

ONTRUZANT[®]

(trastuzumabe)

SAMSUNG BIOEPIS BR PHARMACEUTICAL LTDA.

Pó liofilizado para solução injetável

150 mg / 440 mg

Agente antineoplásico

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado para solução para infusão

Ontruzant[®] pó liofilizado para solução para infusão 150 mg: cada embalagem contém um frasco-ampola de dose única com 150 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para ser reconstituído e, posteriormente, diluído para infusão via intravenosa.

Ontruzant[®] pó liofilizado para solução para infusão 440 mg: cada embalagem contém um frasco-ampola multidose com 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para ser reconstituído e, posteriormente, diluído para infusão via intravenosa. O frasco-ampola é acompanhado de um frasco com 20 mL de solução para reconstituição (água bacteriostática para injeção).

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Princípio ativo:

Ontruzant[®] 150 mg: cada frasco-ampola de dose única contém 150 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução para infusão via intravenosa. O concentrado de Ontruzant[®] 150 mg reconstituído contém 21 mg/mL de trastuzumabe.

Ontruzant[®] 440 mg: cada frasco-ampola multidose contém 440 mg de pó liofilizado de trastuzumabe para solução para infusão via intravenosa. O concentrado de Ontruzant[®] 440mg reconstituído contém 21 mg/mL* de trastuzumabe.

*O volume da solução reconstituída (diluyente adicionado ao pó liofilizado) é de, aproximadamente, 20,6 mL, portanto, a concentração final do produto é de, aproximadamente, 21 mg/ mL (440 mg/ 20,6 mL).

Excipientes:

Frasco-ampola de Ontruzant[®] 150 mg e 440mg: cloridrato de histidina monoidratado, histidina, trealose di-hidratada e polissorbato 20.

Frasco de solução para reconstituição de Ontruzant[®] 440 mg: água bacteriostática para injeção (solução estéril aquosa com 1,1% de álcool benzílico).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

As informações disponíveis nesta bula aplicam-se exclusivamente a Ontruzant[®].

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Câncer de mama metastático

Ontruzant[®] está 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

Ontruzant[®] 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 doxorrubicina 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 Ontruzant[®] para câncer de mama localmente avançado (inclusive inflamatório) ou tumores > 2 cm de diâmetro.

Câncer gástrico avançado

Ontruzant[®] 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?

Ontruzant[®] 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 mama e gástricos. O seu médico saberá identificar apropriadamente se você é ou não candidato ao tratamento com Ontruzant[®] e fornecerá as explicações de que você precisa sobre a atividade deste medicamento.

O tempo médio para verificar se a ação do Ontruzant[®] 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?

Ontruzant[®] é contraindicado a pacientes com alergia conhecida ao trastuzumabe ou a qualquer outro excipiente da fórmula.

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

A terapia com Ontruzant[®] 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 arterial descontrolada e dispnéia (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 trastuzumabe indicadas para adultos jovens.

Crianças

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

Pacientes com insuficiência renal (distúrbios nos rins)

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

Pacientes com insuficiência hepática (distúrbios no fígado)

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

Gravidez e amamentação

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

Ontruzant[®] deve ser evitado durante a gravidez, a menos que os potenciais benefícios para a mãe superem os riscos potenciais para o feto. No período de pós-comercialização, foram relatados casos de problemas de crescimento e/ou insuficiência renal em fetos associados ao oligoidrâmnio (baixa produção de líquido amniótico) em mulheres grávidas que receberam trastuzumabe, alguns associados à hipoplasia pulmonar (pulmão pouco desenvolvido) fatal ao feto. As mulheres em idade fértil devem ser instruídas a usar métodos contraceptivos efetivos durante o tratamento com Ontruzant[®] 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 Ontruzant[®] ou se a paciente engravidar enquanto estiver sendo tratada com Ontruzant[®] ou dentro do período de 7 meses após a última dose de Ontruzant[®], é aconselhável monitoramento cuidadoso por uma equipe multidisciplinar. Se ocorrer gravidez durante o uso ou nos 7 meses seguintes da última dose de Ontruzant[®], por favor, reporte imediatamente para o Serviço de atendimento da Samsung Bioepis BR Pharmaceutical Ltda 0800-0000149. Informações adicionais serão requeridas durante a gravidez exposta ao Ontruzant[®] e no primeiro ano de vida do recém-nascido.

Não se sabe se o trastuzumabe pode afetar a capacidade de reprodução.

Não se sabe se o trastuzumabe é excretado no leite humano. Informe ao médico se estiver amamentando. Você não deve amamentar enquanto estiver em tratamento com Ontruzant[®].

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

Capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Trastuzumabe possui uma pequena influência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Tontura e sonolência podem ocorrer durante o tratamento com trastuzumabe (vide item “Quais os males que este medicamento pode me causar?”). Pacientes que apresentam sintomas relacionados à infusão, vide item “Advertências e Precauções”, 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 o trastuzumabe possa causar *doping*. Em caso de dúvida,

consulte o seu médico.

Principais interações medicamentosas

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

Ontruzant® 440 mg: Este medicamento contém álcool benzílico, que pode ser tóxico, principalmente para recém-nascidos e crianças de até 3 anos

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, o Ontruzant® 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.

Ontruzant® em seu frasco-ampola original é um pó liofilizado que apresenta coloração branca a amarela pálida. A solução de reconstituição é incolor a amarelo pálido. A solução final é límpida a levemente transparente.

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 solução salina para infusão intravenosa antes de ser administrado.

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

Dosagem

Câncer de mama

Uso semanal

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

A dose inicial recomendada de Ontruzant[®] é de 4 mg/kg de peso corpóreo; para as doses seguintes, recomendada-se 2 mg/kg de peso corpóreo, uma vez por semana por infusão intravenosa.

Uso a cada três semanas

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

Câncer gástrico

Uso a cada três semanas

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

Será necessária uma observação contínua durante a infusão de Ontruzant[®] para verificar o aparecimento de febre e calafrios ou outros sintomas associados à infusão. A interrupção da infusão pode ajudar a controlar esses sintomas. A infusão pode ser continuada quando os sintomas diminuírem.

Duração do tratamento

- Os pacientes com câncer de mama metastático ou com câncer gástrico avançado devem ser tratados com Ontruzant[®] até à progressão da doença.
- Os pacientes com câncer de mama inicial devem ser tratados com Ontruzant[®] durante 1 ano ou até à recorrência da doença, o que acontecer primeiro. Não é recomendada a extensão do tratamento além de 1 ano no câncer da mama em estágios precoces.

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 TOMAR ESTE MEDICAMENTO?

Seu médico saberá quando a próxima dose de Ontruzant[®] deverá ser aplicada.

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

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

Assim como os medicamentos antitumorais de modo geral, o trastuzumabe pode causar reações

indesejáveis.

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

Considerando que o trastuzumabe é comumente utilizado com outros agentes de quimioterapia e radioterapia, geralmente é difícil confirmar a relação causal dos eventos adversos para um determinado medicamento/radioterapia.

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

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

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
Infecções e infestações	Nasofaringite	Muito comum
	Infecção	Muito comum
	<i>Influenza</i> (gripe)	Comum
	Faringite	Comum
	Sinusite	Comum
	Rinite	Comum
	Infecção do trato respiratório superior	Comum
	Infecção do trato urinário	Comum
	Sepse neutropênica (infecção associada à diminuição de um dos tipos de glóbulos brancos)	Comum
Distúrbios dos sistema sanguíneo e linfático	Anemia	Muito comum
	Trombocitopenia (redução das plaquetas, que auxiliam na coagulação do sangue)	Muito comum
	Neutropenia febril	Muito comum
	Redução da contagem de células brancas sanguíneas / leucopenia	Muito comum
	Neutropenia (redução de um dos tipos de glóbulos brancos, responsável pela defesa de infecções)	Muito comum

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
Distúrbios do sistema imune	Hipersensibilidade (reações alérgicas)	Comum
	Choque anafilático (reações alérgicas graves, com dificuldade respiratória e queda brusca da pressão arterial)	Rara
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 (distúrbio neurológico periférico)	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) (incapacidade do coração bombear a quantidade correta de sangue para o corpo, podendo gerar acúmulo de líquido no pulmão, abdômen e nos membros)	Comum

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
	Cardiomiopatia (distúrbio do músculo cardíaco)	Comum
	+ ¹ Taquiarritmia supraventricular (distúrbio do ritmo cardíaco que ocasiona no aumento dos batimentos cardíacos)	Comum
	¹ Palpitação	Comum
	Efusão pericárdica (acúmulo anormal de fluidos entre as membranas que envolvem o coração, conhecidas como “pericárdio”)	Incomum
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 excessivo de fluido entre as membranas que envolvem o 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

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
	Estomatite (inflamação da cavidade bucal)	Muito comum
Distúrbios hepatobiliares	Dano hepatocelular (células do fígado)	Comum
	Icterícia (aumento de bilirrubinas que provocam coloração amarelada em pele e mucosas)	Rara
Distúrbios de pele e de tecido subcutâneo	Eritema (coloração avermelhada da pele)	Muito comum
	<i>Rash</i> (erupção cutânea)	Muito comum
	Alopecia (redução parcial ou total de pelos ou cabelos em uma determinada área de pele)	Muito comum
	Síndrome da eritrodisestesia palmoplantar	Muito comum
	Alterações nas unhas	Muito comum
	Acne	Comum
	Dermatite	Comum
	Pele seca	Comum
	Sudorese	Comum
	<i>Rash</i> maculopapular (erupção cutânea em 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

Classe do sistema orgânico	Reação adversa*	Frequência
	Fadiga	Muito comum
	Mal-estar semelhante à gripe	Muito comum
	Reação relacionada à infusão	Muito comum
	Dor	Muito comum
	Febre	Muito comum
	Inchaço de mãos e pés	Muito comum
	Inflamação da mucosa	Muito comum
	Inchaço	Comum
	Indisposição	Comum
Danos, intoxicação e complicações de procedimentos	Toxicidade nas unhas	Muito comum

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

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

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

Imunogenicidade

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

A relevância clínica desses anticorpos é desconhecida. A 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) do trastuzumabe IV.

Informações adicionais sobre reações adversas selecionadas

Reações relacionadas à infusão e hipersensibilidade

As reações relacionadas à infusão, tais como calafrios e/ou febre, dispneia, hipotensão, sibilância, broncoespasmo, taquicardia, redução na saturação de oxigênio e insuficiência respiratória foram observadas em todos os estudos clínicos com trastuzumabe (vide 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 níveis 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 trastuzumabe, em comparação com 36% a 58% no braço comparador (o qual deve incluir outra quimioterapia). Reações graves (nível 3 ou superior) 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 trastuzumabe, em comparação com 6% a 50% no braço comparador (o qual deve incluir uma outra quimioterapia). Reações graves (nível 3 ou superior) 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 (BO22227), os índices de reações relacionadas à infusão estiveram de acordo com o descrito acima e foi de 37,2% no braço tratado com trastuzumabe IV. Reações graves do nível 3 relacionadas à infusão foi de 2,0% no mesmo braço durante o período de tratamento. Não houve reações relacionadas à infusão de nível 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 trastuzumabe + paclitaxel, comparado com 1% - 4% no grupo de pacientes tratados com paclitaxel isolando. Para a monoterapia com trastuzumabe, o índice foi de 6% - 9%. O índice mais elevado de disfunção cardíaca foi observado em pacientes tratados concomitantemente com trastuzumabe + 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 trastuzumabe e docetaxel, comparado com 0% nos pacientes recebendo docetaxel isoladamente. A maioria dos pacientes (79%) que desenvolveram disfunção cardíaca nesses estudos apresentou melhora após receber o tratamento padrão para insuficiência cardíaca.

Câncer de mama inicial (adjuvância)

Nos três estudos clínicos principais na adjuvância com a administração de trastuzumabe em combinação com quimioterapia, a incidência de disfunção cardíaca de nível 3/4 (insuficiência cardíaca congestiva sintomática) foi similar em pacientes que estavam recebendo somente quimioterapia e em pacientes que estavam recebendo trastuzumabe sequencialmente após um taxano (0,3 a 0,4%). O índice foi maior em pacientes que estavam recebendo trastuzumabe concomitantemente a um taxano (2,0%). Em 3 anos, o índice de eventos cardíacos em pacientes recebendo AC → P (doxorrubicina 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 Nível 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 o trastuzumabe foi administrado após a conclusão da quimioterapia adjuvante, insuficiência cardíaca NYHA Classe III-IV foi observada 0,6% dos pacientes no braço que receberam trastuzumabe por um ano após mediana 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 trastuzumabe por 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 trastuzumabe. 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 trastuzumabe.

Na análise conjunta dos estudos NSAPB-B31 e NCCTG N9831, com uma mediana de acompanhamento de 8,1 anos para o grupo AC→PH (doxorubicina mais ciclofosfamida, seguido de paclitaxel mais trastuzumabe), a incidência por paciente de um novo início de função 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 central MO16432, o trastuzumabe 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 trastuzumabe.

No estudo clínico central BO22227, trastuzumabe foi administrado concomitantemente com quimioterapia neoadjuvante incluindo quatro ciclos de epirrubina (dose cumulativa de 300 mg/m²); na mediana de acompanhamento excendendo 70 meses, a incidência de insuficiência cardíaca /

insuficiência cardíaca congestiva foi de 0,3% no braço tratado com trastuzumabe IV.

Câncer gástrico avançado

A maioria das reduções na fração de ejeção do ventrículo esquerdo – quantidade de sangue que sai do ventrículo esquerdo (FEVE) observadas no estudo BO18255 foi assintomática, com exceção de um paciente no braço contendo trastuzumabe, 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 trastuzumabe IV em monoterapia nos pacientes sob 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 trastuzumabe e docetaxel, em comparação com docetaxel isolado. A incidência de neutropenia febril/septicemia neutropênica (diminuição de glóbulos brancos com febre/infecção generalizada com) também foi aumentada em pacientes tratados com trastuzumabe mais docetaxel.

Câncer gástrico avançado

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

Tabela 2 Eventos adversos de nível ≥ 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 nível ≥ 3 NCI-CTCAE versão 3.0) que tenha sido classificada nesta classe de sistema de órgãos foi de 38% no braço FP e 40% no braço FP+H.

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

Toxicidade hepática (relacionado ao fígado) e renal

Câncer de mama

Toxicidade hepática de nível 3 ou 4, segundo os critérios da OMS, foi observada em 12% dos pacientes após a administração de trastuzumabe 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 de nível 3 ou 4, de acordo com os critérios da OMS, foi menos frequentemente observada em pacientes que receberam trastuzumabe IV e paclitaxel do que nos pacientes que receberam paclitaxel isoladamente (7% em comparação a 15%).

Não foi observada nenhuma toxicidade renal de nível 3 ou 4, segundo os critérios da OMS.

Câncer gástrico avançado

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

Diarréia

Câncer de mama

Dos pacientes tratados com trastuzumabe como monoterapia para o tratamento da doença metastática, 27% apresentaram diarreia. Aumento na incidência de diarreia, especialmente de gravidade leve a moderada, também foi observado em pacientes que receberam trastuzumabe em associação com paclitaxel, em comparação com pacientes que receberam paclitaxel isoladamente.

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

Câncer gástrico avançado

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

Infecção

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

Experiência pós-comercialização

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

Tabela 3 Reações adversas relatadas durante a pós-comercialização

Classe de sistema de órgão	Reação Adversa
-----------------------------------	-----------------------

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Redução da protrombina (substância que auxilia a coagulação do sangue)
	Trombocitopenia imune
Distúrbios do sistema imune	Reações anafilactoides (reações que lembram anafilaxia, porém com mecanismo diferente, que podem cursar com inchaços, reações cutâneas, coceira, dificuldade para respirar, dores abdominais e choque)
	Reação anafilática (reação alérgica repentina, que pode cursar com rash cutâneo, sensações de formigamento, coceira, inchaço, sibilos e dificuldade respiratória)
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Síndrome de lise tumoral (destruição de células tumorais e sua liberação no organismo que pode causar aumento de ácido úrico, potássio, fosfato e diminuição de cálcio no sangue)
Distúrbios oculares	Madarose (perda ou queda dos cílios)
Distúrbios do coração	Choque cardiogênico (pressão muito baixa, porque o coração não consegue manter a circulação)
	Taquicardia (aumento da frequência cardíaca)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:	Broncoespasmo (contratura da musculatura dos brônquios, causando estreitamento da luz bronquial e dificuldades para respirar)
	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 tecido cicatricial)
	Hipóxia (concentração reduzida de oxigênio nos tecidos)
	Edema de laringe (inchaço na garganta)
Condições renais e urinárias	Glomerulonefropatia (doença dos glomérulos, unidade funcional dos rins)
	Insuficiência renal (problema nos rins)
Gravidez, pós-natal e distúrbios perinatais	Hipoplasia pulmonar (pulmão subdesenvolvido)
	Hipoplasia renal (rim subdesenvolvido)
	Oligoidrâmnio (líquido amniótico em quantidade diminuída)

Eventos adversos

A Tabela 4 indica os eventos adversos que foram historicamente relatados em pacientes que receberam trastuzumabe. Considerando que não há evidência da relação causal entre trastuzumabe e esses eventos, eles são considerados inesperados para fins de relatórios de segurança de Farmacovigilância.

Tabela 4 Eventos adversos

Classe de sistema de órgão	Evento Adverso
Infecções e Infestações	Meningite
	Bronquite
Distúrbios do sistemas sanguíneo e linfático	Leucemia (câncer no sangue)
Distúrbios do sistema nervoso	Distúrbio cerebrovascular (alteração no cérebro devido a distúrbios vasculares)
	Letargia
	Coma
Distúrbios da orelha e labirinto	Vertigem
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Soluço
	Falta de ar ao realizar esforços
Distúrbios gastrintestinais	Gastrite
	Pancreatite (inflamação do pâncreas)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Dor muscular e dor nos ossos
Distúrbios renais	Disúria (dor ao urinar)
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	Dor nas mamas
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Desconforto torácico

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

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

É muito improvável que você receba uma dose excessiva de Ontruzant[®]. Se isso ocorrer, os principais sintomas correspondem às reações indesejáveis descritas para o medicamento, que serão reconhecidos pelo seu médico, que saberá como tratá-los.

Em caso de uso de uma quantidade elevada deste medicamento, procure imediatamente ajuda médica e leve consigo a embalagem ou bula, se possível. Ligue para 0800 722 6001 se precisar de mais instruções.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.5921.0003
Farm. Resp. Vanessa Fornias - CRF-SP nº 95.035

Registrado por:

SAMSUNG BIOEPIS BR PHARMACEUTICAL LTDA.

Av. Doutor Chucri Zaidan, n.º 1240, Torre Diamond, 13º andar, Sala 1302-A,
São Paulo/SP, Brasil
CNPJ 24.563.776/0001-88

Importado e Comercializado por: **ORGANON**

Organon Farmacêutica Ltda.
Rua Treze de Maio, 815 – Sousas, Campinas/SP
CNPJ 45.987.013/0001-34 - Brasil

Ontruzant® 150 mg

Produzido por:

FAREVA Pau 2, Idron, France
Ou Samsung Biologics Co. Ltd, Incheon, Coreia do Sul

Embalado por: Farmaceutici Formenti S.p.A., Origgio (VA), Itália

Ontruzant® 440 mg

Produzido por: FAREVA Pau 2, Idron, França

Embalado por: Farmaceutici Formenti S.p.A., Origgio (VA), Itália

Central de Atendimento

0800 00 00 149

contate@organon.com

 **ORGANON**

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

SAMSUNG BIOEPIS

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em (17/03/2026).



Histórico de Alterações de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
09/09/2020	3059973/20-3	PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de texto de bula – RDC 60/12	15/02/2018	0118839/18-9	10369 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade	20/05/2019	Submissão Inicial	VP/VPS	150 mg
02/12/2020	4260846/20-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/12/2020	4260846/20-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/12/2020	Bula do profissional de Saúde: 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - DIZERES LEGAIS Bula do paciente: - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	150 mg
29/04/2021	1649015/21-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/04/2021	1649015/21-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/04/2021	Bula do profissional de Saúde: 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - DIZERES LEGAIS Bula do paciente: - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	150 mg
18/06/2021	2364432/21-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/06/2021	2364432/21-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/06/2021	Bula do profissional de Saúde: APRESENTAÇÕES 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - DIZERES LEGAIS Bula do paciente: APRESENTAÇÕES - DIZERES LEGAIS Disponibilização da versão para destinação comercial	VP/VPS	150 mg 440 mg

08/04/2022	1735103/22-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/01/2022	0095498/22-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/02/2022	Bula do profissional de Saúde: 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	440 mg
16/12/2022	5065063/22-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/12/2022	5065063/22-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/12/2022	Bula do profissional de Saúde 9. REAÇÕES ADVERSAS Bula do paciente: 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	150 mg 440 mg
19/05/2023	0509586/23-6	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/04/2022	2450011/22-9	11930 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado	02/01/2023	Bula do profissional de Saúde: - DIZERES LEGAIS Bula do paciente: - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	150 mg 440 mg
13/05/2025	0341972258	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/09/2024	1249847/24-5	11979 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado	11/09/2024	Bula do profissional de Saúde: - DIZERES LEGAIS Bula do paciente: - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	150 mg 440 mg
17/03/2026		10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/03/2026		10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/03/2026	Bula do profissional de Saúde APRESENTAÇÕES 2.RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - DIZERES LEGAIS Bula do paciente: APRESENTAÇÕES 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	150 mg 440 mg