparador (quimioterapia sem trastuzumabe). Reações graves (grau 3 ou maior) variaram de 0,5% a 6% no braço com trastuzumabe, em comparação com 0,3% a 5% no braço comparador.

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

Reações anafilactoides foram observadas em casos isolados.

Disfunção cardíaca

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

Câncer de mama metastático

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

Câncer de mama inicial (adjuvância)

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

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

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

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

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

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

Câncer de mama inicial (neoadjuvância-adjuvância)

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

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

Câncer gástrico avançado

A maioria das reduções na FEVE (quantidade de sangue que sai do ventrículo esquerdo) observadas no estudo BO18255 foi assintomática, com exceção de um paciente no braço contendo Herceptin[®], cuja queda da FEVE coincidiu com insuficiência cardíaca.

Toxicidade hematológica (relacionada ao sangue)

Câncer de mama

A toxicidade hematológica é infrequente após a administração de Herceptin[®] IV como monoterapia nos pacientes em tratamento da doença metastática.

Houve aumento na toxicidade hematológica em pacientes tratados com a combinação de trastuzumabe com paclitaxel, comparados com pacientes que receberam paclitaxel isoladamente.

A toxicidade hematológica foi também aumentada em pacientes que receberam Herceptin[®] e docetaxel, em comparação com docetaxel isolado. A incidência de neutropenia febril/septicemia neutropênica (diminuição de glóbulos brancos com febre/infecção generalizada com diminuição de glóbulos brancos) também foi aumentada em pacientes tratados com Herceptin[®] mais docetaxel.

Câncer gástrico avançado

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

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

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

A porcentagem total de pacientes que tiveram uma reação adversa (de grau ≥ 3 NCI-CTCAE versão 3.0) que tenha sido classificada sob essa classe do sistema orgânico foi de 38% no braço FP e 40% no braço FP+H. Em geral, não houve diferenças significativas na hematotoxicidade entre o braço de tratamento com trastuzumabe e o braço comparador.

Toxicidade hepática (relacionado ao fígado) e renal

Câncer de mama

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

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

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

Câncer gástrico avançado

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

Diarreia

Câncer de mama

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

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

Câncer gástrico avançado

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

Infecção

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

No estudo de ZEDORA infecção foi o evento adverso mais comum. Outras infecções listadas foram infecção do trato respiratório superior, nasofaringite e infecção do trato urinário.¹

Doenças Pulmonares

Doenças pulmonares como broncoespasmo (chiado no peito), hipóxia (diminuição do oxigênio), dispneia (falta de ar), infiltrado pulmonar, derrame pleural (“água nos pulmões”), edema pulmonar não cardiogênico (inchaço no pulmão não relacionado a problema cardíaco) e síndrome do desconforto respiratório agudo foram relatados com o uso de trastuzumabe.¹

Eventos adversos pulmonares graves com o uso de trastuzumabe (Herceptin®) foram relatados após sua comercialização (Tabela 4).

Experiência pós-comercialização

Tabela 4 Reações adversas relatadas durante a pós-comercialização do Herceptin®

Classe do sistema orgânico	Reação adversa
Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático	Redução da protrombina (substância que auxilia a coagulação sanguínea)
	Trombocitopenia imune (diminuição das plaquetas de causa imunológica)
Distúrbios do sistema imune	Reações anafilactoides (reações que lembram anafilaxia, porém com mecanismo diferente, que podem cursar com inchaços, reações cutâneas, coceira, dificuldade para respirar, dores abdominais e choque)
Distúrbios oculares	Madarose (perda ou queda dos cílios)
Distúrbios cardíacos	Choque cardiogênico (pressão muito baixa, porque o coração não consegue manter a circulação)
	Taquicardia (aumento da frequência cardíaca)
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Broncoespasmo (diminuição do calibre dos brônquios)
	Redução na saturação de oxigênio
	Insuficiência respiratória
	Doença pulmonar intersticial
	Infiltração pulmonar
	Síndrome do desconforto respiratório agudo
	Desconforto respiratório
	Fibrose pulmonar (substituição do tecido pulmonar normal por cicatriz)
Distúrbios renais e urinários	Hipóxia (concentração reduzida de oxigênio nos tecidos)
	Inchaço na garganta
Distúrbios de gravidez, puerpério e perinatal	Glomerulonefropatia (doença dos glomérulos, unidade funcional dos rins)
	Insuficiência renal (problema nos rins)
Distúrbios de gravidez, puerpério e perinatal	Hipoplasia pulmonar (pulmão pouco desenvolvido)
	Hipoplasia renal (rim pouco desenvolvido)
	Oligoâmnio (baixa produção de líquido amniótico)

Eventos adversos

A Tabela 5 indica os eventos adversos que historicamente foram relatados em pacientes que receberam Herceptin®. Tendo em vista que não há evidência de relação causal entre Herceptin® e esses eventos, eles são considerados como não esperados para o propósito de relatórios de segurança de Farmacovigilância.

Tabela 5 Eventos adversos

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

Considerando os dados de segurança disponíveis do produto de referência Herceptin[®], não há diferença significativa nos eventos adversos de **ZEDORA** e Herceptin[®] esperados para cada condição de utilização e população de pacientes.¹⁻⁵

Caso tenha algum evento adverso pelo uso de ZEDORA, informe seu médico.

Atenção: este produto é um medicamento que possui uma nova indicação terapêutica no país e ampliação de uso, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico.

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

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

Referências bibliográficas

1. MYL-1401O (a proposed biosimilar to trastuzumab). Summary of Clinical Safety
2. MYL-1401O (a proposed biosimilar to trastuzumab). Summary of Biopharmaceutic Studies and Associated Analytical Methods
3. MYL-1401O (a proposed biosimilar to trastuzumab). Clinical Overview
4. MYL-1401O (a proposed biosimilar to trastuzumab). Summary of Clinical Efficacy
5. MYL-1401O (a proposed biosimilar to trastuzumab). Summary of Clinical Pharmacology
6. Bula Herceptin aprovada no FDA. SUPPL-5330 - 17/03/2016
7. Bula do profissional da saúde de Herceptin® aprovada pela ANVISA em 07/06/2017

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

MS nº: 1.0033.0199

Farm. Resp.: Cintia Delphino de Andrade - CRF-SP nº 25.125

Importado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Josef Kryss, 250 - São Paulo - SP

CNPJ 61.230.314/0001-75

www.libbs.com.br

Fabricado por:

Biocon Limited

Plot Nos. 2, 3, 4 & 5 Phase-IV,

Bommasandra-Jigani Link Road,

Bommasandra Post,

Bangalore – 560 099, India.

Embalado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Alberto Correa Francfort, 88 - Embu das Artes - SP

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA


0800-0135044
libbs@libbs.com.br



Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica		Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		<p>PRODUTO BIOLÓGICO</p> <p>Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12</p>	<p>Não se aplica</p>	<p>Não se aplica</p>	<p>Não se aplica</p>	<p>Não se aplica</p>	<p>Apresentações; 3. Características farmacológicas; 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 9. Reações adversas</p>	<p>VP/VPS</p>	<p>150 mg 440 mg</p>
08/03/2018	0181154181	<p>PRODUTO BIOLÓGICO</p> <p>Inclusão Inicial de texto de bula – RDC 60/12</p>	27/12/2016	2663544166	<p>PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade (Parceria de Desenvolvimento Produtivo)</p>	18/12/2017	<p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p>	<p>VP/VPS</p>	<p>150 mg 440 mg</p>