

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

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dazublys 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.

Dazublys 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 mamífero (ovário de Hamster chinês) e purificado por cromatografia de afinidade e troca iónica, incluindo procedimentos específicos de inativação e remoção viral.

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

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

Dazublys 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 antraciclina 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

Dazublys 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 doxorrubicina e ciclofosfamida.
- em associação com quimioterapia adjuvante constituída por docetaxel e carboplatina.
- em associação com quimioterapia neoadjuvante, seguido de terapêutica adjuvante com Dazublys no cancro da mama localmente avançado (incluindo inflamatório) ou tumores de diâmetro > 2 cm (ver secções 4.4 e 5.1).

Dazublys 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

Dazublys, 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, HER- 2 positivo, que não receberam tratamento anterior para a sua doença metastizada.

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

Caso seja necessária uma via de administração alternativa, devem ser utilizados outros produtos de trastuzumab que permitam tal opção.

Para prevenir erros de medicação é importante verificar os rótulos do frasco para injetáveis de forma a garantir que o medicamento a ser preparado e administrado é Dazublys (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 dos inibidores 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 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 sobre a reconstituição da formulação intravenosa de trastuzumab antes da administração, ver secção 6.6.

Os Sacos de Perfusão utilizados para a administração do produto final de trastuzumab devem ser isentos de DEHP.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade ao trastuzumab, 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 tratados com trastuzumab 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 < 55% e idade avançada.

Todos os candidatos a tratamento com trastuzumab, mas especialmente aqueles com exposição prévia a antraciclinas 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 Dazublys. Os doentes tratados com antraciclinas 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 antraciclinas 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 prospectivamente. 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 $< 55\%$, 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 (> 50 anos), baixa FEVE (< 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 administrada antes do início de trastuzumab e a um índice de massa corporal (IMC) > 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 epirrubicina 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 e BO22227).

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.

No estudo principal BO22227, trastuzumab foi administrado concomitantemente com quimioterapia neo-adjuvante que continha quatro ciclos de epirrubicina (dose cumulativa de 300 mg/m²); com uma mediana de seguimento superior a 70 meses, a incidência de insuficiência cardíaca/insuficiência cardíaca congestiva foi de 0,3% no braço de trastuzumab intravenoso.

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 ocorrem 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.

Sódio

Dazublys contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente isento de sódio.

Polissorbato 20

Este medicamento contém 0,6 mg ou 1,7 mg de polissorbato 20 em cada frasco de 150 mg/frasco ou 420 mg/frasco, o que equivale a 0,6 mg/60 kg/7,4 mL ou 1,7 mg/60 kg/20,8 mL, respetivamente. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação. 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 IV, seguida de 6 mg/kg IV de 3 em 3 semanas ou de 2 mg/kg IV 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 IV e 2 mg/kg IV semanalmente) e docetaxel (60 mg/m² IV) 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, IV) 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 doxetacel.

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 doxorrubina 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 oligoidrâmnio, 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 no macaco Cinomolgo lactante, com doses até 25 vezes superiores à dose de manutenção semanal de 2 mg/kg da formulação intravenosa de trastuzumab no ser humano, demonstrou que o trastuzumab é secretado no leite. 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 IgG humana é secretada no leite humano e se desconhece o potencial perigo para o bebé, deve evitar-se o aleitamento 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

Os efeitos de Dazublys sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas são desprezáveis (ver secção 4.8). Podem ocorrer tonturas e sonolência durante o tratamento com trastuzumab (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 os efeitos indesejáveis mais graves e/ou frequentes notificados com a utilização de formulações intravenosas de trastuzumab até à data encontram-se a disfunção cardíaca, reações associadas à administração, hematotoxicidade (em particular neutropenia), infeções e reações adversas pulmonares.

Lista tabelada das reações adversas

Nesta secção foram utilizadas as seguintes categorias de frequência: muito frequente ($\geq 1/10$), frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muito raro ($< 1/10\,000$), desconhecido (não pode ser estimada com os dados disponíveis). Em cada

grupo defreqüência, 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 intravenoso em monoterapia ou em associação com quimioterapia em ensaios clínicos principais (N = 8386) e na experiência pós-comercialização

Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa	Frequência
Infecções e infestações	Infeção	Muito frequente
	Nasofaringite	Muito frequente
	Sépsis neutropénica	Frequente
	Cistite	Frequente
	Gripe	Frequente
	Sinusite	Frequente
	Infeção cutânea	Frequente
	Rinite	Frequente
	Infeção das vias respiratórias superiores	Frequente
	Infeção do trato urinário	Frequente
	Faringite	Frequente
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)	Progressão de neoplasia maligna	Desconhecida
	Progressão neoplásica	Desconhecida
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia febril	Muito frequente
	Anemia	Muito frequente
	Neutropenia	Muito frequente
	Número de leucócitos diminuído/ leucopenia	Muito Frequente
	Trombocitopenia	Muito frequente
	Hipoprotrombinemia	Desconhecida
	Trombocitopenia imune	Desconhecida
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	Frequente
	+Reação anafilática	Raro
	+Choque anafilático	Raro
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diminuição do peso / Perda de peso	Muito frequente
	Anorexia	Muito frequente
	Síndrome de lise tumoral	Desconhecida
	Hipercaliemia	Desconhecida
Perturbações do foropsiquiátrico	Insónia	Muito frequente
	Ansiedade	Frequente
	Depressão	Frequente
Doenças do sistema nervoso	¹ Tremor	Muito frequente
	Tonturas	Muito frequente
	Cefaleia	Muito frequente
	Parestesia	Muito frequente
	Disgeusia	Muito frequente
	Neuropatia periférica	Frequente
	Hipertonía	Frequente
	Sonolência	Frequente
Afeções oculares	Conjuntivite	Muito frequente
	Hipersecreção lacrimal	Muito frequente
	Olho seco	Frequente
	Edema da papila	Desconhecida
	Hemorragia na retina	Desconhecida
Afeções do ouvido e do labirinto	Surdez	Pouco frequente
Cardiopatias	¹ Tensão arterial diminuída	Muito frequente

Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa	Frequência
	¹ Tensão arterial aumentada	Muito frequente
	¹ Batimento cardíaco irregular	Muito frequente
	¹ Flutter cardíaco	Muito frequente
	Fração de ejeção diminuída*	Muito frequente
	⁺ Insuficiência cardíaca (congestiva)	Frequente
	⁺ ¹ Taquiarritmia supraventricular	Frequente
	Cardiomiopatia	Frequente
	¹ Palpitações	Frequente
	Derrame pericárdico	Pouco frequente
	Choque cardiogénico	Desconhecida
	Ritmo de galope presente	Desconhecida
Vasculopatias	Afrontamentos	Muito frequente
	⁺ ¹ Hipotensão	Frequente
	Vasodilatação	Frequente
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	⁺ Dispneia	Muito frequente
	Tosse	Muito frequente
	Epistaxis	Muito frequente
	Rinorreia	Muito frequente
	⁺ Pneumonia	Frequente
	Asma	Frequente
	Doenças pulmonares	Frequente
	⁺ Derrame pleural	Frequente
	⁺ ¹ Sibilos	Muito frequente
	Pneumonite	Pouco frequente
	⁺ Fibrose pulmonar	Desconhecida
	⁺ Dificuldade respiratória	Desconhecida
	⁺ Insuficiência respiratória	Desconhecida
	⁺ Infiltrados pulmonares	Desconhecida
	⁺ Edema pulmonar agudo	Desconhecida
	⁺ Síndrome de dificuldade respiratória aguda	Desconhecida
	⁺ Broncospasmo	Desconhecida
	⁺ Hipoxia	Desconhecida
	⁺ Saturação de oxigénio diminuída	Desconhecida
	Edema laríngeo	Desconhecida
	Ortopneia	Desconhecida
	Edema pulmonar	Desconhecida
	Doença pulmonar intersticial	Desconhecida
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Muito frequente
	Vómitos	Muito frequente
	Náuseas	Muito frequente
	¹ Tumefação labial	Muito frequente
	Dor abdominal	Muito frequente
	Dispepsia	Muito frequente
	Obstipação	Muito frequente
	Estomatite	Muito frequente
	Hemorroidas	Frequente
	Boca seca	Frequente
Afeções hepatobiliares	Lesão hepatocelular	Frequente
	Hepatite	Frequente
	Hipersensibilidade dolorosa do fígado	Frequente
	Icterícia	Rara
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Eritema	Muito frequente
	Erupção cutânea	Muito frequente
	¹ Edema facial	Muito frequente
	Alopecia	Muito frequente
	Alterações ungueais	Muito frequente
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muito frequente
	Acne	Frequente

Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa	Frequência
	Xerose cutânea	Frequente
	Equimose	Frequente
	Hiperidrose	Frequente
	Erupção cutânea maculopapulosa	Frequente
	Prurido	Frequente
	Onicoclasia	Frequente
	Dermatite	Frequente
	Urticária	Pouco frequente
	Angioedema	Desconhecida
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia	Muito frequente
	¹ Tensão muscular	Muito frequente
	Mialgia	Muito frequente
	Artrite	Frequente
	Lombalgia	Frequente
	Dor óssea	Frequente
	Espasmos musculares	Frequente
	Dor cervical	Frequente
	Dor nas extremidades	Frequente
Doenças renais e urinárias	Anomalia renal	Frequente
	Glomerulonefrite membranosa	Desconhecida
	Glomerulonefropatia	Desconhecida
	Insuficiência renal	Desconhecida
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais	Oligodrânio	Desconhecida
	Hipoplasia renal	Desconhecida
	Hipoplasia pulmonar	Desconhecida
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Inflamação da mama/mastite	Frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia	Muito frequente
	Dor torácica	Muito frequente
	Arrepios	Muito frequente
	Fadiga	Muito frequente
	Síndrome gripal	Muito frequente
	Reações associadas à perfusão	Muito frequente
	Dor	Muito frequente
	Pirexia	Muito frequente
	Inflamação da mucosa	Muito frequente
	Edema periférico	Muito frequente
	Mal-estar geral	Frequente
	Edema	Frequente
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Contusão	Frequente

+ 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 (isto é, 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 antraciclinas 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 anafilatóides 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 neutropenia pode estar ligeiramente aumentado quando trastuzumab é administrado com docetaxel após tratamento com antraciclinas.

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 trastuzumabintravenoso.

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.

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 se 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: L01FD01

Dazublys é um medicamento biossimilar. Estão disponíveis informações detalhadas no site da Agência Europeia do Medicamento <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. Odomínio

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*, a 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 trastuzumab 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 reproduzíveis, 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 do ensaio IHQ é como indicado na Tabela 2:

Tabela 2: Sistema de classificação recomendado para avaliar os padrões 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 ser 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+) do HER2.

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 reprodutíveis, 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 indicada na Tabela 3:

Tabela 3: Sistema de classificação recomendado para avaliar os padrões de coloração por IHQ no cancro gástrico

Classificação	Amostra cirúrgica - 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	Agregado de células tumorais	Positivo

Classificação	Amostra cirúrgica -padrão de coloração	Biópsia - padrão de coloração	Avaliação da sobre-expressão HER2
	membrana, completa, basolateral ou lateral, em $\geq 10\%$ das células tumorais	com reatividade forte da membrana, completa, basolateral ou lateral, independentemente da percentagem das células tumorais coradas	

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 clínica e segurança

Cancro da mama metastizado

O 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). O 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/m^2 em perfusão durante 3 horas) com ou sem trastuzumab. No ensaio principal do docetaxel (100 mg/m^2 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 do trastuzumab em associação com paclitaxel em doentes que não foram tratados previamente com antraciclina em contexto adjuvante. No entanto, o 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 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	Trastuzumab mais paclitaxel ²	Paclitaxel ²	Trastuzumab mais docetaxel ³	Docetaxel ³

	N = 172	N = 68	N = 77	N = 92	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

O 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	Trastuzumab ²	Trastuzumab maispaclitaxel ³	Trastuzumab maisdocetaxel ⁴
	N = 105	N = 72	N = 32	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 x 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, 1 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	Trastuzumab ¹	Observação	Trastuzumab ¹
	N = 1693	Ano N = 1693	N = 1697***	Ano N = 1702***
Sobrevivência livre de doença				
- No. doentes com acontecimento	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
- No. doentes sem acontecimento	1474 (87,1%)	1566 (92,5%)	1127 (66,4%)	1231 (72,3%)

Parâmetro	Seguimento mediano 12 meses*		Seguimento mediano 8 anos**	
	Observação N = 1693	Trastuzumab ¹ Ano N = 1693	Observação N = 1697***	Trastuzumab ¹ Ano N = 1702***
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%)	
- No. doentes sem acontecimento	1485 (87,7%)	1580 (93,3%)	1191 (70,2%)	
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	1508 (89,1%)	1594 (94,6%)	1209 (71,2%)	1303 (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	1653 (97,6%)	1662 (98,2%)	1347 (79,4%)	1424 (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 1 ano). Um maior número de doentes experimentou pelo menos um acontecimento adverso de grau 3 ou 4 no grupo da terapêutica de 2 anos (20,4%) quando comparado com o grupo da terapêutica de 1 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 doxorrubicina e a ciclofosfamida foram administradas concomitantemente do seguinte modo:

- injeção intravenosa de doxorrubicina, 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 quando 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 NCCTGN9831 quando da análise definitiva da sobrevivência livre de doença*

Parâmetro	AC→P (n = 1679)	AC→PH (n = 1672)	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 = 2032)	AC→PH (N = 2031)	Valor de p <i>versus</i> AC→P	Probabilidade de risco <i>versus</i> AC→P (95% CI)
Morte (evento OS): Nº de doentes com o evento (%)	41 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

A: doxorrubicina; 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.

O 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 = 1073)	AC→DH (n = 1074)	Probabilidade de risco vs. AC→D (IC 95%) valor de p
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 (acontecimentos sobrevivência global) Nº doentes com acontecimento	80	49	0,58 (0,40; 0,83) p = 0,0024

AC→D = doxorrubicina mais ciclofosfamida, seguido de docetaxel; AC→DH = doxorrubicina 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 = 1073)	DcarbH (n = 1074)	Probabilidade de risco vs. AC→D (IC de 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	144	103	0,65 (0,50; 0,84)

Parâmetro	AC→D (n = 1073)	DcarbH (n = 1074)	Probabilidade de risco vs. AC→D (IC de 95%) valor de p
Nº doentes com acontecimento			p = 0,0008
Morte (acontecimentos/sobrevivência global)	80	56	0,66 (0,47; 0,93)
Nº doentes com acontecimento			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 sub-grupo 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: doxorubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; D: docetaxel; Carb: carboplatina; H: trastuzumab IC = intervalo de confiança

* Aquando 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, o 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 de trastuzumab aduração 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 Nº de doentes com acontecimento	46	59	Probabilidade de risco (IC de 95%) 0,65 (0,44; 0,96) p = 0,0275
Total resposta patológica completa* (95% IC)	40% (31,0; 49,6)	20,7% (13,7; 29,2)	p = 0,0014
Sobrevivência global Nº de doentes com acontecimento	22	33	Probabilidade de risco (IC de 95%) 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 de trastuzumab, foi estimado em termos de taxa de sobrevivência livre de acontecimento a 3 anos (65% *versus* 52%).

Cancro gástrico metastizado

O 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 + trastuzumabFP: 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 sub-grupo post-hoc indica que os efeitos positivos do tratamento são limitados aos tumores com níveis mais elevados de proteína HER2 (IHK 2+/FISH+ ou IHQ 3+). 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 IHQ 2+/FISH+ e o HRfoi de 0,58 (IC de 95%; 0,41 - 0,81) no grupo IHQ 3+/FISH+.

Numa análise de sub-grupo 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 submissão dos resultados dos estudos com o medicamento de referência 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 1582 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 $t_{1/2}$ diminui 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 de 8,92 μ g/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} (μ g/ml)	C_{max} (μ g/ml)	AUC _{0-21 dias} (μ g.dia/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg 3 em 3 semanas	CMm	805	28,7 (2,9 - 46,3)	182 (134 - 280)	1376 (728 - 1998)
	CMP	390	30,9 (18,7 - 45,5)	176 (127 - 227)	1390 (1039 - 1895)
	CGa	274	23,1 (6,1 - 50,3)	132 (84,2 - 225)	1109 (588 - 1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg semanalmente	CMm	805	37,4 (8,7 - 58,9)	76,5 (49,4 - 114)	1073 (597 - 1584)
	CMP	390	38,9 (25,3 - 58,8)	76,0 (54,7 - 104)	1074 (783 - 1502)

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	$C_{min,ss}$ * (μ g/ml)	$C_{max,ss}$ ** (μ g/ml)	AUC _{ss0-21 dias} (μ g.dia/ml)	Tempo até estado estacionário*** (Semanas)
8 mg/kg + 6 mg/kg 3 em 3 semanas	CMm	805	44,2 (1,8 - 85,4)	179 (123 - 266)	1736 (618 - 2756)	12
	CMP	390	53,8 (28,7 - 85,8)	184 (134 - 247)	1927 (1332 - 2771)	15
	CGa	274	32,9 (6,1 - 88,9)	131 (72,5 - 251)	1338 (557 - 2875)	9

Regime	Tipo de tumor primário	N	$C_{min,ss}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$C_{max,ss}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{ss0-21 \text{ dias}}$ ($\mu\text{g.dia/ml}$)	Tempo até estado estacionário*** (Semanas)
4mg/kg + 2 mg/kg semanalmente	CMm	805	63,1 (11,7 - 107)	107 (54,2 - 164)	1710 (581 - 2715)	12
	CMp	390	72,6 (46 - 109)	115 (82,6 - 160)	1893 (1309 - 2734)	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 3 em 3 semanas	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 semanalmente	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 $< 1 \mu\text{g/ml}$ (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 sub-grupo de doentes sugeriu que doentes com níveis superiores de antígeno livre HER2-ECD tiveram uma depuração não-linear mais rápida (K_m menor) ($p < 0,001$). Houve uma correlação entre o antígeno livre e os níveis de SGOT/AST; parte do impacto do antígeno 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. Um estudo da trealose, um dos principais excipientes da formulação, não revelou toxicidade.

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

L-Histidina
Cloridrato de L-histidina monoidratado
 α , α -trealose di-hidratada

Polissorbato 20 (E 432)**

** Este medicamento contém 0,6 mg ou 1,7 mg de polissorbato 20 em cada frasco de 150 mg/frasco ou 420 mg/frasco, o que equivale a 0,6 mg/60 kg/7,4 mL ou 1,7 mg/60 kg/20.8 mL, respetivamente. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

6.2 Incompatibilidades

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

Não diluir com soluções de glucose uma vez que pode ocorrer a agregação das proteínas.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

3 anos.

Reconstituição e diluição assépticas:

Após reconstituição asséptica com água estéril para preparações injetáveis, a solução reconstituída é física e quimicamente estável durante 48 horas a 2 °C - 8 °C.

Após diluição asséptica em sacos de policloreto de vinilo, polietileno ou polipropileno contendo cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) solução injetável, trastuzumab é física e quimicamente estável durante 48 horas a 5°C $\pm$ 3°C e 30°C $\pm$ 2°C.

Do ponto de vista microbiológico, a solução reconstituída e a solução para perfusão de trastuzumab deverão ser utilizadas imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, as condições e os tempos de conservação serão da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não deverão ser superiores a 24 horas a 2 °C e 8 °C exceto se a reconstituição e a diluição tenham ocorrido sob condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

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

Mantenha o recipiente na embalagem exterior para proteger da luz.

Não congelar a solução reconstituída.

Em relação às condições de conservação do medicamento aberto, ver secção 6.3 e 6.6.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Dazublys 150 mg pó para concentrado para solução para perfusão.

Um 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 contém um frasco para injetáveis.

Dazublys 420 mg pó para concentrado para solução para perfusão.

Um frasco para injetáveis de vidro transparente tipo I de 50 mL com rolha de borracha butílica laminada com uma película de fluororesina contendo 420 mg de trastuzumab.

Cada caixa contém um frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O Dazublys intravenoso é fornecido em frascos para injetáveis estéreis, sem conservantes, isentos de pirogêneos, de utilização única.

Deve utilizar-se uma técnica assética adequada nos procedimentos de reconstituição e diluição. Devese ter precaução de forma a garantir a esterilidade das soluções preparadas. Deve-se cumprir uma técnica assética, uma vez que o medicamento não contém conservantes antimicrobianos nem agentes bacteriostáticos.

Preparação, manuseamento e armazenamento asséticos:

Deve ser assegurado o manuseamento assético na preparação da perfusão. A preparação deve ser:

- realizada em condições assépticas por pessoal com conhecimento das regras de boas práticas, especialmente relativamente à preparação asséptica de produtos parenterais.
- preparada numa câmara de fluxo laminar ou numa cabine de segurança biológica, utilizando precauções padronizadas para o manuseamento seguro de agentes intravenosos.
- seguido do armazenamento adequado da solução preparada para perfusão intravenosa, de forma a assegurar a manutenção das condições asséticas.

Dazublys 150 mg pó para concentrado para solução para perfusão.

Cada 150 mg frasco para injetáveis de Dazublys 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.

Dazublys 420 mg pó para concentrado para solução para perfusão.

Cada frasco para injetáveis de 420 mg de Dazublys é reconstituído com 20 mL de água estéril para injeção (não fornecida). O uso de outros solventes de reconstituição deve ser evitado.

Isto resulta numa solução de 20,8 mL para utilização em dose única, contendo aproximadamente 21 mg/mL de trastuzumab a um pH de aproximadamente 6,0. Um volume excedente de 4 % garante que a dose indicada de 420 mg pode ser retirada de cada frasco.

Dazublys frasco	Volume de água estéril para injetáveis	Concentração final
150 mg frasco	7.2 mL	21 mg/mL
420 mg frasco	20 mL	21 mg/mL

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

A solução reconstituída não deve ser congelada.

Instruções para a reconstituição asséptica:

- 1) Utilizando uma seringa estéril, injetar lentamente volume apropriado (conforme referido acima) de água estéril para preparações injetáveis no frasco para injetáveis que contém Trastuzumab liofilizado, dirigindo o jato para o liofilizado.
- 2) Rode cuidadosamente o frasco para injetáveis para auxiliar na reconstituição. NÃO AGITAR!

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

Instruções para a diluição assética da solução reconstituída

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:

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

Deve retirar a quantidade adequada de solução do frasco para injetáveis utilizando uma agulha e seringa estéril e adicioná-la a um saco de perfusão contendo 250 ml de cloreto de sódio de 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.

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

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

Não se observou incompatibilidade entre trastuzumab sacos de policloreto de vinilo, polietileno ou polipropileno. Os Sacos de Perfusão utilizados para a administração do produto final de trastuzumab devem ser isentos de DEHP.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CuraTeQ Biologics (Malta) Limited
Vault 14 Level 2,
Valletta Waterfront, Floriana,
FRN 1914, Malta

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

EU/1/25/1949/001

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

Data da primeira autorização: 30 de junho de 2025

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

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

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

CuraTeQ Biologics Private Limited
Survey No. 77/78, Indrakaran Village, Kandi Mandal, Sangareddy District
Hyderabad - 502329
India

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

APL Swift Services Malta Ltd.
HF26, Hal Far Industrial Estate,
Qasam Industrijali Hal Far,
Birzebbugia, BBG 3000
Malta

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

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

Dazublys 150 mg, pó para concentrado para solução para perfusão
trastuzumab

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

Cada frasco para injetáveis contém 150 mg de trastuzumab. Após reconstituição, 1 ml de concentrado contém 21 mg de trastuzumab. Para ser reconstituído com 7,2 ml de água estéril para preparações injetáveis.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloridrato de L-histidina monohidratado, L-histidina, polissorbato 20 (E 432), α , α -trealose di-hidratada.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão.
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar a solução reconstituída.
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz

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

Eliminar a solução reconstituída não utilizada.

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

CuraTeQ Biologics (Malta) Limited
Vault 14 Level 2,
Valletta Waterfront, Floriana,
FRN 1914, Malta

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

EU/1/25/1949/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamentos sujeitos a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Não agitar a solução reconstituída.
Apenas para utilização única.

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Justificação para não inclusão do Braille aceite.

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

Dazublys 150 mg Pó para concentrado
trastuzumab

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para administração por via intravenosa

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

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

Dazublys 420 mg, pó para concentrado para solução para perfusão

trastuzumab

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

Cada frasco contém 420 mg de trastuzumab. Após reconstituição, 1 ml de concentrado contém 21 mg de trastuzumab. Para ser reconstituído com 20 mL de água estéril para injeção.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloridrato de L-histidina monohidratado, L-histidina, polissorbato 20 (E 432), α , α -trealose di-hidratada.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão.

1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração por via intravenosa após reconstituição e diluição.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar a solução reconstituída.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz

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

Eliminar a solução reconstituída não utilizada.

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

CuraTeQ Biologics (Malta) Limited
Vault 14 Level 2,
Valletta Waterfront, Floriana,
FRN 1914, Malta

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

EU/1/25/1949/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamentos sujeitos a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Não agitar a solução reconstituída.
Apenas para utilização única.

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Justificação para não inclusão do Braille aceite.

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

Dazublys 420 mg Pó para concentrado

trastuzumab

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para administração por via intravenosa

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Dazublys 150 mg pó para concentrado para solução para perfusão Dazublys 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 ou farmacêutico.
- 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 Dazublys e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Dazublys
3. Como é administrado Dazublys
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Dazublys
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Dazublys e para que é utilizado

Dazublys contém a substância ativa trastuzumab, que é um anticorpo monoclonal. Os anticorpos monoclonais ligam-se a proteínas específicas ou antígenos. 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 trastuzumab se liga ao HER2, impede o crescimento dessas células e provoca a morte das mesmas.

O seu médico pode prescrever-lhe Dazublys 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. Trastuzumab 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 positivos (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 Dazublys

Não utilize Dazublys

- se tem alergia ao trastuzumab, a proteínas murinas (de rato) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se 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 Dazublys, 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 Dazublys. 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 Dazublys.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Dazublys 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 Dazublys.
- tiver falta de ar, principalmente se está atualmente a ser tratado com um taxano. O Dazublys 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 Dazublys.
- alguma vez fez outro tratamento para o cancro.

Se lhe for administrado Dazublys 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

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

Outros medicamentos e Dazublys

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

A eliminação de Dazublys 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 Dazublys.

Gravidez

- Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento.
- Deve utilizar contraceção eficaz durante o tratamento com Dazublys 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 Dazublys 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 Dazublys nem nos 7 meses após a última dose de Dazublys, 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

Dazublys 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.

Sódio

Dazublys contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente isento de sódio.

Polissorbato 20

Este medicamento contém 0,6 mg ou 1,7 mg de polissorbato 20 em cada frasco de 150 mg/frasco ou 420 mg/frasco, o que equivale a 0,6 mg/60 kg/7,4 mL ou 1,7 mg/60 kg/20.8 mL, respetivamente. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

3. Como é administrado Dazublys

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 Dazublys. Dazublys 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 Dazublys 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.

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

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

Para o cancro da mama em estadios precoces, cancro da mama metastizado e cancro gástrico

metastizado, Dazublys é administrado de 3 em 3 semanas. Dazublys também pode ser administrado uma vez por semana para o cancro da mama metastizado.

Se parar de utilizar Dazublys

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 Dazublys 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, trastuzumab 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 Dazublys 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 Dazublys, podem surgir outros efeitos indesejáveis graves 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 (inchaço, vermelhidão, calor e dor) 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, vómitos ou diarreia e formigueiro na boca, mãos ou pés.

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

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

- infeções
- diarreia
- obstipação (prisão de ventre)
- azia (dispepsia)
- fadiga
- erupções na pele
- 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
- 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 formigueiro nos dedos das mãos e pés, que ocasionalmente pode estender-se para o resto do membro
- vermelhidão, inchaço ou feridas na boca e/ou garganta
- dor, inchaço, vermelhidão ou formigueiro nas mãos e/ou pés
- falta de ar
- dor de cabeça
- tosse
- vómitos
- náusea

Efeitos indesejáveis frequentes de Trastuzumab: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- reações alérgicas
- infecções de garganta
- infecções da bexiga e da pele
- inflamação da mama
- inflamação do fígado
- doenças renais
- tónus ou tensão muscular aumentadas (hipertonia)
- dor nos braços e/ou pernas
- erupção na pele com comichão
- sonolência
- hemorroidas
- comichão
- boca e pele secas
- olhos secos
- transpiração
- sensação de fraqueza e mal estar
- ansiedade
- depressão
- asma
- infecção dos pulmões
- doenças pulmonares
- dor nas costas
- dor no pescoço
- dor óssea
- acne
- câibras nas pernas

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

- surdez
- erupção na pele com inchaço
- síbilos
- inflamação ou cicatrização dos pulmões

Efeitos indesejáveis raros de Trastuzumab: podem afetar até 1 em 1000 pessoas

- icterícia
- reações anafiláticas

Outros efeitos indesejáveis que foram notificados com a utilização de Trastuzumab: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

- coagulação sanguínea alterada ou comprometida
- níveis de potássio elevados
- inchaço ou hemorragia na parte de trás dos olhos
- choque
- ritmo cardíaco alterado
- 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 do feto no desenvolvimento no útero
- desenvolvimento anormal dos rins do feto no útero

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

Caso sinta algum efeito indesejável fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

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 Dazublys

Dazublys será conservado por profissionais de saúde num hospital ou clínica.

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade que está impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- O frasco fechado deve ser conservado no frigorífico (2 °C – 8 °C).
- Não congelar a solução reconstituída.
- As soluções para perfusão devem ser utilizadas imediatamente após a diluição. Se não for utilizado imediatamente, as condições e os tempos de conservação serão da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não deverão ser superiores a 48 horas a 2 °C - 8 °C.
- Manter o recipiente na embalagem exterior para proteger da luz.
- Não utilize Dazublys se detetar 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 Dazublys

- A substância ativa é o trastuzumab. Um frasco para injetáveis contém:
 - 150 mg de trastuzumab, que deve ser dissolvido em 7,2 mL de água estéril para injetáveis, ou
 - 420 mg de trastuzumab, que deve ser dissolvido em 20 mL de água estéril para injetáveis. A solução resultante contém aproximadamente 21 mg/mL de trastuzumab.
- Os outros componentes são cloridrato de L-histidina monohidratado, L-histidina, α,α -trealose dihidratada, polissorbato 20 (E 432).

Qual o aspeto de Trastuzumab e conteúdo da embalagem

Trastuzumab 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 de trastuzumab. O pó é um liofilizado branco a amarelo-pálido. Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis com pó.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

CuraTeQ Biologics (Malta) Limited
Vault 14 Level 2,
Valletta Waterfront, Floriana,
FRN 1914, Malta

Fabricante

APL Swift Services Malta Ltd.
HF26, Hal Far Industrial Estate,
Qasam Industrijali Hal Far,
Birzebbugia, BBG 3000
Malta

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

België/Belgique/Belgien Aurobindo NV/SA Tél/Tel: +32 24753540	Lietuva UAB Orion Pharma Tel: +370 5 276 9499
България CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Тел.: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com	Luxembourg/Luxemburg Aurobindo NV/SA Tél/Tel: +32 24753540
Česká republika CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Tel: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com	Magyarország Orion Pharma Kft. Tel.: +36 1 239 9095
Danmark Orion Pharma A/S Tlf.: +45 8614 0000	Malta CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Tel: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com
Deutschland PUREN Pharma GmbH Co. KG Tel: + 49 895589090	Nederland Aurobindo Pharma B.V. Tel: +31 35 542 99 33
Eesti Orion Pharma Eesti OÜ Tel: +372 66 44 550	Norge Orion Pharma AS Tlf: +47 4000 42 10
Ελλάδα CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Τηλ: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com	Österreich Orion Pharma GmbH Tel: +49 40 899 6890
España Aurovitas Spain, S.A.U Tel: +34 91 630 86 45	Polska Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 311 20 00
France ARROW GENERIQUES Tél: + 33 4 72 72 60 72	Portugal Generis Farmaceutica S. A Tel: +351 21 4967120
Hrvatska CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Tel: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com	România CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Tel: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com

Ireland CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Tel: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com	Slovenija Orion Pharma d.o.o. Tel: +386 (0) 1 600 8015
Ísland Vistor hf. Sími: +354 535 7000	Slovenská republika CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Jfarrugia@aurobindo.com
Italia Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l. Tel: +39 02 9639 2601	Suomi/Finland Orion Corporation Puh/Tel: +358 10 4261
Κύπρος CuraTeQ Biologics (Malta) Limited Τηλ: +00356 99991443 Jfarrugia@aurobindo.com	Sverige Orion Pharma AB Tel: + 46 8 623 6440
Latvija Orion Corporation Orion Pharma pārstāvniecība Tel: +371 20028332	

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>. Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

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

Dazublys para administração intravenosa é fornecido em frascos para injetáveis para administração única, estéreis, isentos de conservantes e de pirogénios.

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 Dazublys 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.

Deve utilizar-se uma técnica assética adequada nos procedimentos de reconstituição e diluição. Devese ter precaução de forma a garantir a esterilidade das soluções preparadas. Deve-se cumprir uma técnica assética, uma vez que o medicamento não contém conservantes antimicrobianos nem agentes bacteriostáticos.

Um frasco para injetáveis com Dazublys reconstituído de forma assética com água para preparações injetáveis estéril (não é fornecida) é física e quimicamente estável durante 48 horas a 2 °C – 8 °C após reconstituição e não pode ser congelado.

Após diluição asséptica em sacos de policloreto de vinilo, polietileno ou polipropileno contendo cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) solução injetável, Dazublys é física e quimicamente estável durante 48 horas a 5 °C ± 3 °C e 30 °C ± 2 °C.

Do ponto de vista microbiológico, a solução reconstituída e a solução para perfusão de trastuzumab deverão ser utilizadas imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, as condições e os tempos de conservação serão da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não deverão ser superiores a 24 horas a 2 °C e 8 °C exceto se a reconstituição e a diluição tenham ocorrido sob condições assépticas controladas e validadas.

Preparação, manuseamento e armazenamento assépticos:

Deve ser assegurado o manuseamento assético na preparação da perfusão. A preparação deve ser:

- realizada em condições assépticas por pessoal com conhecimento das regras de boas práticas, especialmente relativamente à preparação asséptica de produtos parenterais.
- preparada numa câmara de fluxo laminar ou numa cabine de segurança biológica, utilizando precauções padronizadas para o manuseamento seguro de agentes intravenosos.
- seguido do armazenamento adequado da solução preparada para perfusão intravenosa, de forma a assegurar a manutenção das condições asséticas.

Dazublys 150 mg pó para concentrado para solução para perfusão.

Cada 150 mg frasco para injetáveis de Dazublys 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.

Dazublys 420 mg pó para concentrado para solução para perfusão.

Cada frasco para injectáveis de 420 mg de Dazublys é reconstituído com 20 mL de água para preparações injetáveis (não fornecida). O uso de outros solventes de reconstituição deve ser evitado. Daqui resulta uma solução de 20,8 mL para utilização em dose única, contendo aproximadamente 21 mg/mL de trastuzumab. Um volume excedente de 4 % garante que a dose indicada no rótulo de 420 mg pode ser retirada de cada frasco para injectáveis.

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

Instruções para a reconstituição assética:

- 1) Utilizando uma seringa estéril, injetar lentamente volume apropriado (conforme referido acima) de água estéril para preparações injetáveis no frasco para injetáveis que contém Dazublys liofilizado, dirigindo o jato para o liofilizado.
- 2) Rode cuidadosamente o frasco para injetáveis para auxiliar na reconstituição. NÃO AGITAR!

Não é invulgar a formação de alguma espuma com a reconstituição. Deixe o frasco para injetáveis em repouso durante aproximadamente 5 minutos. Dazublys 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:

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:

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

Deve retirar a quantidade adequada de solução do frasco para injetáveis utilizando uma agulha e seringa estéril e adicioná-la a de bolsas sacos de policloreto de vinilo, polietileno ou polipropileno contendo 250 ml de cloreto de sódio a 0,9%. Não utilizar soluções com glucose. O saco deve ser invertido suavemente para misturar a solução, de forma a evitar a formação de espuma. Antes da administração, os medicamentos para administração parentérica devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas ou alterações de coloração. A perfusão deve ser administrada imediatamente após a sua preparação. Se a diluição for realizada em assepsia, a solução pode ser conservada durante 48 horas a $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$.