

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ogivri 150 mg pó para concentrado para solução para perfusão
Ogivri 420 mg pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogivri 150 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Um frasco para injetáveis contém 150 mg de trastuzumab, um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado, produzido através de cultura em suspensão de células de mamífero (ovário de Hamster chinês) e purificado por cromatografia de afinidade e troca iónica, incluindo procedimentos específicos de inativação e remoção viral.

Ogivri 420 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Um frasco para injetáveis contém 420 mg de trastuzumab, um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado, produzido através de cultura em suspensão de células de mamíferos (ovário de Hamster chinês) e purificado por afinidade e cromatografia de troca iónica, incluindo procedimentos específicos de remoção e inativação viral.

A solução reconstituída de Ogivri contém 21 mg/ml de trastuzumab.

Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis de 150 mg contém 115,2 mg de sorbitol (E420).
Cada frasco para injetáveis de 420 mg contém 322,6 mg de sorbitol (E420).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado).

Pó liofilizado, branco a amarelo pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Cancro da mama

Cancro da mama metastizado

Ogivri está indicado no tratamento de doentes adultos com cancro da mama metastizado HER2 positivo (CMm):

- como monoterapia, no tratamento de doentes com neoplasia metastizada, previamente submetidos a pelo menos dois regimes quimioterápicos para tratamento da neoplasia. A

quimioterapia prévia deve incluir pelo menos uma antraciclina e um taxano, a não ser que esse tratamento não seja adequado para o doente. Doentes com tumores que expressam recetores hormonais devem ainda não responder à terapêutica hormonal, a não ser que estes tratamentos não sejam adequados para o doente

- em associação com paclitaxel, no tratamento de doentes com neoplasia metastizada, não submetidos previamente a quimioterapia e para os quais as antraciclinas não sejam adequadas
- em associação com docetaxel, no tratamento de doentes com neoplasia metastizada, não submetidos previamente a quimioterapia
- em associação com um inibidor da aromatase, no tratamento de doentes pós-menopáusicas com cancro da mama metastizado com expressão de recetores hormonais, não tratados previamente com trastuzumab.

Cancro da mama em estadios precoces

Ogivri está indicado no tratamento de doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo em estadios precoces (CMp):

- na sequência de cirurgia, quimioterapia (neoadjuvante ou adjuvante) e radioterapia (se aplicável) (ver secção 5.1)
- em associação com paclitaxel ou docetaxel, na sequência de quimioterapia adjuvante com doxorubicina e ciclofosfamida
- em associação com quimioterapia adjuvante constituída por docetaxel e carboplatina.
- em associação com quimioterapia neoadjuvante, seguido de terapêutica adjuvante com Ogivri, no cancro da mama localmente avançado (incluindo inflamatório) ou tumores de diâmetro > 2 cm (ver secções 4.4 e 5.1).

Ogivri só deve ser utilizado em doentes com cancro da mama metastizado ou em estadios precoces, cujos tumores apresentem sobre-expressão do HER2 ou amplificação do gene HER2, determinadas por um método exato e validado (ver secções 4.4 e 5.1).

Cancro gástrico metastizado

Ogivri, em associação com capecitabina ou 5-fluorouracilo, e cisplatina, está indicado no tratamento de doentes adultos com adenocarcinoma metastizado do estômago ou da junção gastroesofágica, HER2 positivo, que não receberam tratamento anterior para a sua doença metastizada.

Ogivri deve ser apenas utilizado em doentes com cancro gástrico metastizado (CGm) cujos tumores apresentem sobre-expressão do HER2, definida como IHQ2+ confirmado com um resultado por SISH ou FISH, ou como um resultado IHQ3+. Devem ser utilizados métodos de análise exatos e validados (ver secções 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

A determinação do HER2 é obrigatória antes do início da terapêutica (ver secções 4.4 e 5.1). O tratamento com trastuzumab deverá apenas ser iniciado por um médico com experiência na administração de quimioterapia citotóxica (ver secção 4.4), e deverá ser administrado apenas por um profissional de saúde.

A formulação intravenosa de Ogivri não se destina a administração subcutânea e deverá apenas ser administrada através de uma perfusão intravenosa.

Se for necessária uma via de administração alternativa, devem ser usados outros medicamentos com trastuzumab que ofereçam essa opção.

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

Posologia

Cancro da mama metastizado

Regime de 3 em 3 semanas

A dose de carga inicial recomendada é de 8 mg/kg de peso corporal. A dose de manutenção recomendada, com intervalos de 3 semanas, é de 6 mg/kg de peso corporal, iniciando-se 3 semanas após a dose de carga.

Regime semanal

A dose de carga inicial recomendada de trastuzumab é de 4 mg/kg de peso corporal. A dose de manutenção semanal recomendada de trastuzumab é de 2 mg/kg de peso corporal, iniciando-se uma semana após a dose de carga.

Administração em associação com paclitaxel ou docetaxel

Nos ensaios principais (H0648g, M77001), o paclitaxel ou o docetaxel foi administrado no dia seguinte à primeira administração de trastuzumab (para obter informações sobre a dose consulte o Resumo das Características do Medicamento (RCM) do paclitaxel ou do docetaxel) e imediatamente após as doses subsequentes de trastuzumab se a dose anterior de trastuzumab tiver sido bem tolerada.

Administração em associação com um inibidor da aromatase

No ensaio principal (BO16216), trastuzumab e anastrozol foram administrados desde o dia 1. Não houve restrições quanto aos tempos relativos de administração de trastuzumab e anastrozol (para obter informações sobre a dose, consulte o RCM do anastrozol ou de outro inibidor da aromatase).

Cancro da mama em estadios precoces

Regime de 3 em 3 semanas e semanal

No regime de 3 em 3 semanas, a dose de carga inicial recomendada de trastuzumab é de 8 mg/kg de peso corporal. A dose de manutenção recomendada de trastuzumab, com intervalos de 3 semanas, é de 6 mg/kg de peso corporal, iniciando-se 3 semanas após a dose de carga.

No regime semanal (dose de carga inicial de 4 mg/kg seguida de 2 mg/kg a cada semana) concomitantemente com paclitaxel, na sequência de quimioterapia com doxorrubicina e ciclofosfamida.

Ver as dosagens da quimioterapia da associação na secção 5.1.

Cancro gástrico metastizado

Regime de 3 em 3 semanas

A dose de carga inicial recomendada é de 8 mg/kg de peso corporal. A dose de manutenção recomendada, com intervalos de 3 semanas, é de 6 mg/kg de peso corporal, iniciando-se 3 semanas após a dose de carga.

Cancro da mama e cancro gástrico

Duração do tratamento

Os doentes com cancro da mama metastizado ou com cancro gástrico metastizado devem ser tratados com trastuzumab até à progressão da doença.

Os doentes com cancro da mama em estadios precoces devem ser tratados com trastuzumab 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 cancro da mama em estadios precoces (ver secção 5.1).

Redução da dose

No decurso dos ensaios clínicos não foram feitas reduções da dose de trastuzumab. Os doentes podem prosseguir a terapêutica durante os períodos de mielossupressão reversível, induzida pela quimioterapia mas devem ser cuidadosamente monitorizados durante esse período, no que se refere às complicações da neutropenia. Consulte o RCM do paclitaxel, docetaxel ou do inibidor da aromatase para obter informações sobre a redução da dose ou atraso na sua administração.

Se a percentagem da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) baixar ≥ 10 pontos a partir do valor inicial, e para um valor inferior a 50 %, o tratamento deverá ser suspenso e dever-se-á efetuar uma nova avaliação da FEVE no prazo de aproximadamente 3 semanas. Se a FEVE não tiver melhorado, ou se tiver diminuído mais, ou se se tiver desenvolvido insuficiência cardíaca congestiva (ICC) sintomática, deve ser fortemente considerada a interrupção de trastuzumab, a menos que os benefícios para o doente ultrapassem os riscos. Todos estes doentes deverão ser referenciados para avaliação e seguimento por um cardiologista.

Omissão de doses

Se o doente tiver falhado uma dose de trastuzumab por uma semana ou menos, então a dose de manutenção habitual (regime semanal: 2 mg/kg; regime de 3 em 3 semanas: 6 mg/kg) deve ser administrada o mais rapidamente possível. Não esperar até ao próximo ciclo planeado. As doses de manutenção subsequentes devem ser administradas 7 dias ou 21 dias mais tarde de acordo com o regime semanal ou de 3 em 3 semanas, respetivamente.

Se o doente tiver falhado uma dose de trastuzumab por mais de uma semana, deverá ser administrada uma dose de recarga de trastuzumab durante aproximadamente 90 minutos (regime semanal: 4 mg/kg; regime de 3 em 3 semanas: 8 mg/kg) o mais rapidamente possível. As doses de manutenção subsequentes de trastuzumab (regime semanal: 2 mg/kg; regime de 3 em 3 semanas: 6 mg/kg, respetivamente) devem ser administradas 7 dias ou 21 dias mais tarde de acordo com o regime semanal ou de 3 em 3 semanas, respetivamente.

Populações especiais

Não foram realizados estudos farmacocinéticos específicos em idosos e em insuficientes renais ou hepáticos. Na análise da farmacocinética populacional, a idade e a insuficiência renal não demonstraram afetar a eliminação do trastuzumab.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de trastuzumab na população pediátrica.

Modo de administração

A dose de carga de trastuzumab deve ser administrada através de perfusão intravenosa durante 90 minutos. Não administrar através de injeção intravenosa ou bólus. A perfusão intravenosa de trastuzumab deve ser administrada por um profissional de saúde com preparação para gerir anafilaxia e deve estar disponível equipamento de emergência. Os doentes devem ser vigiados durante pelo menos seis horas após o início da primeira perfusão e durante duas horas após o início das perfusões subsequentes, relativamente ao aparecimento de sintomas como febre, calafrios ou outros sintomas relacionados com a perfusão (ver secções 4.4 e 4.8). A interrupção ou a diminuição da taxa de perfusão podem ajudar a controlar estes sintomas. A perfusão pode ser retomada quando os sintomas diminuírem.

Se a dose de carga inicial foi bem tolerada, as doses subsequentes podem ser administradas através de perfusão de 30 minutos de duração.

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

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa, proteínas murinas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Dispneia grave em repouso, devido a complicações da neoplasia avançada ou que precisem de terapêutica suplementar com oxigénio.

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 medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

A determinação do HER2 deve ser realizada num laboratório especializado, que assegure uma validação adequada dos procedimentos do teste (ver secção 5.1).

Atualmente não estão disponíveis dados de ensaios clínicos sobre a repetição do tratamento de doentes com exposição anterior ao trastuzumab, em contexto adjuvante.

Disfunção cardíaca

Considerações gerais

Os doentes tratados com trastuzumab estão em maior risco de desenvolver ICC (Classe II–IV da «New York Heart Association» [NYHA]) ou disfunção cardíaca assintomática. Estes acontecimentos foram observados em doentes em monoterapia ou em associação com paclitaxel ou docetaxel, particularmente após quimioterapia com uma antraciclina (doxorrubicina ou epirrubicina). Estes podem ser moderados a graves e têm sido associados a morte (ver secção 4.8). Adicionalmente, deve-se ter precaução no tratamento de doentes com risco cardíaco aumentado, p. ex., hipertensão, doença documentada da artéria coronária, ICC, FEVE inferior a 55 %, idade avançada.

Todos os candidatos a tratamento com trastuzumab, mas especialmente aqueles com exposição prévia a antraciclina e ciclofosfamida (AC), devem ser submetidos a cuidadosa avaliação da função cardíaca antes do início do tratamento, incluindo história clínica e exame físico, eletrocardiograma (ECG), ecocardiograma, e/ou angiografia de radionuclídeos de primeira passagem (MUGA) ou imagiologia por ressonância magnética. A monitorização poderá ajudar a identificar doentes que desenvolvam disfunção cardíaca. A avaliação cardíaca, tal como realizada no início, deverá ser repetida de 3 em 3 meses durante o tratamento e de 6 em 6 meses após a descontinuação do tratamento, até 24 meses desde a última administração de trastuzumab. Deve ser efetuada uma cuidadosa avaliação do risco-benefício antes da tomada de decisão para efetuar um tratamento com trastuzumab.

Com base na análise farmacocinética populacional de todos os dados disponíveis (ver secção 5.2) o trastuzumab pode permanecer em circulação até 7 meses após o fim do tratamento com Ogivri. Os doentes tratados com antraciclina após o fim da terapêutica com trastuzumab podem apresentar um risco aumentado de disfunção cardíaca. Se possível, o médico deve evitar a terapêutica baseada em antraciclina durante 7 meses após o fim do tratamento com trastuzumab. No caso de se utilizarem antraciclina, a função cardíaca do doente deverá ser cuidadosamente monitorizada.

Deverá ser considerada uma avaliação cardiológica formal nos doentes para os quais tenham sido detetadas alterações cardiovasculares, aquando da avaliação inicial. A função cardíaca deverá ser monitorizada em todos os doentes durante o tratamento (p. ex. cada 12 semanas). A monitorização pode ajudar a identificar doentes que desenvolvam disfunção cardíaca. Os doentes que desenvolvam disfunção cardíaca assintomática podem beneficiar com uma monitorização mais frequente (p. ex. cada 6 – 8 semanas). Se os doentes apresentarem uma diminuição progressiva da função ventricular

esquerda, mas permanecerem assintomáticos, o médico deverá considerar a descontinuação da terapêutica no caso de não se observar benefício clínico da terapêutica com trastuzumab.

A segurança da continuação ou recomeço de trastuzumab em doentes que apresentem disfunção cardíaca não foi estudada prospetivamente. Se a percentagem de FEVE baixar ≥ 10 pontos a partir do valor inicial, E para um valor inferior a 50 %, o tratamento deverá ser suspenso e dever-se-á efetuar uma nova avaliação da FEVE no prazo de aproximadamente 3 semanas. Se a FEVE não tiver melhorado, ou se tiver diminuído mais, ou se se tiver desenvolvido ICC sintomática deve ser fortemente considerada a interrupção de trastuzumab, a menos que os benefícios para o doente ultrapassem os riscos. Todos estes doentes deverão ser referenciados para avaliação e seguimento por um cardiologista.

Se se desenvolver insuficiência cardíaca sintomática durante a terapêutica com trastuzumab, esta deverá ser tratada com a medicação habitual para a ICC. A maior parte dos doentes que desenvolveu ICC ou disfunção cardíaca assintomática nos ensaios principais melhorou com tratamento habitual para a ICC, que consiste num inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou antagonista do recetor da angiotensina (ARA) e um beta-bloqueante. A maioria dos doentes com sintomas cardíacos e evidência de benefício clínico com o tratamento com trastuzumab prosseguiu em tratamento sem acontecimentos clínicos cardíacos adicionais.

Cancro da mama metastizado

Não se deve administrar trastuzumab concomitantemente com antraciclina, no âmbito do cancro da mama metastizado.

Os doentes com cancro da mama metastizado que tenham recebido previamente antraciclina também apresentam risco de disfunção cardíaca com o tratamento com trastuzumab, apesar do risco ser menor do que com a utilização concomitante de trastuzumab e antraciclina.

Cancro da mama em estadios precoces

No caso de doentes com cancro da mama em estadios precoces, a avaliação cardíaca, tal como realizada no início, deverá ser repetida cada 3 meses durante o tratamento, e a cada 6 meses depois da descontinuação do mesmo, até 24 meses após a última administração de trastuzumab. Nos doentes que receberam quimioterapia contendo antraciclina, recomenda-se uma monitorização adicional, que deverá ocorrer anualmente até 5 anos depois da última administração de trastuzumab, ou mais longa, caso se observe uma diminuição contínua da FEVE.

Os doentes com história de enfarte do miocárdio, angina de peito que careça de medicação, presença ou história de ICC (NYHA Classe II–IV), FEVE inferior a 55 %, outras cardiomiopatias, arritmia cardíaca que careça de medicação, doença valvular cardíaca clinicamente significativa, hipertensão mal controlada (se hipertensão controlada por medicação habitual, é elegível) e derrame pericárdico com repercussão hemodinâmica foram excluídos dos ensaios principais de cancro da mama em estadios precoces com trastuzumab adjuvante e neoadjuvante e, conseqüentemente, não se pode recomendar o tratamento nestes doentes.

Tratamento adjuvante

Não se deve administrar trastuzumab concomitantemente com antraciclina em contexto de tratamento adjuvante.

Nos doentes com cancro da mama em estadios precoces, foi observado um aumento da incidência de acontecimentos cardíacos sintomáticos e assintomáticos quando trastuzumab foi administrado após quimioterapia contendo antraciclina, em comparação com a administração com um regime de docetaxel e carboplatina sem antraciclina, e foi mais marcado quando trastuzumab foi administrado concomitantemente com taxanos do que quando administrado sequencialmente a taxanos. Independentemente do regime utilizado, a maioria dos acontecimentos cardíacos sintomáticos

ocorreram nos primeiros 18 meses. Num dos 3 estudos principais realizado, com um seguimento mediano de 5,5 anos (BCIRG006), foi observado um aumento contínuo da taxa cumulativa de acontecimentos cardíacos sintomáticos ou de acontecimentos de fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) em doentes aos quais foi administrado trastuzumab concomitantemente com um taxano após tratamento com antraciclina, até 2,37 % em comparação com, aproximadamente, 1 % nos dois braços comparadores (antraciclina mais ciclofosfamida seguido de taxano, e taxano, carboplatina e trastuzumab).

Os fatores de risco para acontecimentos cardíacos identificados em 4 grandes estudos no contexto adjuvante incluíram a idade avançada (superior a 50 anos), baixa FEVE (inferior a 55 %) no início do tratamento, antes de, ou após o início do tratamento com paclitaxel, diminuição na FEVE em 10 – 15 pontos e utilização anterior ou concomitante de medicamentos anti-hipertensores. Nos doentes que receberam tratamento com trastuzumab após a conclusão da quimioterapia adjuvante, o risco de disfunção cardíaca foi associado a uma dose cumulativa maior de antraciclina administradas antes do início de trastuzumab e a um índice de massa corporal (IMC) superior a 25 kg/m².

Tratamento neoadjuvante/adjuvante

Nos doentes com cancro da mama em estadios precoces candidatos para o tratamento neoadjuvante/adjuvante, trastuzumab deve ser administrado concomitantemente com antraciclina apenas em doentes sem tratamento prévio de quimioterapia e apenas com um regime de antraciclina em doses baixas, isto é, doses cumulativas máximas de doxorubicina 180 mg/m² ou epirrubina 360 mg/m².

Se, em contexto neoadjuvante, os doentes foram tratados concomitantemente com um ciclo completo de doses baixas de antraciclina e trastuzumab, não se deve administrar quimioterapia citotóxica adicional após a cirurgia. Noutras situações, a decisão sobre a necessidade de quimioterapia citotóxica adicional é determinada com base em fatores individuais.

Atualmente, a experiência de administração concomitante de trastuzumab com regimes de antraciclina em doses baixas é limitada ao ensaio MO16432.

No ensaio principal MO16432, trastuzumab foi administrado concomitantemente com quimioterapia neoadjuvante contendo três ciclos de doxorubicina (dose cumulativa de 180 mg/m²). A incidência de disfunção cardíaca sintomática foi de 1,7 % no braço de trastuzumab.

A experiência clínica é limitada em doentes com idade superior a 65 anos.

Reações relacionadas com a perfusão (RRPs) e hipersensibilidade

Foram notificadas RRP graves à perfusão de trastuzumab que incluem dispneia, hipotensão, sibilos, hipertensão, broncospasmo, taquiarritmia supraventricular, diminuição da saturação de oxigénio, anafilaxia, dificuldade respiratória, urticária e angioedema (ver secção 4.8). Poderá ser usada uma medicação prévia para reduzir o risco de ocorrência destes acontecimentos. A maioria destes acontecimentos ocorre durante ou nas 2,5 horas seguintes ao início da primeira perfusão. Se ocorrer uma reação à perfusão, esta deve ser interrompida ou deverá diminuir-se a taxa de perfusão, e o doente deve ser monitorizado até desaparecimento de todos os sintomas observados (ver secção 4.2). Estes sintomas podem ser tratados com um analgésico/antipirético como a meperidina ou paracetamol, ou um anti-histamínico como a difenidramina. Na maioria dos doentes os sintomas desapareceram e, subsequentemente, estes receberam mais perfusões de trastuzumab. As reações graves têm sido tratadas com sucesso com terapêutica de suporte, como oxigénio, beta-agonistas e corticosteroides. Em casos raros, estas reações estão associadas a uma evolução clínica com consequência fatal. Os doentes que apresentem dispneia em repouso devido a complicações de neoplasia avançada e comorbilidades podem ter um risco aumentado de reação fatal à perfusão. Consequentemente, estes doentes não devem ser tratados com trastuzumab (ver secção 4.3).

Foi também notificada melhoria inicial seguida de deterioração clínica e reações retardadas com deterioração clínica rápida. Ocorreram mortes nas horas que se seguiram à perfusão e até uma semana após a perfusão. Em situações muito raras, os doentes tiveram o aparecimento de sintomas relacionados com a perfusão e de sintomas pulmonares mais de seis horas após o início da perfusão de trastuzumab. Os doentes devem ser advertidos da possibilidade deste início tardio de sintomas e devem ser instruídos a contactar o médico caso estes ocorram.

Acontecimentos pulmonares

Após a comercialização foram notificados acontecimentos graves pulmonares com a utilização de trastuzumab (ver secção 4.8). Estes acontecimentos foram ocasionalmente fatais. Além disto, foram notificados casos de doença pulmonar intersticial, incluindo infiltrados pulmonares, síndrome de dificuldade respiratória aguda, pneumonia, pneumonite, derrame pleural, dificuldades respiratórias, edema pulmonar agudo e insuficiência respiratória. Os fatores de risco associados à doença pulmonar intersticial incluem tratamento anterior ou concomitante com outros tratamentos antineoplásicos que se sabe estarem associados a esta doença, tais como taxanos, gemcitabina, vinorelbina e radioterapia. Estes acontecimentos podem ocorrer como parte de uma reação à perfusão ou com um início tardio. Os doentes que apresentem dispneia em repouso devido a complicações de neoplasia avançada e comorbilidades podem ter um risco aumentado de ocorrência de acontecimentos pulmonares. Consequentemente, estes doentes não devem ser tratados com trastuzumab (ver secção 4.3). Deve ter-se cuidado em relação à pneumonite, especialmente em doentes que estejam a ser tratados concomitantemente com taxanos.

Excipientes

Conteúdo de Sorbitol Ogivri 150 mg contém 115,2 mg de sorbitol em cada frasco para injetáveis.

Ogivri 420 mg contém 322,6 mg de sorbitol em cada frasco para injetáveis.

Este medicamento não pode ser dado aos doentes com intolerância hereditária à frutose (IHF), a menos que estritamente necessário.

Tem de ser recolhido um histórico detalhado relativamente aos sintomas da IHF para cada doente antes de lhe ser administrado este medicamento.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa. Não foram observadas interações clinicamente significativas entre trastuzumab e os medicamentos concomitantes utilizados em ensaios clínicos.

Efeito do trastuzumab na farmacocinética de outros fármacos antineoplásicos

Os dados de farmacocinética dos estudos BO15935 e M77004 em mulheres com cancro da mama metastizado HER2 positivo sugeriram que a exposição ao paclitaxel e doxorrubicina (e os seus principais metabolitos 6 α -hidroxipaclitaxel, POH, e doxorrubicinol, DOL) não era alterada na presença de trastuzumab (dose de carga de 8 mg/kg ou 4 mg/kg intravenoso, seguida de 6 mg/kg intravenoso de 3 em 3 semanas ou de 2 mg/kg intravenoso semanalmente, respetivamente).

No entanto, o trastuzumab pode elevar a exposição global de um metabolito da doxorrubicina (7-desoxi-13-dihidro-doxorrubicinona, D7D). A bioatividade do D7D e o impacto clínico do aumento deste metabolito não foram claros.

Os dados do estudo JP16003, um estudo de um braço de trastuzumab (dose de carga de 4 mg/kg intravenoso e 2 mg/kg intravenoso semanalmente) e docetaxel (60 mg/m² intravenoso) em mulheres Japonesas com cancro da mama metastizado HER2 positivo sugeriram que a administração concomitante de trastuzumab não tinha efeito na farmacocinética de dose única do docetaxel. O estudo JP19959 foi um subestudo do BO18255 (ToGA), conduzido em doentes Japoneses masculinos e femininos com cancro gástrico avançado, para avaliação da farmacocinética da capecitabina e

cisplatina quando utilizadas com ou sem trastuzumab. Os resultados deste subestudo sugeriram que a exposição aos metabolitos bioativos da capecitabina (p. ex., 5-FU) não era afetada pela utilização concomitante da cisplatina nem pela utilização concomitante da cisplatina mais trastuzumab. No entanto, a própria capecitabina demonstrou concentrações mais elevadas e uma semivida mais longa quando associada ao trastuzumab. Os dados também sugerem que a farmacocinética da cisplatina não foi afetada pela utilização concomitante da capecitabina nem pela utilização concomitante da capecitabina mais trastuzumab.

Os dados de farmacocinética do estudo H4613g/GO01305 em doentes com cancro HER2 positivo, inoperável, metastizado ou localmente avançado demonstraram que o trastuzumab não tinha impacto na farmacocinética da carboplatina.

Efeito de fármacos antineoplásicos na farmacocinética do trastuzumab

Na comparação de concentrações séricas simuladas de trastuzumab após trastuzumab em monoterapia (dose de carga de 4 mg/kg / 2 mg/kg semanalmente, intravenoso) e de concentrações séricas observadas em mulheres Japonesas com cancro da mama metastizado HER2 positivo (estudo JP16003), não foi detetada nenhuma evidência de efeito farmacocinético na farmacocinética do trastuzumab pela administração concomitante de docetaxel.

A comparação dos resultados farmacocinéticos de 2 estudos de fase II (BO15935 e M77004) e de um estudo de fase III (H0648g), nos quais os doentes foram tratados concomitantemente com trastuzumab e paclitaxel, e de dois estudos de fase II nos quais o trastuzumab foi administrado em monoterapia (W016229 e MO16982), em mulheres com cancro da mama metastizado HER2 positivo, indicam que as concentrações séricas de trastuzumab no vale, individuais e médias, variam nos estudos e entre os estudos, mas não houve um efeito claro na farmacocinética do trastuzumab pela administração concomitante do paclitaxel. A comparação dos dados de farmacocinética do trastuzumab do estudo M77004 em que mulheres com cancro da mama metastizado HER2 positivo foram tratadas concomitantemente com trastuzumab, paclitaxel e doxorrubicina com dados de farmacocinética do trastuzumab em estudos em que o trastuzumab foi administrado em monoterapia (H0649g) ou em associação com antraciclinas e ciclofosfamida ou paclitaxel (estudo H0648g) sugeriram não haver efeitos da doxorrubicina e paclitaxel na farmacocinética do trastuzumab.

Os dados de farmacocinética do estudo H4613g/GO01305 demonstraram que a carboplatina não tinha impacto na farmacocinética do trastuzumab.

A administração concomitante de anastrozol não pareceu influenciar a farmacocinética do trastuzumab.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem ser instruídas para utilizarem contraceção eficaz durante o tratamento com trastuzumab e durante, pelo menos, 7 meses após a conclusão do tratamento (ver secção 5.2).

Gravidez

Foram realizados estudos de reprodução no macaco *Cinomolgo*, com doses até 25 vezes superiores à dose de manutenção semanal de 2 mg/kg da formulação intravenosa de trastuzumab no ser humano, que revelaram a inexistência de diminuição da fertilidade ou de dano no feto. Observou-se que o trastuzumab atravessa a placenta durante o período inicial (dias 20–50 da gestação) e tardio (dias 120–150 da gestação) do desenvolvimento fetal. Desconhece-se se trastuzumab pode afetar a capacidade reprodutora. Uma vez que os estudos de reprodução realizados no animal nem sempre permitem prever a resposta humana, deve-se evitar a utilização de trastuzumab durante a gravidez, exceto se o benefício potencial para a mãe superar o potencial risco para o feto.

Após a comercialização, foram notificados casos de compromisso da função e/ou crescimento renal fetal associado a oligodrâmnios, alguns associados a hipoplasia pulmonar fatal do feto, em mulheres grávidas a receber tratamento com trastuzumab. As mulheres que fiquem grávidas devem ser informadas sobre a possibilidade de risco para o feto. Se uma mulher grávida for tratada com trastuzumab ou se uma doente engravidar durante o tratamento com trastuzumab ou nos 7 meses após a última dose de trastuzumab, é recomendável uma vigilância apertada por uma equipa multidisciplinar.

Amamentação

Um estudo realizado em macacos Cinomolgos, com doses 25 vezes superiores à dose de manutenção semanal de 2 mg/kg da formulação intravenosa de trastuzumab no ser humano, entre os dias 120 e 150 da gravidez, demonstrou que o trastuzumab é secretado no leite pós-parto. A exposição ao trastuzumab no útero e a presença de trastuzumab no plasma do macaco bebé não foi associada a nenhum efeito adverso no seu crescimento ou desenvolvimento entre o nascimento e 1 mês de idade. Desconhece-se se o trastuzumab é secretado no leite humano. Uma vez que a IgG1 humana é secretada no leite humano e se desconhece o potencial perigo para o lactente, deve evitar-se a amamentação durante o tratamento com trastuzumab e até 7 meses após a última dose.

Fertilidade

Não existe informação disponível sobre a fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Ogivri tem uma influência ligeira sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8). Podem ocorrer tonturas e sonolência durante o tratamento com Ogivri (ver secção 4.8). Os doentes com sintomas relacionados com a perfusão (ver secção 4.4) devem ser aconselhados a não conduzir nem utilizar máquinas até desaparecimento dos sintomas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Entre as reações adversas mais graves e/ou frequentes notificadas com a utilização de trastuzumab (formulações intravenosa e subcutânea) até à data, encontram-se disfunção cardíaca, reações associadas à perfusão, toxicidade hematológica (em particular neutropenia), infeções e reações adversas pulmonares.

Lista tabelada das reações adversas

Nesta secção foram utilizadas as seguintes categorias de frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muito raros ($< 1/10\ 000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Em cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

A Tabela 1 apresenta as reações adversas que foram notificadas em relação à utilização de trastuzumab por via intravenosa, em monoterapia ou em associação com quimioterapia, nos ensaios clínicos principais e no contexto pós-comercialização.

Todos os termos incluídos são baseados na percentagem mais elevada observada nos ensaios clínicos principais. Adicionalmente, a Tabela 1 inclui os termos notificados no contexto pós-comercialização.

Tabela 1 Efeitos indesejáveis notificados com trastuzumab intravenosos em monoterapia ou em associação com quimioterapia em ensaios clínicos principais (N = 8 386) e na experiência pós-comercialização

| Classes de sistemas de órgãos | Reação adversa | Frequência |
|---|---|-------------------|
| Infeções e infestações | Infeção | Muito frequentes |
| | Nasofaringite | Muito frequentes |
| | Sépsis neutropénica | Frequentes |
| | Cistite | Frequentes |
| | Gripe | Frequentes |
| | Sinusite | Frequentes |
| | Infeção cutânea | Frequentes |
| | Rinite | Frequentes |
| | Infeção das vias respiratórias superiores | Frequentes |
| | Infeção do trato urinário | Frequentes |
| | Faringite | Frequentes |
| Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos) | Progressão de neoplasia maligna | Desconhecido |
| | Progressão neoplásica | Desconhecido |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | Neutropenia febril | Muito frequentes |
| | Anemia | Muito frequentes |
| | Neutropenia | Muito frequentes |
| | Número de leucócitos diminuído/leucopenia | Muito frequentes |
| | Trombocitopenia | Muito frequentes |
| | Hipoprotrombinemia | Desconhecido |
| | Trombocitopenia imune | Desconhecido |
| Doenças do sistema imunitário | Hipersensibilidade | Frequentes |
| | ⁺ Reação anafilática | Raros |
| | ⁺ Choque anafilático | Raros |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | Diminuição do peso / Perda de peso | Muito frequentes |
| | Anorexia | Muito frequentes |
| | Síndrome de lise tumoral | Desconhecido |
| | Hipercaliemia | Desconhecido |
| Perturbações do foro psiquiátrico | Insónia | Muito frequentes |
| | Ansiedade | Frequentes |
| | Depressão | Frequentes |
| Doenças do sistema nervoso | ^l Tremor | Muito frequentes |
| | Tonturas | Muito frequentes |
| | Cefaleia | Muito frequentes |
| | Parestesia | Muito frequentes |
| | Disgeusia | Muito frequentes |
| | Neuropatia periférica | Frequentes |
| | Hipertonía | Frequentes |
| | Sonolência | Frequentes |
| Afeções oculares | Conjuntivite | Muito frequentes |
| | Hipersecreção lacrimal | Muito frequentes |
| | Olho seco | Frequentes |

| Classes de sistemas de órgãos | Reação adversa | Frequência |
|--|--|-------------------|
| | Edema da papila | Desconhecido |
| | Hemorragia na retina | Desconhecido |
| Afeções do ouvido e do labirinto | Surdez | Pouco frequentes |
| Cardiopatias | ¹ Tensão arterial diminuída | Muito frequentes |
| | ¹ Tensão arterial aumentada | Muito frequentes |
| | ¹ Batimento cardíaco irregular | Muito frequentes |
| | ¹ Flutter cardíaco | Muito frequentes |
| | Fração de ejeção diminuída* | Muito frequentes |
| | ⁺ Insuficiência cardíaca (congestiva) | Frequentes |
| | ⁺ ¹ Taquiarritmia supraventricular | Frequentes |
| | Cardiomiopatia | Frequentes |
| | ¹ Palpitações | Frequentes |
| | Derrame pericárdico | Pouco frequentes |
| | Choque cardiogénico | Desconhecido |
| | Ritmo de galope presente | Desconhecido |
| Vasculopatias | Afrontamentos | Muito frequentes |
| | ⁺ ¹ Hipotensão | Frequentes |
| | Vasodilatação | Frequentes |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | ⁺ Dispneia | Muito frequentes |
| | Tosse | Muito frequentes |
| | Epistaxis | Muito frequentes |
| | Rinorreia | Muito frequentes |
| | ⁺ Pneumonia | Frequentes |
| | Asma | Frequentes |
| | Doenças pulmonares | Frequentes |
| | ⁺ Derrame pleural | Frequentes |
| | ⁺ ¹ Sibilos | Pouco frequentes |
| | Pneumonite | Pouco frequentes |
| | ⁺ Fibrose pulmonar | Desconhecido |
| | ⁺ Dificuldade respiratória | Desconhecido |
| | ⁺ Insuficiência respiratória | Desconhecido |
| | ⁺ Infiltrados pulmonares | Desconhecido |
| | ⁺ Edema pulmonar agudo | Desconhecido |
| | ⁺ Síndrome de dificuldade respiratória aguda | Desconhecido |
| | ⁺ Broncospasmo | Desconhecido |
| | ⁺ Hipóxia | Desconhecido |
| | ⁺ Saturação de oxigénio diminuída | Desconhecido |
| | Edema laríngeo | Desconhecido |
| Ortopneia | Desconhecido | |
| Edema pulmonar | Desconhecido | |
| Doença pulmonar intersticial | Desconhecido | |
| Doenças gastrointestinais | Diarreia | Muito frequentes |
| | Vómitos | Muito frequentes |
| | Náuseas | Muito frequentes |
| | ¹ Tumefação labial | Muito frequentes |

| Classes de sistemas de órgãos | Reação adversa | Frequência |
|---|---|-------------------|
| | Dor abdominal | Muito frequentes |
| | Dispepsia | Muito frequentes |
| | Obstipação | Muito frequentes |
| | Estomatite | Muito frequentes |
| | Hemorroidas | Frequentes |
| | Boca seca | Frequentes |
| Afeções hepatobiliares | Lesão hepatocelular | Frequentes |
| | Hepatite | Frequentes |
| | Hipersensibilidade dolorosa do fígado | Frequentes |
| | Icterícia | Raros |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Eritema | Muito frequentes |
| | Erupção cutânea | Muito frequentes |
| | ¹ Edema facial | Muito frequentes |
| | Alopecia | Muito frequentes |
| | Alterações ungueais | Muito frequentes |
| | Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar | Muito frequentes |
| | Acne | Frequentes |
| | Xerose cutânea | Frequentes |
| | Equimose | Frequentes |
| | Hiper-hidroze | Frequentes |
| | Erupção cutânea maculopapulosa | Frequentes |
| | Prurido | Frequentes |
| | Onicoclasia | Frequentes |
| | Dermatite | Frequentes |
| | Urticária | Pouco frequentes |
| | Angioedema | Desconhecido |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | Artralgia | Muito frequentes |
| | ¹ Tensão muscular | Muito frequentes |
| | Mialgia | Muito frequentes |
| | Artrite | Frequentes |
| | Lombalgia | Frequentes |
| | Dor óssea | Frequentes |
| | Espasmos musculares | Frequentes |
| | Dor cervical | Frequentes |
| | Dor nas extremidades | Frequentes |
| Doenças renais e urinárias | Anomalia renal | Frequentes |
| | Glomerulonefrite membranosa | Desconhecido |
| | Glomerulonefropatia | Desconhecido |
| | Insuficiência renal | Desconhecido |
| Situações na gravidez, no puerpério e perinatais | Oligodrâmnios | Desconhecido |
| | Hipoplasia renal | Desconhecido |
| | Hipoplasia pulmonar | Desconhecido |
| Doenças dos órgãos genitais e da mama | Inflamação da mama/mastite | Frequentes |
| | Astenia | Muito frequentes |
| | Dor torácica | Muito frequentes |

| Classes de sistemas de órgãos | Reação adversa | Frequência |
|---|-------------------------------|-------------------|
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Arrepios | Muito frequentes |
| | Fadiga | Muito frequentes |
| | Síndrome gripal | Muito frequentes |
| | Reações associadas à perfusão | Muito frequentes |
| | Dor | Muito frequentes |
| | Pirexia | Muito frequentes |
| | Inflamação da mucosa | Muito frequentes |
| | Edema periférico | Muito frequentes |
| | Mal-estar geral | Frequentes |
| | Edema | Frequentes |
| Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações | Contusão | Frequentes |

⁺ Refere-se a reações adversas que foram notificadas em associação com uma consequência fatal.

¹ Refere-se a reações adversas que são notificadas prevalentemente em associação com reações associadas à perfusão. As percentagens específicas para estes não estão disponíveis.

* Observado com tratamento em associação, no seguimento de antraciclina e em associação com taxanos.

Descrição de reações adversas selecionadas

Disfunção cardíaca

A insuficiência cardíaca congestiva (NYHA Classe II–IV) é uma reação adversa frequente associada à utilização de trastuzumab e tem sido associada a consequência fatal (ver secção 4.4). Foram observados sinais e sintomas de disfunção cardíaca em doentes tratados com trastuzumab, tais como dispneia, ortopneia, aumento da tosse, edema pulmonar, galope de S3 ou fração de ejeção ventricular diminuída (ver secção 4.4).

Em 3 ensaios clínicos principais de trastuzumab adjuvante administrado em associação com quimioterapia, a incidência de disfunção cardíaca de grau 3/4 (especificamente insuficiência cardíaca congestiva sintomática) foi semelhante nos doentes aos quais foi administrado apenas quimioterapia (i.e., que não receberam trastuzumab) e nos doentes aos quais foi administrado trastuzumab sequencialmente após um taxano (0,3 – 0,4 %). A taxa foi mais elevada em doentes aos quais foi administrado trastuzumab concomitantemente com um taxano (2,0 %). No contexto neoadjuvante, a experiência da administração concomitante de trastuzumab e um regime de antraciclina em dose baixa é limitada (ver secção 4.4).

Quando trastuzumab foi administrado após a conclusão de quimioterapia adjuvante, observou-se insuficiência cardíaca Classe III-IV NYHA em 0,6 % dos doentes, no grupo de tratamento de um ano, após um seguimento mediano de 12 meses. No estudo BO16348, após um seguimento mediano de 8 anos, a incidência de insuficiência cardíaca congestiva grave (NYHA Classe III e IV) no grupo de tratamento com 1 ano de trastuzumab foi de 0,8 %, e a taxa de disfunção ventricular esquerda sintomática leve e assintomática foi de 4,6 %.

A reversibilidade da ICC grave (definida como uma sequência de pelo menos dois valores consecutivos da FEVE \geq 50 % após o acontecimento) foi evidente para 71,4 % dos doentes tratados com trastuzumab. A reversibilidade da disfunção ventricular esquerda sintomática leve e assintomática foi demonstrada para 79,5 % dos doentes.

Aproximadamente 17 % dos acontecimentos relacionados com disfunção cardíaca ocorreram após a conclusão de trastuzumab.

Nos ensaios principais de trastuzumab intravenoso em contexto metastizado, a incidência de disfunção cardíaca variou entre 9 % e 12 % quando em associação com paclitaxel, em comparação com 1 % – 4 % com apenas paclitaxel. Em monoterapia, a taxa foi de 6 % – 9 %. A taxa mais elevada de

disfunção cardíaca foi observada em doentes a receber trastuzumab em associação com antraciclina/ciclofosfamida (27 %), e foi significativamente superior do que com apenas antraciclina/ciclofosfamida (7 % – 10 %). Num ensaio subsequente com monitorização prospetiva da função cardíaca, a incidência da ICC sintomática foi de 2,2 % em doentes a receber trastuzumab e docetaxel, comparado com 0 % em doentes a receber apenas docetaxel. A maioria dos doentes (79 %) que desenvolveu disfunção cardíaca nestes ensaios melhorou após receber tratamento padrão para a ICC.

Reações à perfusão, reações do tipo alérgico e hipersensibilidade

Estima-se que aproximadamente 40 % dos doentes que são tratados com trastuzumab irão ter alguma forma de reação associada à perfusão. No entanto, a maioria das reações associadas à perfusão são de intensidade ligeira a moderada (sistema de classificação NCI-CTC) e tendem a ocorrer no início do tratamento, isto é, durante a primeira, segunda e terceira perfusões e com menor frequência nas perfusões subsequentes. As reações incluem arrepios, febre, dispneia, hipotensão, sibilos, broncospasmo, taquicardia, saturação de oxigénio diminuída, dificuldade respiratória, erupção cutânea, náuseas, vómitos e cefaleia (ver secção 4.4). A taxa de todas as classes de reações relacionadas com a perfusão variou entre estudos, dependendo da indicação, da metodologia de recolha de dados e se o trastuzumab foi administrado concomitantemente com quimioterapia ou em monoterapia.

Reações anafiláticas graves que requeiram intervenção adicional imediata ocorrem normalmente, durante a primeira ou segunda perfusão de trastuzumab (ver secção 4.4) e têm sido associadas a consequência fatal.

Foram observadas reações anafilactoides em casos isolados.

Toxicidade hematológica

Ocorreram muito frequentemente neutropenia febril, leucopenia, anemia, trombocitopenia e neutropenia. A frequência da ocorrência de hipoprotrombinemia não é conhecida. O risco de trombocitopenia pode estar ligeiramente aumentado quando trastuzumab é administrado com docetaxel após tratamento com antraciclina.

Acontecimentos pulmonares

Ocorrem reações adversas pulmonares graves em associação com a utilização de trastuzumab, tendo sido associadas a consequência fatal. Estas incluem, mas não são limitadas a, infiltrados pulmonares, síndrome de dificuldade respiratória aguda, pneumonia, pneumonite, derrame pleural, dificuldades respiratórias, edema pulmonar agudo e insuficiência respiratória (ver secção 4.4).

Os detalhes das medidas de minimização de risco consistentes com o Plano de Gestão do Risco Europeu são apresentados em Advertências e precauções especiais de utilização (secção 4.4).

Imunogenicidade

No estudo neoadjuvante-adjuvante de cancro da mama em estádios precoces (BO22227), com um seguimento mediano superior a 70 meses, 10,1% (30/296) dos doentes tratados com trastuzumab intravenoso desenvolveu anticorpos contra o trastuzumab.

Foram detetados anticorpos neutralizantes anti-trastuzumab, após o início do tratamento, em amostras de 2 de 30 doentes no braço de trastuzumab intravenoso.

A relevância clínica destes anticorpos não é conhecida. A presença de anticorpos contra o trastuzumab não teve impacto na farmacocinética, eficácia (determinada pela resposta patológica completa [pCR]), sobrevivência livre de eventos [EFS]) ou segurança determinada pela ocorrência de reações relacionadas com a administração de trastuzumab intravenoso.

Não estão disponíveis dados de imunogenicidade relativos à utilização de trastuzumab no cancro gástrico.

Mudança de tratamento entre a formulação de trastuzumab intravenoso e trastuzumab subcutâneo e vice-versa

No estudo MO22982 foi investigada a mudança entre a formulação de trastuzumab intravenoso e trastuzumab subcutâneo com o objetivo primário de avaliar a preferência dos doentes pela via de administração de trastuzumab intravenosa ou subcutânea. Neste ensaio, foram investigadas duas coortes (um utilizando a formulação subcutânea em frasco para injetáveis e um outro utilizando a formulação subcutânea em sistema de administração) usando um desenho de 2 braços, cruzado, com 488 doentes aleatorizados para uma de duas sequências diferentes de tratamento com trastuzumab de 3 em 3 semanas (intravenoso [Ciclos 1-4]→ subcutâneo [Ciclos 5-8] ou subcutâneo [Ciclos 1-4]→ intravenoso [Ciclos 5-8]). Os doentes não tinham recebido tratamento prévio com trastuzumab intravenoso (20,3%) ou tinham sido pré-expostos ao trastuzumab intravenoso (79,7%). Para a sequência intravenoso→subcutâneo (nas coortes combinadas formulação subcutânea em frasco para injetáveis e formulação subcutânea em sistema de administração) as taxas de acontecimentos adversos (todos os graus) foram descritas como sendo de 53,8% vs. 56,4% antes da mudança de tratamento (Ciclos 1-4) e após a mudança (Ciclos 5-8), respetivamente; para a sequência subcutânea→intravenoso (nas coortes combinadas formulação subcutânea em frasco para injetáveis e formulação subcutânea em sistema de administração) as taxas de acontecimentos adversos (todos os graus) foram descritas como sendo de 65,4% vs. 48,7% pré e pós-mudança, respetivamente.

Antes da mudança de tratamento (Ciclos 1-4) as taxas de acontecimentos adversos graves, acontecimentos adversos de grau 3 e descontinuações de tratamento devido a acontecimentos adversos foram baixas (<5%) e semelhantes às taxas após a mudança (Ciclos 5-8). Não foram notificados acontecimentos adversos de grau 4 ou grau 5.

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 sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Não existe experiência de sobredosagem em ensaios clínicos. Nos ensaios clínicos, não foram administradas isoladamente doses únicas de trastuzumab superiores a 10 mg/kg; uma dose de manutenção de 10 mg/kg de 3 em 3 semanas na sequência de uma dose de carga de 8 mg/kg foi estudada num ensaio clínico em doentes com cancro gástrico metastizado. Doses até este limite (10 mg/kg) foram bem toleradas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agente antineoplásico, anticorpos monoclonais, código ATC: L01XC03

Ogivri é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

O trastuzumab é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante do recetor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). Observa-se sobre-expressão do HER2 em 20 % – 30 % das neoplasias primárias da mama. Estudos das taxas de positividade HER2 no cancro gástrico, utilizando imunohistoquímica (IHQ) e hibridação *in situ* de fluorescência (FISH) ou hibridação *in situ* cromogénica (CISH), demonstraram que existe uma ampla variação da positividade HER2, variando de 6,8 % a 34,0 % para o IHQ e de 7,1 % a 42,6 % para o FISH. Os estudos indicam que os doentes com cancro de mama cujos tumores apresentam sobre-expressão do HER2, têm um tempo de sobrevivência sem doença menor do que os doentes que não apresentam sobre-expressão do HER2. O

domínio extracelular do recetor (ECD, p105) pode libertar-se na corrente sanguínea e pode ser determinado em amostras de soro.

Mecanismo de ação

O trastuzumab liga-se com elevada afinidade e especificidade ao subdomínio IV, uma região justamembranar do domínio extracelular do HER2. A ligação do trastuzumab ao HER2 inibe a sinalização independente de ligando do HER2 e previne a clivagem proteolítica do seu domínio extracelular, um mecanismo de ativação do HER2. Como resultado, em ensaios *in vitro* e em estudos no animal, o trastuzumab demonstrou inibir a proliferação de células tumorais humanas com sobre-expressão do HER2. Adicionalmente, o trastuzumab é um mediador potente da citotoxicidade mediada por anticorpos (ADCC – antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity). *In vitro*, ADCC mediada pelo trastuzumab, tem demonstrado exercer-se preferencialmente nas células neoplásicas com sobre-expressão do HER2, comparativamente com células neoplásicas que não apresentam sobre-expressão do HER2.

Deteção da sobre-expressão do HER2 ou da amplificação do gene HER2

Deteção da sobre-expressão do HER2 ou da amplificação do gene HER2 no cancro da mama

Trastuzumab só deve ser usado no tratamento de doentes cujos tumores apresentem sobre-expressão da proteína HER2 ou amplificação do gene HER2 determinadas por um método exato e validado. A sobre-expressão do HER2 deve ser determinada pela avaliação imunohistoquímica (IHQ) de fragmentos de biópsia tumoral fixada (ver secção 4.4). A amplificação do gene HER2 deve ser determinada em fragmentos de biópsia tumoral fixada, utilizando a hibridação *in situ* de fluorescência (FISH) ou a hibridação *in situ* cromogénica (CISH). Os doentes podem ser recrutados para o tratamento com Ogivri se apresentarem uma sobre-expressão marcada do HER2, com classificação 3+ por IHQ ou apresentarem resultado positivo por FISH ou CISH.

Para garantir resultados precisos e reprodutíveis, a determinação deverá ser efetuada num laboratório especializado, que possa garantir a validação dos procedimentos do teste.

O sistema de classificação recomendado para avaliar o padrão de coloração da IHQ é como indicado na Tabela 2:

Tabela 2 Sistema de classificação recomendado para avaliar o padrão de coloração por IHQ no cancro da mama

| Classificação | Padrão de coloração | Avaliação da sobre-expressão HER2 |
|----------------------|---|--|
| 0 | Não se observa coloração ou observa-se coloração da membrana em < 10 % das células tumorais | Negativo |
| 1+ | Deteta-se uma coloração ligeira/quase impercetível da membrana em > 10 % das células tumorais. Apenas parte da membrana celular se encontra corada. | Negativo |
| 2+ | Deteta-se uma coloração completa, fraca a moderada, da membrana em > 10 % das células tumorais. | Equívoco |
| 3+ | Deteta-se uma coloração completa e forte da membrana em > 10 % das células tumorais. | Positivo |

De um modo geral, o teste FISH considera-se positivo se a razão entre o número de cópias do gene HER2 por célula tumoral e o número de cópias do cromossoma 17 for superior ou igual a 2, ou se existirem mais do que 4 cópias do gene HER2 por célula tumoral, no caso de não ser utilizado cromossoma 17 como controlo.

De um modo geral, o teste CISH considera-se positivo se existirem mais do que 5 cópias do gene HER2 por núcleo, em mais de 50 % das células tumorais.

Para instruções detalhadas sobre o modo de realização e interpretação do teste, consulte o folheto informativo dos testes validados FISH e CISH. Podem também ser aplicáveis as recomendações oficiais para a determinação do HER2.

Para qualquer outro método que possa seja utilizado na determinação da expressão da proteína ou do gene HER2, os testes devem ser efetuados apenas por laboratórios que utilizem métodos validados, de acordo com o estado da arte. Tais métodos devem ser suficientemente precisos e exatos para demonstrar a sobre-expressão do HER2 e devem permitir a distinção entre a sobre-expressão moderada (conformidade com 2+) e a intensa (conformidade com 3+).

Deteção da sobre-expressão do HER2 ou da amplificação do gene HER2 no cancro gástrico
Apenas deve ser utilizado um método preciso e validado para detetar a sobre-expressão do HER2 ou a amplificação do gene HER2. A imunohistoquímica (IHQ) é recomendada como primeiro método de teste e, em casos em que também é necessária a determinação da amplificação do gene HER2, deve ser aplicada uma técnica de hibridação *in situ* por prata (SISH) ou uma técnica de hibridação *in situ* de fluorescência (FISH). No entanto, a tecnologia SISH é recomendada de modo a permitir a avaliação paralela da histologia e a morfologia do tumor. Para garantir a validação dos procedimentos do teste e a obtenção de resultados precisos e reproduzíveis, o teste HER2 deve ser efetuado num laboratório com profissionais treinados. As instruções completas para a realização dos testes e interpretação dos resultados devem ser obtidas através do folheto informativo fornecido com os métodos de teste de HER2 utilizados.

No ensaio ToGA (BO18255), os doentes cujos tumores eram IHQ3+ ou FISH positivos foram definidos como sendo HER2 positivos e, assim, incluídos no ensaio. Com base nos resultados de ensaios clínicos, os efeitos benéficos limitaram-se aos doentes com os níveis mais elevados de sobre-expressão da proteína HER2, definido pela classificação 3+ por IHQ, ou pela classificação 2+ por IHQ e resultado positivo por FISH.

Num estudo de comparação de métodos (estudo D008548) foi observado um elevado grau de concordância (> 95 %) para as técnicas SISH e FISH na deteção da amplificação do gene HER2 em doentes com cancro gástrico. A sobre-expressão do HER2 deve ser detetada utilizando uma avaliação baseada em imunohistoquímica (IHQ) de blocos de tumor fixados; a amplificação do gene HER2 deve ser detetada em blocos de tumor fixados utilizando a hibridação *in situ*, usando quer SISH ou FISH.

O sistema de classificação recomendado para avaliar o padrão de coloração da IHQ é como indicado na Tabela 3:

Tabela 3 Sistema de classificação recomendado para avaliar o padrão de coloração por IHQ no cancro gástrico

| Classificação | Peça operatória – padrão de coloração | Biópsia – padrão de coloração | Avaliação da sobre-expressão HER2 |
|---------------|---|--|-----------------------------------|
| 0 | Sem reatividade ou reatividade da membrana em < 10 % das células tumorais | Sem reatividade ou sem reatividade da membrana em qualquer célula tumoral | Negativo |
| 1+ | Reatividade ligeira/quase impercetível da membrana em ≥ 10 % das células tumorais; as células são reativas apenas em parte da sua membrana | Agregado de células tumorais com reatividade ligeira/quase impercetível da membrana, independentemente da percentagem das células tumorais coradas | Negativo |
| 2+ | Reatividade fraca a moderada da membrana, completa, basolateral ou lateral, em ≥ 10 % das células tumorais | Agregado de células tumorais com reatividade fraca a moderada da membrana, completa, basolateral ou lateral, independentemente da percentagem das células tumorais coradas | Equívoco |
| 3+ | Reatividade forte da membrana, completa, basolateral ou lateral, em ≥ 10 % das células tumorais | Agregado de células tumorais com reatividade forte da membrana, completa, basolateral ou lateral, independentemente da percentagem das células tumorais coradas | Positivo |

De um modo geral, o SISH ou FISH são considerados positivos se a razão entre o número de cópias do gene HER2 por célula tumoral e o número de cópias do cromossoma 17 for superior ou igual a 2.

Eficácia e segurança clínicas

Cancro da mama metastizado

Trastuzumab tem sido utilizado em ensaios clínicos em monoterapia nos doentes com cancro da mama metastizado, cujos tumores apresentam sobre-expressão do HER2 e que apresentaram falência a um ou a mais regimes de quimioterapia no tratamento da doença metastizada (apenas trastuzumab).

Trastuzumab tem sido também utilizado em associação com paclitaxel ou docetaxel no tratamento de doentes não submetidos anteriormente a quimioterapia para a doença metastizada. Os doentes que tinham anteriormente sido tratados com regimes de quimioterapia adjuvante com antraciclina, foram tratados com paclitaxel (175 mg/m² em perfusão durante 3 horas) com ou sem trastuzumab. No ensaio principal do docetaxel (100 mg/m² em perfusão durante 1 hora), com ou sem trastuzumab, 60 % dos doentes tinham sido submetidos a quimioterapia adjuvante com antraciclina. Os doentes foram tratados com trastuzumab até progressão da doença.

Não foi estudada a eficácia de trastuzumab em associação com paclitaxel em doentes que não foram tratados previamente com antraciclina em contexto adjuvante. No entanto, trastuzumab mais docetaxel foi eficaz em doentes que foram ou não tratados previamente com antraciclina em contexto adjuvante.

O método para determinação da sobre-expressão do HER2 utilizado para determinar a elegibilidade dos doentes incluídos nos ensaios clínicos principais de trastuzumab em monoterapia e de trastuzumab mais paclitaxel, implicou a marcação imunohistoquímica para HER2 do material fixado de tumores mamários, utilizando anticorpos monoclonais murinos CB11 e 4D5. Estes tecidos foram fixados em

formalina ou agente fixador de Bouin. Este método de investigação do ensaio clínico, realizado num laboratório central, utilizou uma escala de 0 a 3+. Os doentes classificados com colorações 2+ ou 3+ foram incluídos, enquanto que os que apresentavam colorações 0 ou 1+ foram excluídos. Mais de 70 % dos doentes recrutados apresentavam sobre-expressão 3+. Os dados sugerem que os efeitos benéficos foram maiores nos doentes com níveis superiores de sobre-expressão do HER2 (3+).

O principal método de ensaio utilizado para determinar a positividade HER2, no ensaio principal do docetaxel, com ou sem trastuzumab, foi a imunohistoquímica. Uma minoria de doentes foi submetida a testes de hibridação *in-situ* de fluorescência (FISH). Neste ensaio, 87 % dos doentes recrutados apresentava doença IHQ3+, e 95 % apresentava doença IHQ3+ e/ou FISH-positiva.

Posologia semanal no cancro da mama metastizado

Os resultados de eficácia provenientes dos estudos de monoterapia e terapêutica combinada estão resumidos na Tabela 4:

Tabela 4 Resultados de eficácia provenientes dos estudos de monoterapia e terapêutica combinada

| Parâmetro | Monoterapia | Terapêutica combinada | | | |
|--|-------------------------------------|--|-----------------------------------|---|----------------------------------|
| | Trastuzumab ¹ N = 172 | Trastuzumab mais paclitaxel ² N = 68 | Paclitaxel ² N = 77 | Trastuzumab mais docetaxel ³ N = 92 | Docetaxel ³ N = 94 |
| Taxa de resposta (IC 95 %) | 18 % (13–25) | 49 % (36–61) | 17 % (9–27) | 61 % (50–71) | 34 % (25–45) |
| Duração mediana da resposta (meses) (IC 95 %) | 9,1 (5,6–10,3) | 8,3 (7,3–8,8) | 4,6 (3,7–7,4) | 11,7 (9,3–15,0) | 5,7 (4,6–7,6) |
| TTP mediana (meses) (IC 95 %) | 3,2 (2,6–3,5) | 7,1 (6,2–12,0) | 3,0 (2,0–4,4) | 11,7 (9,2–13,5) | 6,1 (5,4–7,2) |
| Sobrevivência mediana (meses) (IC 95 %) | 16,4 (12,3 – ne) | 24,8 (18,6–33,7) | 17,9 (11,2–23,8) | 31,2 (27,3–40,8) | 22,74 (19,1–30,8) |

TTP = «time to progression» (tempo decorrido até progressão da doença); «ne» indica que não pode ser estimado ou que não foi ainda obtido.

¹ Estudo H0649g: subgrupo de doentes IHQ3+

² Estudo H0648g: subgrupo de doentes IHQ3+

³ Estudo M77001: Análise global (intent-to-treat), resultados a 24 meses

Tratamento com Trastuzumab e anastrozol em associação

Trastuzumab foi estudado em associação com anastrozol no tratamento de primeira linha de doentes pós-menopáusicas com cancro da mama metastizado HER2 positivo, com expressão de recetores hormonais (i.e., recetores do estrogénio (RE) e/ou recetores da progesterona (RP)). No grupo do trastuzumab com anastrozol, a sobrevivência livre de progressão duplicou, quando comparada com o anastrozol (4,8 meses *versus* 2,4 meses). Relativamente aos outros parâmetros, com a associação obtiveram: resposta global (16,5 % *versus* 6,7 %); taxa de benefício clínico (42,7 % *versus* 27,9 %); tempo até progressão (4,8 meses *versus* 2,4 meses). No que diz respeito ao tempo até resposta e duração da resposta, não foram registadas diferenças entre os grupos. Nos doentes do grupo da associação, a sobrevivência global mediana foi aumentada em 4,6 meses. A diferença não foi estatisticamente significativa; no entanto, mais de metade dos doentes do grupo de anastrozol (em monoterapia), mudaram para um regime contendo trastuzumab, após progressão da doença.

Posologia de 3 em 3 semanas no cancro da mama metastizado

Os resultados de eficácia provenientes dos estudos não comparativos de monoterapia e terapêutica combinada estão resumidos na Tabela 5:

Tabela 5 Resultados de eficácia provenientes dos estudos não comparativos de monoterapia e terapêutica combinada

| Parâmetro | Monoterapia | Terapêutica combinada | | |
|---|-------------------------------------|------------------------------------|---|---|
| | Trastuzumab ¹ N = 105 | Trastuzumab ² N = 72 | Trastuzumab mais paclitaxel ³ N = 32 | Trastuzumab mais docetaxel ⁴ N = 110 |
| Taxa de resposta (IC 95 %) | 24 % (15–35) | 27 % (14–43) | 59 % (41–76) | 73 % (63–81) |
| Duração mediana da resposta (meses) (intervalo) | 10,1 (2,8–35,6) | 7,9 (2,1–18,8) | 10,5 (1,8–21) | 13,4 (2,1–55,1) |
| TTP mediana (meses) (IC 95 %) | 3,4 (2,8–4,1) | 7,7 (4,2–8,3) | 12,2 (6,2 – ne) | 13,6 (11–16) |
| Sobrevivência mediana (meses) (IC 95 %) | ne | ne | ne | 47,3 (32 – ne) |

TTP = «time to progression» (tempo decorrido até progressão da doença); «ne» = indica que não pode ser estimado ou que não foi ainda obtido.

¹ Estudo WO16229: dose de carga de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg no regime de 3 em 3 semanas

² Estudo MO16982: dose de carga de 6 mg/kg semanal × 3; seguida de 6 mg/kg no regime de 3 em 3 semanas

³ Estudo BO15935

⁴ Estudo MO16419

Locais de progressão

A frequência de progressão hepática foi significativamente reduzida em doentes tratados com a associação trastuzumab e paclitaxel, em comparação com paclitaxel em monoterapia (21,8 % *versus* 45,7 %; $p = 0,004$). Mais doentes tratados com trastuzumab e paclitaxel tiveram progressão no sistema nervoso central, do que os tratados com paclitaxel em monoterapia (12,6 % *versus* 6,5 %; $p = 0,377$).

Cancro da mama em estadios precoces (contexto adjuvante)

O cancro da mama em estadios precoces é definido como um carcinoma da mama primário invasivo, não metastizado.

No contexto de tratamento adjuvante, o trastuzumab foi investigado em 4 ensaios de grande dimensão, multicêntricos e aleatorizados.

- O estudo BO16348 foi desenhado para comparar um e dois anos de tratamento com trastuzumab administrado de 3 em 3 semanas *versus* observação em doentes com cancro da mama HER2 positivo em estadios precoces, na sequência de cirurgia, quimioterapia estabelecida e radioterapia (se aplicável). Além disso, foi feita a comparação do tratamento de trastuzumab de dois anos *versus* tratamento com trastuzumab de 1 ano. Aos doentes recrutados para receberem trastuzumab foi-lhes administrado uma dose de carga inicial de 8 mg/kg, seguido de 6 mg/kg de 3 em 3 semanas durante um ou dois anos.
- Os estudos NSABP B- 31 e NCCTG N9831, que abrangem a análise conjunta, foram desenhados para investigar a utilidade clínica da associação do tratamento com trastuzumab e paclitaxel, no seguimento de quimioterapia com AC; adicionalmente, o estudo NCCTG N9831 também investigou a adição sequencial de trastuzumab a quimioterapia com AC→P, após cirurgia em doentes com cancro da mama HER2 positivo em estadios precoces.
- O estudo BCIRG 006 foi desenhado para investigar a associação do tratamento com trastuzumab e docetaxel no seguimento de quimioterapia com AC, ou a associação com docetaxel e

carboplatina, após cirurgia em doentes com cancro da mama HER2 positivo em estadios precoces.

No ensaio HERA, o cancro da mama em estadios precoces foi limitado a adenocarcinoma da mama primário operável, invasivo, com gânglios axilares positivos ou gânglios axilares negativos se os tumores tivessem pelo menos 1 cm de diâmetro.

Na análise conjunta dos estudos NSABP B-31 e NCCTG N9831, o cancro da mama em estadios precoces foi limitado a mulheres com cancro da mama operável em risco elevado, definido como HER2 positivo e gânglios linfáticos axilares positivos, ou como HER2 positivo e gânglios linfáticos negativos com características de risco elevado (dimensão do tumor > 1 cm e RE negativos ou dimensão do tumor > 2 cm independentemente da classificação hormonal).

No estudo BCIRG 006, o cancro da mama em estadios precoces HER2 positivo foi definido como gânglios linfáticos positivos, ou doentes com gânglios negativos em risco elevado sem envolvimento de gânglios linfáticos (pN0) e, pelo menos, um dos seguintes fatores: dimensão do tumor superior a 2 cm, recetores de estrogénio ou recetores de progesterona negativos, grau histológico e/ou nuclear 2–3 ou idade < 35 anos).

Os resultados de eficácia do ensaio BO16348, após um seguimento mediano de 12 meses* e de 8 anos**, encontram-se resumidos na Tabela 6:

Tabela 6 Resultados de eficácia do estudo BO16348

| Parâmetro | Seguimento mediano 12 meses* | | Seguimento mediano 8 anos** | |
|---|---------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| | Observação N = 1 693 | Trastuzumab 1 Ano N = 1 693 | Observação N = 1 697*** | Trastuzumab 1 Ano N = 1 702*** |
| Sobrevivência livre de doença | | | | |
| – Nº doentes com acontecimento | 219 (12,9 %) | 127 (7,5 %) | 570 (33,6 %) | 471 (27,7 %) |
| – Nº doentes sem acontecimento | 1 474 (87,1 %) | 1 566 (92,5 %) | 1 127 (66,4 %) | 1 231 (72,3 %) |
| Valor de P <i>versus</i> Observação | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Probabilidade de risco <i>versus</i> Observação | 0,54 | | 0,76 | |
| Sobrevivência livre de recorrência | | | | |
| – Nº doentes com acontecimento | 208 (12,3 %) | 113 (6,7 %) | 506 (29,8 %) | 399 (23,4 %) |
| – Nº doentes sem acontecimento | 1 485 (87,7 %) | 1 580 (93,3 %) | 1 191 (70,2 %) | 1 303 (76,6 %) |
| Valor de P <i>versus</i> Observação | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Probabilidade de risco <i>versus</i> Observação | 0,51 | | 0,73 | |
| Sobrevivência livre de metastização à distância | | | | |
| – Nº doentes com acontecimento | 184 (10,9 %) | 99 (5,8 %) | 488 (28,8 %) | 399 (23,4 %) |
| – Nº doentes sem acontecimento | 1 508 (89,1 %) | 1 594 (94,6 %) | 1 209 (71,2 %) | 1 303 (76,6 %) |
| Valor de P <i>versus</i> Observação | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Probabilidade de risco <i>versus</i> Observação | 0,50 | | 0,76 | |
| Sobrevivência global (morte) | | | | |
| – Nº doentes com acontecimento | 40 (2,4 %) | 31 (1,8 %) | 350 (20,6 %) | 278 (16,3 %) |
| – Nº doentes sem acontecimento | 1 653 (97,6 %) | 1 662 (98,2 %) | 1 347 (79,4 %) | 1 424 (83,7 %) |
| Valor de P <i>versus</i> Observação | 0,24 | | 0,0005 | |
| Probabilidade de risco <i>versus</i> Observação | 0,75 | | 0,76 | |

- * Objetivo coprimário de 1 ano de sobrevivência livre de doença *versus* observação atingiu o limite estatístico pré-definido
- ** Análise final (incluindo o tratamento com trastuzumab (crossover) de 52 % dos doentes do grupo de observação)
- *** Existe uma discrepância no tamanho geral da amostra devido a um pequeno número de doentes ter sido aleatorizado após a data de corte, para a análise do seguimento mediano de 12 meses

Os resultados de eficácia da análise de eficácia interina ultrapassaram o limite estatístico pré-definido no protocolo na comparação de 1 ano de trastuzumab *versus* observação. Após um seguimento mediano de 12 meses, a probabilidade de risco (HR) para a sobrevivência livre de doença foi de 0,54 (95 % IC 0,44; 0,67), que se traduz num benefício absoluto, em termos de taxa de sobrevivência livre de doença a 2 anos, de 7,6 pontos percentuais (85,8 % *versus* 78,2 %) a favor do grupo com trastuzumab.

Foi realizada uma análise final após o seguimento mediano de 8 anos, que demonstrou que 1 ano de terapêutica com trastuzumab está associado a uma redução do risco de 24 % quando comparado com a observação apenas (HR = 0,76, 95 % IC 0,67; 0,86). Isto traduz-se num benefício absoluto em termos de taxa de sobrevivência livre de doença a 8 anos de 6,4 pontos percentuais a favor de 1 ano de terapêutica com trastuzumab.

Nesta análise final, a extensão da terapêutica com trastuzumab para uma duração de dois anos não demonstrou um benefício adicional em relação à terapêutica de 1 ano [probabilidade de risco para a sobrevivência livre de doença na população de intenção de tratar de 2 anos *versus* 1 ano = 0,99 (95 % IC: 0,87; 1,13), valor de P = 0,90 e probabilidade de risco para a sobrevivência global = 0,98 (0,83; 1,15), valor de P = 0,78]. A taxa da disfunção cardíaca assintomática sofreu um aumento no grupo da terapêutica de dois anos (8,1 % *versus* 4,6 % no grupo da terapêutica de um ano). Um maior número de doentes experimentou pelo menos um acontecimento adverso de grau 3 ou 4 no grupo da terapêutica de dois anos (20,4 %) quando comparado com o grupo da terapêutica de um ano (16,3 %).

Nos estudos NSABP B-31 e NCCTG N9831, trastuzumab foi administrado em associação com paclitaxel, no seguimento de quimioterapia com AC.

A doxorubicina e a ciclofosfamida foram administradas concomitantemente do seguinte modo:

- injeção intravenosa de doxorubicina, 60 mg/m², administrada a cada 3 semanas durante 4 ciclos.
- ciclofosfamida intravenosa, 600 mg/m² durante 30 minutos, administrada a cada 3 semanas durante 4 ciclos.

O paclitaxel, em associação com trastuzumab, foi administrado do seguinte modo:

- paclitaxel intravenoso – 80 mg/m² como perfusão intravenosa contínua, administrado semanalmente durante 12 semanas.

ou

- paclitaxel intravenoso – 175 mg/m² como perfusão intravenosa contínua, administrado a cada 3 semanas durante 4 ciclos (dia 1 de cada ciclo).

Os resultados de eficácia da análise conjunta dos ensaios NSABP B-31 e NCCTG N9831 aquando da análise definitiva da sobrevivência livre de doença* encontram-se resumidos na Tabela 7. A duração mediana do seguimento foi de 1,8 anos para os doentes no braço AC→P e 2,0 anos para os doentes no braço AC→PH.

Tabela 7 Sumário dos resultados de eficácia da análise conjunta dos ensaios NSABP B-31 e NCCTG N9831 quando da análise definitiva da sobrevivência livre de doença*:

| Parâmetro | AC→P (n = 1 679) | AC→PH (n = 1 672) | Probabilidade de risco vs. AC→P (IC 95 %) valor de p |
|---|---------------------|----------------------|---|
| Sobrevivência livre de doença Nº doentes com acontecimento (%) | 261 (15,5) | 133 (8,0) | 0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001 |
| Recorrência à distância Nº doentes com acontecimento | 193 (11,5) | 96 (5,7) | 0,47 (0,37, 0,60) p < 0,0001 |
| Morte (acontecimento sobrevivência global) Nº doentes com acontecimento | 92 (5,5) | 62 (3,7) | 0,67 (0,48, 0,92) p = 0,014** |

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

* Duração mediana de seguimento de 1,8 anos para os doentes no braço AC→P e de 2,0 anos para os doentes no braço AC→PH

** Valor de p para a sobrevivência global não atingiu o limite estatístico pré-definido para a comparação de AC→PH vs. AC→P

Para o objetivo principal, sobrevivência livre de doença, a adição de trastuzumab a quimioterapia com paclitaxel originou uma redução de 52 % no risco de recorrência da doença. A probabilidade de risco traduz-se num benefício absoluto, em termos de taxa de sobrevivência livre de doença a 3 anos, de 11,8 pontos percentuais (87,2 % *versus* 75,4 %), a favor do braço AC→PH (trastuzumab).

No momento da atualização de segurança após um seguimento mediano de 3,5 – 3,8 anos, uma análise da sobrevivência livre de doença reconfirma a magnitude do benefício demonstrado na análise definitiva da sobrevivência livre de doença. Apesar do crossover para trastuzumab no braço controlo, a adição de trastuzumab a quimioterapia com paclitaxel resultou numa diminuição de 52 % do risco de recorrência de doença. A adição de trastuzumab a quimioterapia com paclitaxel também resultou numa diminuição de 37 % do risco de morte.

A análise final pré-definida da sobrevivência global da análise conjunta dos ensaios NSABP B-31 e NCCTG N9831 foi realizada quando ocorreram 707 mortes (seguimento mediano de 8,3 anos no grupo AC→PH). O tratamento com AC→PH resultou na melhoria estatisticamente significativa da sobrevivência global comparativamente a AC→P (HR estratificado = 0,64; IC 95 % [0,55, 0,74]; valor de p log-rank < 0,0001). Aos 8 anos, a taxa de sobrevivência foi estimada em 86,9 % para o braço AC→PH e em 79,4 % no braço AC→P, um benefício absoluto de 7,4 % (IC 95 % 4,9 %, 10,0 %).

Os resultados finais de sobrevivência global da análise conjunta dos ensaios NSABP B-31 e NCCTG N9831 estão resumidos na Tabela 8 abaixo:

Tabela 8 Análise final da sobrevivência global da análise conjunta dos ensaios NSABP B-31 e NCCTG N9831

| Parâmetro | AC→P (N = 2 032) | AC→PH (N = 2 031) | Valor de p <i>versus</i> AC→P | Probabilidade <i>de risco versus</i> AC→P (IC 95 %) |
|--|--------------------------------|---------------------------------|---|---|
| Morte (acontecimento sobrevivência global) Nº doentes com acontecimento (%) | 418 (20,6 %) | 289 (14,2 %) | < 0,0001 | 0,64 (0,55, 0,74) |

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

Foi também realizada a análise da sobrevivência livre de doença na análise final da sobrevivência global da análise conjunta dos ensaios NSABP B-31 e NCCTG N9831. Os resultados atualizados da análise da sobrevivência livre de doença (HR estratificado = 0,61; IC 95 % [0,54, 0,69]) demonstraram um benefício da sobrevivência livre de doença semelhante ao da análise primária definitiva, apesar do crossover para trastuzumab de 24,8 % dos doentes do braço AC→P. Aos 8 anos, a taxa de sobrevivência livre de doença foi estimada em 77,2 % (IC 95 %: 75,4, 79,1) para o braço AC→PH, um benefício absoluto de 11,8 % comparativamente ao braço AC→P.

No estudo BCIRG 006, o trastuzumab foi administrado em combinação com docetaxel no seguimento de quimioterapia com AC (AC→DH), ou em combinação com docetaxel e carboplatina (DCarbH).

O docetaxel foi administrado do seguinte modo:

- docetaxel intravenoso – 100 mg/m² como perfusão intravenosa durante 1 hora, administrada de 3 em 3 semanas durante 4 ciclos (dia 2 do primeiro ciclo de docetaxel, e depois dia 1 de cada ciclo subsequente).

ou

- docetaxel intravenoso – 75 mg/m² como perfusão intravenosa durante 1 hora, administrada de 3 em 3 semanas durante 6 ciclos (dia 2 do ciclo 1, e depois dia 1 de cada ciclo).

que foi seguido por:

- carboplatina – com um objetivo de AUC = 6 mg/ml/min, administrada por perfusão intravenosa, durante 30 – 60 minutos, repetida a cada 3 semanas durante um total de 6 ciclos.

Trastuzumab foi administrado semanalmente com quimioterapia, e depois de 3 em 3 semanas durante um total de 52 semanas.

Os resultados de eficácia do BCIRG 006 estão resumidos nas Tabelas 9 e 10. A duração mediana do seguimento foi de 2,9 anos para o braço AC→D e 3,0 anos para cada um dos braços AC→DH e DCarbH.

Tabela 9 Síntese da análise de eficácia BCIRG 006 AC→D versus AC→DH

| Parâmetro | AC→D (n = 1 073) | AC→DH (n = 1 074) valor de p | Probabilidade de risco vs. AC→D (IC 95 %) |
|---|-----------------------------|---|--|
| Sobrevivência livre de doença Nº doentes com acontecimento | 195 | 134 | 0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001 |
| Recorrência à distância Nº doentes com acontecimento | 144 | 95 | 0,59 (0,46, 0,77) p < 0,0001 |
| Morte (acontecimento sobrevivência global) Nº doentes com acontecimento | 80 | 49 | 0,58 (0,40, 0,83) p = 0,0024 |

AC→D = doxorubicina mais ciclofosfamida, seguido de docetaxel; AC→DH = doxorubicina mais ciclofosfamida, seguido de docetaxel mais trastuzumab; IC = intervalo de confiança

Tabela 10 Síntese da análise de eficácia BCIRG 006 AC→D versus DCarbH

| Parâmetro | AC→D (n = 1 073) | DCarbH (n = 1 074) | Probabilidade de risco vs. AC→D (IC 95 %) valor de p |
|---|-----------------------------|-------------------------------|---|
| Sobrevivência livre de doença Nº doentes com acontecimento | 195 | 145 | 0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003 |
| Recorrência à distância Nº doentes com acontecimento | 144 | 103 | 0,65 (0,50, 0,84) p = 0,0008 |
| Morte (acontecimento sobrevivência global) Nº doentes com acontecimento | 80 | 56 | 0,66 (0,47, 0,93) p = 0,0182 |

AC→D = doxorubicina mais ciclofosfamida, seguido de docetaxel; DCarbH = docetaxel, carboplatina e trastuzumab; IC = intervalo de confiança

No estudo BCIRG 006, para o objetivo principal, sobrevivência livre de doença, a probabilidade de risco traduz-se num benefício absoluto, em termos de taxa de sobrevivência livre de doença a 3 anos, estimado em 5,8 pontos percentuais (86,7 % versus 80,9 %) a favor do braço AC→DH (trastuzumab) e 4,6 pontos percentuais (85,5 % versus 80,9 %) a favor do braço DCarbH (trastuzumab), em comparação com AC→D.

No estudo BCIRG 006, 213/1075 doentes no braço DCarbH (TCH), 221/1074 doentes no braço AC→DH (AC→TH), e 217/1073 no braço AC→D (AC→T) apresentavam um Índice de Desempenho de Karnofsky (performance status) ≤ 90 (quer 80 ou 90). Não se identificou benefício de sobrevivência livre de doença neste subgrupo de doentes (probabilidade de risco = 1,16; 95 % IC [0,73; 1,83] para DCarbH (TCH) versus AC→D (AC→T); probabilidade de risco 0,97; 95 % IC [0,60; 1,55] para AC→DH (AC→TH) versus AC→D).

Adicionalmente foi realizada uma análise exploratória *post-hoc* dos conjuntos de dados da análise conjunta dos estudos clínicos NSABP B-31/NCCTG N9831 e BCIRG006, combinando os

acontecimentos sobrevivência livre de doença (DFS) e os acontecimentos cardíacos sintomáticos, resumida na Tabela 11:

Tabela 11 Resultados da análise exploratória *post-hoc* da análise conjunta dos estudos clínicos NSABP B-31/NCCTG N9831* e BCIRG006, combinando os acontecimentos sobrevivência livre de doença e os acontecimentos cardíacos sintomáticos

| | AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 e NCCTG N9831)* | AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006) | DCarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006) |
|---|--|---|--|
| Análise primária de eficácia Probabilidade de risco de DFS (IC 95 %) valor de p | 0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001 | 0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001 | 0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003 |
| Análise de eficácia no seguimento a longo prazo** Probabilidade de risco de DFS (IC 95 %) valor de p | 0,61 (0,54, 0,69) p < 0,0001 | 0,72 (0,61, 0,85) p < 0,0001 | 0,77 (0,65, 0,90) p = 0,0011 |
| Análise exploratória <i>post-hoc</i> com DFS e acontecimentos cardíacos sintomáticos Seguimento a longo-prazo** Probabilidade de risco (IC 95 %) | 0,67 (0,60, 0,75) | 0,77 (0,66, 0,90) | 0,77 (0,66, 0,90) |

A: doxorrubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; D: docetaxel; Carb: carboplatina; H: trastuzumab

IC = intervalo de confiança

* Quando da análise definitiva da sobrevivência livre de doença. A duração mediana do seguimento foi de 1,8 anos no

braço AC→P e de 2,0 anos no braço AC→PH

** A duração mediana de seguimento a longo prazo para a Análise Conjunta dos estudos clínicos foi de 8,3 anos (intervalo: 0,1 a 12,1) para o braço AC→PH e 7,9 anos (intervalo: 0,0 a 12,2) para o braço AC→P; A duração mediana de seguimento a longo prazo para o estudo BCIRG 006 foi de 10,3 anos para o braço AC→D (intervalo: 0,0 a 12,6) e braço DCarbH (intervalo: 0,0 a 13,1) e foi de 10,4 anos (intervalo: 0,0 a 12,7) no braço AC→DH.

Cancro da mama em estadios precoces (contexto neoadjuvante/adjuvante)

Até ao momento, não estão disponíveis resultados que comparem a eficácia de trastuzumab administrado com quimioterapia em contexto adjuvante com a obtida em contexto neoadjuvante/adjuvante.

Em contexto de tratamento neoadjuvante/adjuvante, o estudo MO16432, um ensaio multicêntrico aleatorizado, foi desenhado para investigar a eficácia clínica da administração concomitante de trastuzumab com quimioterapia neoadjuvante incluindo uma antraciclina e um taxano, seguido de trastuzumab adjuvante, até 1 ano de duração total de tratamento. Foram recrutados doentes com cancro da mama localmente avançado recém-diagnosticados (estadio III) ou com cancro da mama em estadios precoces inflamatório. Os doentes com tumores HER2+ foram aleatorizados para receber quimioterapia neoadjuvante concomitantemente com trastuzumab neoadjuvante/adjuvante, ou apenas quimioterapia neoadjuvante.

No estudo MO16432, trastuzumab (8 mg/kg dose de carga, seguido de 6 mg/kg de manutenção, cada 3 semanas) foi administrado concomitantemente com 10 ciclos de quimioterapia neoadjuvante do seguinte modo:

- Doxorrubicina 60 mg/m² e paclitaxel 150 mg/m², administrado de 3 em 3 semanas durante 3 ciclos

seguido de

- Paclitaxel 175 mg/m² administrado de 3 em 3 semanas durante 4 ciclos,

seguido de

- CMF no dia 1 e 8, a cada 4 semanas durante 3 ciclos

seguido após a cirurgia de

- ciclos adicionais de trastuzumab adjuvante (para completar 1 ano de tratamento)

A Tabela 12 resume os resultados de eficácia do estudo MO16432. No grupo trastuzumab a duração do seguimento mediano foi de 3,8 anos.

Tabela 12 Resultados de eficácia do estudo MO16432

| Parâmetro | Quimioterapia + Trastuzumab (n = 115) | Apenas quimioterapia (n = 116) | |
|---|---|--------------------------------------|--|
| Sobrevivência livre de acontecimento | | | Probabilidade de risco (IC 95 %) |
| Nº doentes com acontecimento | 46 | 59 | 0,65 (0,44, 0,96) p = 0,0275 |
| Total resposta patológica completa* (IC 95 %) | 40 % (31,0; 49,6) | 20,7 % (13,7; 29,2) | p = 0,0014 |
| Sobrevivência global | | | Probabilidade de risco (IC 95 %) |
| Nº doentes com acontecimento | 22 | 33 | 0,59 (0,35; 1,02) p = 0,0555 |

* definido como qualquer ausência de cancro invasivo tanto na mama como nos gânglios axilares

Um benefício absoluto de 13 pontos percentuais, a favor do grupo trastuzumab, foi estimado em termos de taxa de sobrevivência livre de acontecimento a 3 anos (65 % *versus* 52 %).

Cancro gástrico metastizado

Trastuzumab foi estudado no ensaio ToGA (BO18255), aberto, de fase III, aleatorizado, em associação com quimioterapia, *versus* quimioterapia apenas.

A quimioterapia foi administrada do seguinte modo:

- capecitabina – 1000 mg/m² por via oral, duas vezes por dia durante 14 dias, de 3 em 3 semanas, durante 6 ciclos (da noite do dia 1 até à manhã do dia 15 de cada ciclo)

ou

- 5-fluorouracilo endovenoso – 800 mg/m²/dia em perfusão intravenosa contínua durante 5 dias, administrada de 3 em 3 semanas durante 6 ciclos (dias 1 a 5 de cada ciclo)

Cada um do qual foi administrado com:

- cisplatina – 80 mg/m² de 3 em 3 semanas durante 6 ciclos, no dia 1 de cada ciclo.

A Tabela 13 resume os resultados de eficácia do estudo BO18225:

Tabela 13 Resultados de eficácia do estudo BO18225

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

FP + H: Fluoropirimidina/cisplatina + Trastuzumab

FP: Fluoropirimidina/cisplatina

^a Razão de probabilidade (*odds ratio*)

Foram recrutados para o ensaio doentes com tumores HER-2 positivos sem indicação cirúrgica, que não tenham sido tratados anteriormente para o adenocarcinoma do estômago ou da junção gastroesofágica localmente avançado ou recorrente e/ou metastizado, sem critérios para tratamento curativo. O objetivo primário foi a sobrevivência global, que foi definida como o tempo desde a data da aleatorização até à data de morte por qualquer causa. Aquando da análise, um total de 349 doentes aleatorizados tinha morrido: 182 doentes (62,8 %) do grupo controlo e 167 doentes (56,8 %) no grupo de tratamento. A maioria das mortes foi devida a acontecimentos relacionados com o cancro subjacente.

Uma análise de subgrupo *post-hoc* indica que os efeitos positivos do tratamento são limitados aos tumores com níveis mais elevados de proteína HER2 (IHK2+/FISH+ ou IHQ3+). A sobrevivência global mediana do grupo com expressão elevada de HER2 foi de 11,8 meses *versus* 16 meses, razão de risco (HR) 0,65 (IC de 95 %; 0,51–0,83), e a sobrevivência livre de progressão mediana foi de 5,5 meses *versus* 7,6 meses, HR 0,64 (IC de 95 %; 0,51–0,79), para FP *versus* FP + H, respetivamente. Para a sobrevivência global, o HR foi de 0,75 (IC de 95 %; 0,51–1,11) no grupo IHQ2+/FISH+ e o HR foi de 0,58 (IC de 95 %; 0,41–0,81) no grupo IHQ3+/FISH+.

Numa análise de subgrupo exploratória realizada no ensaio ToGA (BO18255), não houve benefício aparente na sobrevivência global com a adição de trastuzumab a doentes com ECOG PS 2 no início [HR 0,96 (IC de 95 %; 0,51–1,79)], doença não mesurável [HR 1,78 (IC de 95 %; 0,87–3,66)] e localmente avançada [HR 1,20 (IC de 95 %; 0,29–4,97)].

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com o medicamento de referência contendo trastuzumab em todos os subgrupos da população pediátrica para o cancro da mama e cancro gástrico (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do trastuzumab foi avaliada numa análise de modelo de farmacocinética populacional utilizando dados agrupados de 1.582 doentes, incluindo doentes com cancro da mama metastizado HER2 positivo (CMm), cancro da mama HER2 positivo em estadios precoces (CMp), cancro gástrico avançado HER2 positivo (CGa) ou outros tipos de tumor, e voluntários saudáveis, em 18 ensaios de Fase I, II e III a receber trastuzumab IV. Um modelo de dois compartimentos com eliminação do compartimento central linear paralela e não-linear, descreveu o perfil de concentração-tempo de trastuzumab. Devido à eliminação não-linear, a depuração total aumentou com a diminuição da concentração. Consequentemente, não se pode inferir um valor constante para a semivida do trastuzumab. O tempo de semivida diminuiu com a diminuição das concentrações dentro de um intervalo posológico (ver Tabela 16).

Os doentes com CMm e CMp tiveram semelhantes parâmetros farmacocinéticos (ex. depuração (CL), volume do compartimento central (V_c)) e exposições de estado estacionário previstas para a população (C_{min} , C_{max} e AUC). A depuração linear foi de 0,136 l/dia para o CMm, 0,112 l/dia para o CMp e 0,176 l/dia para o CGa. Os valores do parâmetro eliminação não-linear foram de 8,81 mg/dia para a taxa de eliminação máxima (V_{max}) e 8,92 mcg/ml para a constante de Michaelis-Menten (K_m) nos doentes com CMm, CMp e CGa. O volume do compartimento central foi de 2,62 l para doentes com CMm e CMp e 3,63 l para doentes com CGa. No modelo final de farmacocinética populacional, adicionalmente ao tipo de tumor primário, foram identificadas como estatisticamente significativas, afetando a exposição ao trastuzumab, as covariáveis peso corporal, aspartato aminotransferase e albumina séricas. No entanto, a magnitude do efeito destas covariáveis na exposição ao trastuzumab sugere ser pouco provável um efeito clinicamente significativo nas concentrações de trastuzumab.

Os valores da exposição farmacocinética previstos para a população (mediana com percentis 5° – 95°) e os valores dos parâmetros farmacocinéticos (C_{max} e C_{min}) em concentrações clinicamente relevantes para doentes com CMm, CMp e CGa, tratados com os regimes semanal e de 3 em 3 semanas aprovados são apresentados na Tabela 14 (ciclo 1), Tabela 15 (estado estacionário) e Tabela 16 (parâmetros farmacocinéticos) abaixo.

Tabela 14 Valores da exposição farmacocinética previstos para a população no ciclo 1 (mediana com percentis 5° – 95°) para os regimes de dose de Trastuzumab intravenoso nos doentes com CMm, CMp e CGa

| Regime | Tipo de tumor primário | N | C_{min} (mcg/ml) | C_{max} (mcg/ml) | AUC _{0-21 dias} (mcg.dia/ml) |
|--------------------------|------------------------|-----|-----------------------|-----------------------|--|
| 8 mg/kg + 6 mg/kg q3w | CMm | 805 | 28,7 (2,9–46,3) | 182 (134–280) | 1376 (728–1 998) |
| | CMp | 390 | 30,9 (18,7–45,5) | 176 (127–227) | 1390 (1 039–1 895) |
| | CGa | 274 | 23,1 (6,1–50,3) | 132 (84,2–225) | 1109 (588–1 938) |
| 4 mg/kg + 2 mg/kg qw | CMm | 805 | 37,4 (8,7–58,9) | 76,5 (49,4–114) | 1073 (597–1 584) |
| | CMp | 390 | 38,9 (25,3–58,8) | 76,0 (54,7–104) | 1074 (783–1 502) |

Tabela 15 Valores da exposição farmacocinética previstos para a população no estado estacionário (mediana com percentis 5° – 95°) para os regimes de dose de Trastuzumab intravenoso nos doentes com CMm, CMp e CGa

| Regime | Tipo de tumor primário | N | $C_{min,ss}$ * (mcg/ml) | $C_{max,ss}$ ** (mcg/ml) | $AUC_{ss, 0-21 \text{ dias}}$ (mcg.dia/ml) | Tempo até estado estacionário*** (Semanas) |
|-----------------------|------------------------|-----|----------------------------|-----------------------------|---|---|
| 8 mg/kg + 6 mg/kg q3w | CMm | 805 | 44,2 (1,8–85,4) | 179 (123–266) | 1736 (618–2 756) | 12 |
| | CMp | 390 | 53,8 (28,7–85,8) | 184 (134–247) | 1927 (1 332–2 771) | 15 |
| | CGa | 274 | 32,9 (6,1–88,9) | 131 (72,5–251) | 1338 (557–2 875) | 9 |
| 4 mg/kg + 2 mg/kg qw | CMm | 805 | 63,1 (11,7–107) | 107 (54,2–164) | 1710 (581–2 715) | 12 |
| | CMp | 390 | 72,6 (46–109) | 115 (82,6–160) | 1893 (1 309–2 734) | 14 |

* $C_{min,ss}$ – C_{min} no estado estacionário

** $C_{max,ss}$ = C_{max} no estado estacionário

*** tempo para 90 % no estado estacionário

Tabela 16 Valores da exposição farmacocinética previstos para a população no estado estacionário para os regimes de dose de Trastuzumab intravenoso nos doentes com CMm, CMp e CGa

| Regime | Tipo de tumor primário | N | Intervalo de CL total de $C_{max,ss}$ a $C_{min,ss}$ (l/dia) | Intervalo de $t_{1/2}$ de $C_{max,ss}$ a $C_{min,ss}$ (dia) |
|-----------------------|------------------------|-----|---|--|
| 8 mg/kg + 6 mg/kg q3w | CMm | 805 | 0,183–0,302 | 15,1–23,3 |
| | CMp | 390 | 0,158–0,253 | 17,5–26,6 |
| | CGa | 274 | 0,189–0,337 | 12,6–20,6 |
| 4 mg/kg + 2 mg/kg qw | CMm | 805 | 0,213–0,259 | 17,2–20,4 |
| | CMp | 390 | 0,184–0,221 | 19,7–23,2 |

Período de eliminação de Trastuzumab

O período de eliminação de trastuzumab foi avaliado, utilizando o modelo de farmacocinética populacional, após administração intravenosa semanal ou de 3 em 3 semanas. Os resultados destas simulações indicam que pelo menos 95 % dos doentes atingirão concentrações < 1 mcg/ml (aproximadamente 3 % da $C_{min,ss}$ prevista para a população ou cerca de 97 % de período de eliminação) aos 7 meses.

HER2-ECD livre em circulação

A análise exploratória de covariáveis com informação em apenas um subgrupo de doentes sugeriu que doentes com níveis superiores de antigénio livre HER2-ECD tiveram uma depuração não-linear mais rápida (K_m menor) ($p < 0,001$). Houve uma correlação entre o antigénio livre e os níveis de SGOT/AST; parte do impacto do antigénio livre na depuração pode ter sido explicado pelos níveis de SGOT/AST.

Níveis basais de HER2-ECD livre observados em doentes com CGm foram comparáveis aos dos doentes com CMm e CMp e não se observou impacto evidente na clearance do trastuzumab.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos com duração até 6 meses, não se observaram indícios de existência de toxicidade aguda ou de toxicidade relacionada com a administração de doses múltiplas, nem se observou toxicidade reprodutiva em estudos de teratogenicidade, de fertilidade da fêmea ou de toxicidade na fase tardia da gestação/passagem através da placenta. Trastuzumab não é genotóxico.

Não foram realizados estudos no animal, a longo prazo, para estabelecer o potencial carcinogénico de trastuzumab em para determinar os seus efeitos na fertilidade do macho.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloridrato de L-histidina
L-histidina
Sorbitol (E420)
Macrogol 3350
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

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

Não devem ser utilizadas soluções de glucose para diluição uma vez que pode ocorrer a agregação das proteínas.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

Após reconstituição com água estéril para preparações injetáveis, foi demonstrada estabilidade química e física da solução reconstituída durante 10 dias a 2 °C – 8 °C. A solução reconstituída não utilizada deverá ser eliminada.

Foi demonstrada estabilidade química e física das soluções de Ogivri para perfusão intravenosa em sacos de cloreto de polivinil, de polietileno ou de polipropileno contendo solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) até 90 dias a 2 °C – 8 °C e durante 24 horas a temperaturas não superiores a 30 °C.

Do ponto de vista microbiológico, a solução reconstituída e a solução para perfusão de Ogivri deverão ser utilizadas imediatamente. O medicamento não deve ser conservado após a reconstituição e diluição, exceto se a diluição tiver ocorrido sob condições assépticas controladas e validadas. Se não for utilizado de imediato, os tempos e as condições de conservação em uso são da inteira responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

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

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secções 6.3 e 6.6.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ogivri 150 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Frasco para injetáveis, de 15 ml, de vidro transparente do tipo I, com tampa de borracha butílica laminada com um filme de fluororesina, contendo 150 mg de trastuzumab.

Cada embalagem exterior contém um frasco para injetáveis.

Ogivri 420 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Frasco para injetáveis, de 50 ml, de vidro transparente do tipo I, com tampa de borracha butílica laminada com um filme de fluororesina, contendo 420 mg de trastuzumab.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Ogivri deve ser cuidadosamente manipulado durante a reconstituição. Provocar a formação de uma quantidade excessiva de espuma durante a reconstituição ou agitar a solução reconstituída de solução pode dar origem a problemas relativamente à quantidade de Ogivri que pode ser retirada do frasco para injetáveis.

A solução reconstituída não deve ser congelada.

Ogivri 150 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Deve utilizar-se uma técnica asséptica adequada. Cada frasco para injetáveis de 150 mg com Ogivri deve ser reconstituído com 7,2 ml de água estéril para preparações injetáveis (não é fornecida). Deverá ser evitada a utilização de outros solventes para a reconstituição. Obter-se-á uma solução de 7,4 ml para utilização única contendo aproximadamente 21 mg/ml de trastuzumab com um pH de, aproximadamente, 6,0. Uma sobrecarga de volume de 4 % garante que se possa retirar de cada frasco para injetáveis a dose de 150 mg.

Ogivri 420 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis de 420 mg com Ogivri deve ser reconstituído com 20 ml de água estéril para injetáveis (não é fornecida). Deverá ser evitada a utilização de outros solventes para a reconstituição. Obter-se-á uma solução de 21 ml para utilização única contendo aproximadamente 21 mg/ml de trastuzumab com um pH de, aproximadamente, 6,0. Uma sobrecarga de volume de 4,8% garante que se possa retirar de cada frasco para injetáveis a dose de 420 mg.

| Frasco para injetáveis Ogivri | | Volume de água estéril para injetáveis | | Concentração final |
|----------------------------------|---|--|---|--------------------|
| Frasco para injetáveis de 150 mg | + | 7,2 ml | = | 21 mg/ml |
| Frasco para injetáveis de 420 mg | + | 20 ml | = | 21 mg/ml |

Instruções para a reconstituição

- 1) Utilizando uma seringa estéril, injetar lentamente o volume adequado (tal como referido acima) de água estéril para preparações injetáveis no frasco para injetáveis que contém Ogivri liofilizado, dirigindo o jato para o liofilizado.
- 2) Rodar suavemente o frasco para injetáveis para promover a reconstituição. NÃO AGITE!

Não é invulgar a formação de alguma espuma com a reconstituição. Deixe o frasco para injetáveis em repouso durante aproximadamente 5 minutos. Ogivri reconstituído apresenta-se como uma solução transparente, incolor a amarelo pálido, e deverá apresentar-se essencialmente isenta de partículas visíveis.

Determine o volume de solução necessário:

- com base numa dose de carga de 4 mg de trastuzumab/kg de peso corporal ou uma dose subsequente semanal de 2 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

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

- com base numa dose de carga de 8 mg de trastuzumab/kg de peso corporal ou uma dose subsequente de 3 em 3 semanas de 6 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

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

Utilizando uma seringa e agulha estéreis, deve retirar a quantidade adequada de solução do frasco para injetáveis e adicioná-la a um saco de perfusão contendo 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %). Não utilize soluções com glucose (ver secção 6.2). O saco deve ser invertido suavemente para misturar a solução, de forma a evitar a formação de espuma. Após preparação, a perfusão deve ser imediatamente administrada. Se diluída aseticamente, deverá ser conservada até 90 dias a 2 °C – 8 °C e durante 24 horas a temperaturas não superiores a 30 °C.

Antes da administração, os medicamentos para administração parentérica devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas ou alterações de coloração.

Ogivri destina-se apenas a utilização única, uma vez que o medicamento não contém conservantes.

Não se observou incompatibilidade entre Ogivri e os sacos de cloreto de polivinil, de polietileno ou de polipropileno.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanda

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

EU/1/18/1341/001
EU/1/18/1341/002

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

Data da primeira autorização: 12 de dezembro de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) 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(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Biocon Biologics Limited
Block No. B1, B2, B3, Q13 of Q1 and W20 &
Unit S18, 1st Floor, Block B4
Special Economic Zone Plot Nos. 2, 3, 4 & 5
Phase-IV-Bommasandra-Jigani Link Road-Bommasandra Post
Bengaluru - 560 099
INDIA

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

McDermott Laboratories Limited T/A Mylan Dublin Biologics
Newenham Court
Northern Cross
Malahide Road
Dublin 17
Irlanda

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

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 estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 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 Autorização de Introdução no Mercado (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 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).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ogivri 150 mg pó para concentrado para solução para perfusão
trastuzumab

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

O frasco para injetáveis contém 150 mg de trastuzumab.
Após reconstituição, 1 ml de concentrado contém 21 mg de trastuzumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloridrato de L-histidina, L-histidina, sorbitol (E420), macrogol 3350, ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas para administração por via intravenosa após reconstituição e diluição.

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**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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanda

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

EU/1/18/1341/001

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

Ogivri 150 mg pó para concentrado
trastuzumab
Apenas para administração IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ogivri 420 mg pó para concentrado para solução para perfusão
trastuzumab

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

O frasco para injetáveis contém 420 mg de trastuzumab.
Após reconstituição, 1 ml de concentrado contém 21 mg de trastuzumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloridrato de L-histidina, L-histidina, sorbitol (E420), macrogol 3350, ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para utilização por via intravenosa, apenas após reconstituição e diluição

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**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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanda

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

EU/1/18/1341/002

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

Ogivri 420 mg pó para concentrado
trastuzumab
Apenas para administração IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Ogivri 150 mg pó para concentrado para solução para perfusão Ogivri 420 mg pó para concentrado para solução para perfusão trastuzumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

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 Ogivri e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Ogivri
3. Como é administrado Ogivri
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ogivri
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ogivri e para que é utilizado

Ogivri contém a substância ativa trastuzumab, que é um anticorpo monoclonal. Os anticorpos monoclonais ligam-se a proteínas específicas ou antigénios. O trastuzumab é concebido para ligar-se seletivamente a um antígeno chamado recetor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). O HER2 encontra-se em grandes quantidades na superfície de algumas células do cancro, estimulando o seu crescimento. Quando o Ogivri se liga ao HER2, impede o crescimento dessas células e provoca a morte das mesmas.

O seu médico pode prescrever-lhe Ogivri para o tratamento do cancro da mama ou do cancro gástrico:

- Se tiver cancro da mama em estadios precoces com níveis elevados de uma proteína denominada de HER2.
- Se tiver cancro da mama metastizado (cancro da mama que se disseminou para além do tumor inicial) com níveis elevados de HER2. Ogivri pode ser prescrito em associação com o medicamento de quimioterapia paclitaxel ou docetaxel, como o primeiro tratamento para o cancro da mama metastizado, ou pode ser prescrito sozinho se outros tratamentos não foram bem-sucedidos. Também é utilizado em associação com medicamentos chamados inibidores da aromatase, em doentes com cancro da mama metastizado com níveis elevados de HER2 e com recetores hormonais (cancro que é sensível à presença de hormonas sexuais femininas).
- Se tiver cancro gástrico metastizado com níveis elevados de HER2, em associação com outros medicamentos para o cancro, capecitabina, ou 5-fluorouracilo, e cisplatina.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Ogivri

Não utilize Ogivri se:

- tem alergia ao trastuzumab, a proteínas murinas (de rato) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- tem problemas respiratórios graves em repouso, devido ao cancro, ou se precisar de tratamento com oxigénio.

Advertências e precauções

O seu médico irá acompanhar de perto o seu tratamento.

Monitorização do coração

O tratamento com Ogivri, sozinho ou com um taxano, pode afetar o coração, especialmente se já utilizou alguma vez uma antraciclina (taxanos e antraciclinas são outros dois tipos de medicamentos utilizados para tratar o cancro).

Os efeitos podem ser moderados ou graves e podem causar a morte. Assim, o funcionamento do seu coração será controlado antes, durante (a cada 3 meses) e após (até 2 a 5 anos) o tratamento com Ogivri. Se desenvolver qualquer sinal de insuficiência cardíaca (bombeamento inadequado do sangue pelo coração), o funcionamento do seu coração poderá ser examinado mais frequentemente (a cada 6 a 8 semanas), poderá receber tratamento para a insuficiência cardíaca ou poderá ter de parar o tratamento com Ogivri.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Ogivri se:

- alguma vez tiver tido insuficiência cardíaca, doença arterial coronária, valvulopatia cardíaca (sopros no coração), tensão arterial alta, tiver tomado qualquer medicamento para a tensão arterial alta ou se está a tomar atualmente qualquer medicamento para a tensão arterial alta.
- alguma vez tiver sido tratado ou se está atualmente a ser tratado com um medicamento chamado doxorrubicina ou epirrubicina (medicamentos usados para tratar o cancro). Estes medicamentos (ou quaisquer outras antraciclinas) podem danificar o músculo do coração e aumentar o risco de ter problemas cardíacos com Ogivri.
- tiver falta de ar, principalmente se está atualmente a ser tratado com um taxano. O Ogivri pode causar dificuldades respiratórias, especialmente quando é administrado pela primeira vez. Esta situação pode ser mais grave se já tiver falta de ar. Muito raramente, doentes com dificuldades respiratórias graves antes do tratamento morreram quando lhes foi administrado Ogivri.
- alguma vez fez outro tratamento para o cancro.

Se lhe for administrado Ogivri com qualquer outro medicamento para tratar o cancro, tais como paclitaxel, docetaxel, um inibidor da aromatase, capecitabina, 5-fluorouracilo ou cisplatina, deverá ler também o Folheto Informativo destes medicamentos.

Crianças e adolescentes

Ogivri não é recomendado para doentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Ogivri

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

A eliminação de Ogivri do seu corpo pode demorar até 7 meses. Assim, se iniciar qualquer medicamento novo nos 7 meses seguintes ao fim do tratamento, deve informar o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro de que lhe foi administrado Ogivri.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento.

Gravidez

- Deve utilizar contraceção eficaz durante o tratamento com Ogivri e durante, pelo menos, 7 meses após o fim do tratamento.

- O seu médico irá aconselhá-la sobre os riscos e benefícios de ser tratada com Ogivri durante a gravidez. Em casos raros, foi observada em mulheres grávidas a receber tratamento com trastuzumab, uma redução na quantidade de líquido (amniótico) que rodeia o bebé em desenvolvimento no útero. Esta situação pode ser prejudicial ao seu bebé no útero e tem sido associada a um desenvolvimento incompleto dos pulmões, originando morte fetal.

Amamentação

Não amamente o seu bebé durante o tratamento com Ogivri nem nos 7 meses após a última dose de Ogivri, uma vez que este medicamento pode passar para o seu bebé através do leite materno. Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Ogivri pode afetar a sua capacidade de conduzir um carro ou de utilizar máquinas. Se apresentar sintomas como tonturas, sonolência, calafrios e febre durante o tratamento, não deverá conduzir nem utilizar máquinas até que estes sintomas desapareçam.

Ogivri contém sorbitol (E420) e sódio

Ogivri 150 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Este medicamento contém 115,2 mg de sorbitol em cada frasco para injetáveis.

Ogivri 420 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Este medicamento contém 322,6 mg de sorbitol em cada frasco para injetáveis.

O sorbitol é uma fonte de frutose. Se tiver intolerância hereditária à frutose (IHF), uma doença genética rara, não pode tomar este medicamento. Os doentes com IHF não conseguem digerir a frutose, o que pode causar efeitos indesejáveis graves. Tem de informar o seu médico antes de tomar este medicamento, se tem IHF ou se deixou de poder ingerir alimentos ou bebidas doces, porque se sente enjoado, com vômitos ou se fica com efeitos desagradáveis como inchaço, dores de estômago ou diarreia.

Ogivri contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como é administrado Ogivri

Antes de iniciar o tratamento, o seu médico irá determinar a quantidade de HER2 no seu tumor. Apenas os doentes com uma grande quantidade de HER2 serão tratados com Ogivri. Ogivri só deverá ser administrado por um médico ou enfermeiro. O seu médico irá prescrever a dose e regime de tratamento adequado para si. A dose de Ogivri depende do seu peso corporal.

A primeira dose do seu tratamento é administrada durante 90 minutos e será observado por um profissional de saúde durante a administração para o caso de ter quaisquer efeitos indesejáveis. Se a primeira dose for bem tolerada, as doses seguintes poderão ser administradas durante 30 minutos (ver secção 2 em «Advertências e precauções»). O número de perfusões que receber dependerá da sua resposta ao tratamento. O seu médico discutirá consigo este assunto.

Ogivri é administrado sob a forma de uma perfusão numa veia (perfusão intravenosa, gota a gota), esta formulação intravenosa não se destina a administração subcutânea e deverá apenas ser administrada através de uma perfusão intravenosa.

Para o cancro da mama em estadios precoces, cancro da mama metastizado e cancro gástrico metastizado, Ogivri é administrado de 3 em 3 semanas. Ogivri também pode ser administrado uma vez por semana para o cancro da mama metastizado.

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

Se parar de utilizar Ogivri

Não pare de utilizar este medicamento sem falar primeiro com o seu médico. Todas as doses devem ser administradas na altura certa, todas as semanas ou de 3 em 3 semanas (dependendo do seu calendário de tratamento). Isto ajuda a que o medicamento funcione o melhor possível.

A eliminação de Ogivri do seu corpo pode demorar até 7 meses. Consequentemente o seu médico pode decidir continuar a verificar o funcionamento do seu coração, mesmo após o final do tratamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico 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. Alguns desses efeitos indesejáveis podem ser graves e podem levar à hospitalização.

Durante uma perfusão de Ogivri podem ocorrer calafrios, febre e outros sintomas do tipo gripal. Estes efeitos são muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas). Outros sintomas relacionados com a perfusão são: sensação de enjoo (náuseas), vômitos, dor, aumento da tensão muscular e tremor, dor de cabeça, tonturas, dificuldades respiratórias, tensão arterial alta ou baixa, alterações do ritmo cardíaco (palpitações, coração acelerado ou batimento irregular do coração), inchaço da face e dos lábios, erupção cutânea e sensação de cansaço. Alguns destes sintomas podem ser graves e alguns doentes morreram (ver secção 2 em «Advertências e precauções»).

Estes efeitos ocorrem principalmente com a primeira perfusão intravenosa («gota a gota» na veia) e nas primeiras horas que se seguem ao início da perfusão. Habitualmente são temporários. Será observado por um profissional de saúde durante a perfusão e durante, pelo menos, seis horas após o início da primeira perfusão e nas duas horas após o início das perfusões seguintes. Se desenvolver uma reação, o profissional de saúde irá diminuir ou parar a perfusão e poderá ser-lhe administrado tratamento para controlar os efeitos indesejáveis. A perfusão pode continuar após a melhoria dos sintomas.

Ocasionalmente, os sintomas podem começar mais de 6 horas após o início da perfusão. Se isto lhe acontecer, contacte o seu médico imediatamente. Por vezes, os sintomas podem melhorar, e depois, mais tarde, piorarem.

Efeitos indesejáveis graves

Em qualquer altura, durante o tratamento com Ogivri, podem surgir outros efeitos indesejáveis para além dos relacionados com a perfusão. **Informe imediatamente o médico ou enfermeiro se observar algum dos efeitos indesejáveis seguintes:**

- Por vezes podem ocorrer problemas cardíacos durante o tratamento e, ocasionalmente, após o tratamento ter terminado, e podem ser graves. Estes incluem enfraquecimento do músculo cardíaco que pode levar a insuficiência cardíaca, inflamação da membrana que reveste o coração e alterações do ritmo cardíaco. Isto poderá originar sintomas como falta de ar (incluindo falta de ar à noite), tosse, retenção de líquidos (inchaço) nas pernas ou braços, palpitações (coração a vibrar ou batimento irregular do coração) (ver secção 2. Monitorização do coração).

O seu médico irá monitorizar o seu coração regularmente durante e após o tratamento, mas deve informá-lo imediatamente se sentir algum dos sintomas mencionados acima.

- Síndrome de lise tumoral (um conjunto de complicações metabólicas que ocorrem após o tratamento do cancro, caracterizadas por níveis sanguíneos elevados de potássio e fosfato e níveis sanguíneos baixos de cálcio). Os sintomas podem incluir problemas de rins (fraqueza, falta de ar, fadiga e confusão), problemas de coração (coração a vibrar ou um batimento do coração mais rápido ou mais lento), convulsões, vômitos ou diarreia e formigamento na boca, mãos ou pés.

Se sentir qualquer dos sintomas mencionados acima quando o seu tratamento com Ogivri terminar, deve consultar o seu médico e informá-lo de que foi previamente tratado com Ogivri.

Efeitos indesejáveis muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- infeções
- diarreia
- obstipação
- azia (dispepsia)
- fadiga
- erupções cutâneas
- dor no peito
- dor abdominal
- dor articular
- baixo número de glóbulos vermelhos e glóbulos brancos (células que ajudam a combater infeções), por vezes com febre
- dor muscular
- conjuntivite (descarga com comichão dos olhos e pálpebras com crosta)
- lacrimejo (lágrimas nos olhos)
- sangramento do nariz
- corrimento nasal
- queda de cabelo
- tremor
- afrontamentos
- tonturas
- alterações das unhas
- perda de peso
- perda de apetite
- dificuldade em adormecer (insónia)
- alteração do paladar
- baixa contagem de plaquetas
- nódoas negras
- dormência ou formigamento nos dedos das mãos e pés
- vermelhidão, inchaço ou feridas na boca e/ou garganta
- dor, inchaço, vermelhidão ou formigamento nas mãos e/ou pés, que ocasionalmente pode estender-se para o resto do membro
- falta de ar
- dor de cabeça
- tosse
- vômitos
- náusea (sentir-se enjoado)

Efeitos indesejáveis frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- reações alérgicas
- secura da boca e da pele
- infeções de garganta
- olhos secos
- infeções da bexiga e da pele
- transpiração
- sensação de fraqueza e má disposição

- inflamação da mama
- ansiedade
- inflamação do fígado
- depressão
- alterações renais
- tónus ou tensão muscular aumentados (hipertonia)
- asma
- infecção pulmonar
- dor nos braços e/ou pernas
- doenças pulmonares
- erupção cutânea com comichão
- dor nas costas
- sonolência
- dor no pescoço
- hemorroidas (inchaço dos vasos sanguíneos à volta do ânus)
- dor óssea
- comichão
- acne
- câibras nas pernas

Efeitos indesejáveis pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- surdez
- erupção cutânea com inchaço
- síbilos
- inflamação ou cicatrização dos pulmões

Efeitos indesejáveis raros: podem afetar até 1 em 1 000 pessoas

- icterícia (amarelecimento da pele e da parte branca dos olhos)
- reações anafiláticas (reações alérgicas repentinas com sintomas como erupção cutânea, comichão na pele, dificuldade em respirar, sentir-se tonto ou desmaiar)

Efeitos indesejáveis de frequência desconhecida: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

- coagulação sanguínea anormal ou comprometida
- níveis de potássio elevados
- inchaço ou hemorragia na parte de trás dos olhos
- choque (uma depressão perigosa da pressão sanguínea que causa sintomas como respiração rápida e superficial, pele fria e húmida, pulso rápido e fraco, tonturas, fraqueza e desmaio).
- ritmo cardíaco anormal
- dificuldade respiratória
- insuficiência respiratória
- acumulação aguda de líquido nos pulmões
- estreitamento agudo das vias aéreas
- níveis de oxigénio no sangue anormalmente baixos
- dificuldade em respirar quando deitado
- lesão do fígado
- inchaço da cara, lábios e garganta
- insuficiência renal
- níveis anormalmente baixos do líquido que rodeia o bebé no útero
- insuficiência pulmonar para desenvolvimento no útero
- desenvolvimento anormal dos rins no útero

Alguns dos efeitos indesejáveis que sentir podem ser devidos ao próprio cancro da mama. Se receber Ogivri em associação com quimioterapia, alguns desses efeitos também podem ser devidos à quimioterapia.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ogivri

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

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

As soluções para perfusão devem ser utilizadas imediatamente após a diluição. Não utilize Ogivri se verificar quaisquer partículas ou alterações de cor antes da administração.

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 Ogivri

- A substância ativa é o trastuzumab. Cada frasco para injetáveis contém:
 - 150 mg de trastuzumab, que tem que ser dissolvido em 7,2 ml de água para preparações injetáveis, ou
 - 420 mg de trastuzumab, que tem que ser dissolvido em 20 ml de água para preparações injetáveis.
- A solução resultante contém aproximadamente 21 mg/ml de trastuzumab.
- Os outros componentes são cloridrato de L-histidina, L-histidina, sorbitol (E420 (ver secção 2 «Ogivri contém sorbitol (E420) e sódio»)), macrogol 3350, ácido clorídrico e hidróxido de sódio (para ajuste do pH).

Qual o aspeto de Ogivri e conteúdo da embalagem

Ogivri é um pó para concentrado para solução para perfusão intravenosa, o qual é fornecido num frasco para injetáveis de vidro com uma tampa de borracha, contendo 150 mg ou 420 mg de trastuzumab. O pó é um liofilizado branco a amarelo pálido. Cada embalagem contém um frasco para injetáveis com pó.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanda

Fabricante

McDermott Laboratories Limited T/A Mylan Dublin Biologics
Newenham Court
Northern Cross
Malahide Road
Dublin 17
Irlanda

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Alemanha

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

België/Belgique/Belgien

Mylan EPD bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viartis CZ s.r.o.
Tel.: +420 222 004 400

Danmark

Viartis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viartis Healthcare GmbH
Tel.: +49 (0) 511 475 43 400

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel.: + 372 6363 052

Ελλάδα

BGP ΠΡΟΪΟΝΤΑ Μ.Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 9891 777

España

Viartis Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel.: +34 900 102 712

France

Mylan Medical S A S
Tél : +33 1 56 64 10 70

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel.: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan EPD bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel.: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan Healthcare B.V.
Tel.: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viartis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

BGP Products Ges.m.b.H.
Tel.: +43 1 86390

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel.: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel.: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia SRL
Tel.: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd.
Τηλ: + 357 2220 7723

Latvija

Mylan Healthcare
Tel.: +371 676 055 80

România

BGP Products SRL
Tel.: + 40 372 579 000

Slovenija

Viatris d.o.o.
Tel.: + 386 1 236 31 80

Slovenská republika

Viatris Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatris OY
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Viatris AB
Tel: +46 (0) 8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel.: +353 18711600

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://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 dos frascos para injetáveis, de forma a garantir que o medicamento a ser preparado e administrado é Ogivri (trastuzumab) e não outro medicamento que contenha trastuzumab (por. ex., trastuzumab emtansina ou trastuzumab deruxtecano).

Mantenha sempre este medicamento na embalagem original fechada, a uma temperatura de 2 °C- 8 °C, no frigorífico. Um frasco para injetáveis com Ogivri reconstituído com água para preparações injetáveis estéril (não é fornecida) é estável durante 10 dias a 2 °C – 8 °C após reconstituição e não deve ser congelado.

Ogivri deve ser cuidadosamente manipulado durante a reconstituição. Provocar a formação de uma quantidade excessiva de espuma durante a reconstituição ou agitar a solução reconstituída de Ogivri pode dar origem a problemas relativamente à quantidade de Ogivri que pode ser retirada do frasco para injetáveis.

Ogivri 150 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Deve utilizar-se uma técnica asséptica adequada. Cada frasco para injetáveis de 150 mg com Ogivri deve ser reconstituído com 7,2 ml de água estéril para preparações injetáveis (não é fornecida). Deverá ser evitada a utilização de outros solventes para a reconstituição. Obter-se-á uma solução de 7,4 ml para utilização única contendo aproximadamente 21 mg/ml de trastuzumab. Uma sobrecarga de volume de 4 % garante que se possa retirar de cada frasco para injetáveis a dose de 150 mg.

Ogivri 420 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Deve utilizar-se uma técnica asséptica adequada. Cada frasco para injetáveis de 420 mg com Ogivri deve ser reconstituído com 20 ml de água estéril para injetáveis (não é fornecida). Deverá ser evitada a utilização de outros solventes para a reconstituição. Obter-se-á uma solução de 21 ml para utilização única contendo aproximadamente 21 mg/ml de trastuzumab. Uma sobrecarga de volume de 4,8% garante que se possa retirar de cada frasco para injetáveis a dose de 420 mg.

| Frasco para injetáveis Ogivri | | Volume de água estéril para injetáveis | | Concentração final |
|----------------------------------|---|--|---|--------------------|
| Frasco para injetáveis de 150 mg | + | 7,2 ml | = | 21 mg/ml |
| Frasco para injetáveis de 420 mg | + | 20 ml | = | 21 mg/ml |

Instruções para a reconstituição

- 1) Utilizando uma seringa estéril, injetar lentamente o volume adequado (tal como referido acima) de água para preparações injetáveis no frasco para injetáveis que contém liofilizado de Ogivri, dirigindo o jato para o liofilizado.
- 2) Rodar suavemente o frasco para injetáveis para promover a reconstituição. **NÃO AGITE!**

Não é invulgar a formação de alguma espuma com a reconstituição. Deixe o frasco para injetáveis em repouso durante aproximadamente 5 minutos. Ogivri reconstituído apresenta-se como uma solução transparente, incolor a amarelo pálido, e deverá apresentar-se essencialmente isenta de partículas visíveis.

Determine o volume de solução necessário:

- com base numa dose de carga de 4 mg de trastuzumab/kg de peso corporal ou uma dose subsequente semanal de 2 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

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

- com base numa dose de carga de 8 mg de trastuzumab/kg de peso corporal ou uma dose subsequente de 3 em 3 semanas de 6 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

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

Utilizando uma seringa e agulha estéreis, deve retirar a quantidade adequada de solução do frasco para injetáveis e adicioná-la a um saco de perfusão de cloreto de polivinil, de polietileno ou de polipropileno, contendo 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %). Não utilize soluções com glucose. O saco deve ser invertido suavemente para misturar a solução, de forma a evitar a formação de espuma. As soluções que se destinam à administração parentérica devem ser inspecionadas visualmente quanto à presença de partículas e descoloração antes da administração. Após preparação, a perfusão deve ser imediatamente administrada. Se diluída asseticamente, deverá ser conservada até 90 dias a 2 °C – 8 °C e durante 24 horas a temperaturas não superiores a 30 °C.