

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ontruzant 150 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Ontruzant 420 mg pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ontruzant 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 através de vários passos de cromatografia, incluindo procedimentos específicos de inativação e remoção viral.

Ontruzant 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 através de vários passos de cromatografia, incluindo procedimentos específicos de inativação e remoção viral.

A solução reconstituída de Ontruzant 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 liofilizado, branco a amarelo pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Cancro da mama

Cancro da mama metastático

Ontruzant é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro da mama metastático (CMm) HER2 positivo:

- como monoterapia para o tratamento de doentes que receberam, pelo menos, dois regimes de quimioterapia para a sua doença metastática. A quimioterapia anterior deverá ter incluído, pelo menos, uma antraciclina e um taxano, a menos que estes tratamentos não fossem adequados para o doente. Os doentes positivos para recetores hormonais não poderão ter respondido à terapêutica hormonal, a menos que estes tratamentos não fossem adequados para o doente.
- em associação com paclitaxel para o tratamento de doentes que não receberam quimioterapia para a sua doença metastática e para os quais as antraciclinas não são adequadas.
- em associação com docetaxel para o tratamento de doentes que não receberam quimioterapia para a sua doença metastática.

- em associação com um inibidor da aromatase para o tratamento de doentes pós-menopáusicas com CMm positivo para os recetores hormonais, que não foram anteriormente tratadas com trastuzumab.

Cancro da mama em estadio precoce

Ontruzant é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo em estadio precoce (CMp) HER2 positivo.

- após cirurgia, quimioterapia (neo-adjuvante ou adjuvante) e radioterapia (se aplicável) (ver secção 5.1).
- após quimioterapia adjuvante com doxorubicina e ciclofosfamida, em associação com paclitaxel ou docetaxel.
- em associação com quimioterapia adjuvante consistindo em docetaxel e carboplatina.
- em associação com quimioterapia neo-adjuvante, seguida de terapêutica adjuvante com Ontruzant, na doença localmente avançada (incluindo inflamatória) ou tumores com >2 cm de diâmetro (ver secções 4.4 e 5.1).

Ontruzant só deve ser utilizado em doentes com cancro da mama metastático ou em estadio precoce, cujos tumores apresentam uma sobre-expressão do HER2 ou amplificação do gene HER2, conforme determinado por um ensaio exato e validado (ver secções 4.4 e 5.1).

Cancro gástrico metastático

Ontruzant em associação com capecitabina, ou 5-fluorouracilo e cisplatina é indicado para o tratamento de doentes adultos com adenocarcinoma metastático do estômago ou da junção gastroesofágica, HER-2 positivo, que não receberam tratamento anti-cancro anterior para a sua doença metastática.

Ontruzant deve ser utilizado apenas em doentes com cancro gástrico metastático (CGm) cujos tumores apresentam uma sobre-expressão do HER2, definida como IHQ2+ e um resultado confirmatório de SISH ou FISH, ou por um resultado IHQ3+. Devem ser utilizados métodos de ensaio 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 Ontruzant só deverá ser iniciado por um médico com experiência na administração de quimioterapia citotóxica (ver secção 4.4), e só deverá ser administrado por um profissional de saúde.

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

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

Posologia

Cancro da mama metastático

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, de 3 em 3 semanas, é de 6 mg/kg de peso corporal, com início 3 semanas após a dose de carga.

Regime semanal

A dose de carga inicial recomendada de Ontruzant é de 4 mg/kg de peso corporal. A dose de manutenção semanal recomendada de Ontruzant é de 2 mg/kg de peso corporal, com início uma semana após a dose de carga.

Administração em associação com paclitaxel ou docetaxel

Nos ensaios de referência (H0648g, M77001), administrou-se paclitaxel ou docetaxel no dia a seguir à primeira dose 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 tivesse sido bem tolerada.

Administração em associação com um inibidor da aromatase

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

Cancro da mama em estadio precoce

Regime de 3 em 3 semanas e semanal

No regime de 3 em 3 semanas, a dose de carga inicial recomendada de Ontruzant é de 8 mg/kg de peso corporal. A dose de manutenção recomendada de Ontruzant, de 3 em 3 semanas, é de 6 mg/kg de peso corporal, com início 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, após quimioterapia com doxorrubicina e ciclofosfamida.

Ver secção 5.1 em relação à posologia da quimioterapia de associação.

Cancro gástrico metastático

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, de 3 em 3 semanas, é de 6 mg/kg de peso corporal, com início 3 semanas após a dose de carga.

Cancro da mama e cancro gástrico

Duração do tratamento

Os doentes com CMm ou CGm devem ser tratados com Ontruzant até à progressão da doença. Os doentes com CMp devem ser tratados com Ontruzant durante 1 ano ou até à recorrência da doença, o que acontecer primeiro; não é recomendada a extensão do tratamento para além de um ano no CMp (ver secção 5.1).

Redução da dose

Durante os ensaios clínicos não foram feitas reduções da dose de trastuzumab. Os doentes podem continuar com a terapêutica durante os períodos de mielossupressão reversível, induzida pela quimioterapia, mas devem ser cuidadosamente monitorizados durante esse período, para despistar

complicações da neutropenia. Consulte o RCM do paclitaxel, docetaxel ou do inibidor da aromatase para obter informações sobre a redução da dose ou atraso na sua administração.

Se a percentagem da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) baixar ≥ 10 pontos em relação ao valor inicial E para um valor inferior a 50%, o tratamento deverá ser suspenso e deverá efetuar-se uma nova avaliação da FEVE no prazo de, aproximadamente, 3 semanas. Se a FEVE não tiver melhorado, ou se tiver diminuído ainda mais, ou se se tiver desenvolvido insuficiência cardíaca congestiva (ICC) sintomática, deve considerar-se seriamente a descontinuação de Ontruzant, a menos que se considere que os benefícios para o doente individual ultrapassam 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 Ontruzant por uma semana ou menos, então deve administrar-se a dose de manutenção habitual (regime semanal: 2 mg/kg; regime de 3 em 3 semanas: 6 mg/kg) assim que for 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 Ontruzant por mais de uma semana, deve administrar-se uma dose de recarga de Ontruzant durante, aproximadamente, 90 minutos (regime semanal: 4 mg/kg; regime de 3 em 3 semanas: 8 mg/kg) assim que possível. As doses de manutenção subsequentes de Ontruzant (regime semanal: 2 mg/kg; regime de 3 em 3 semanas: 6 mg/kg) 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 nos doentes com compromisso renal ou hepático. Numa análise da farmacocinética populacional, a idade e o compromisso renal não demonstraram afetar a eliminação do trastuzumab.

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Ontruzant na população pediátrica.

Modo de administração

Ontruzant destina-se a utilização por via intravenosa. A dose de carga deve ser administrada através de uma perfusão intravenosa durante 90 minutos. Não administrar por injeção intravenosa ou em bólus. A perfusão intravenosa de Ontruzant deve ser administrada por um profissional de saúde com preparação para gerir a anafilaxia, devendo 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, para despistar sintomas como febre e arrepios ou outros sintomas relacionados com a perfusão (ver secções 4.4 e 4.8). A interrupção ou 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 for bem tolerada, as doses subsequentes podem ser administradas através de uma perfusão de 30 minutos.

Para instruções acerca da reconstituição da formulação intravenosa de Ontruzant antes da administração, ver secção 6.6.

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 doença maligna avançada ou que requiera 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 apresentam um maior risco de desenvolver ICC (Classe II-IV da *New York Heart Association* [NYHA]) ou disfunção cardíaca assintomática. Estes acontecimentos foram observados em doentes a receberem terapêutica com trastuzumab isoladamente ou em associação com paclitaxel ou docetaxel, em particular após quimioterapia com uma antraciclina (doxorrubicina ou epirrubicina). Estes podem ser moderados a graves e foram associados a morte (ver secção 4.8). Adicionalmente, deve tomar-se precaução ao tratar doentes com risco cardíaco aumentado, p. ex., hipertensão, doença da artéria coronária documentada, ICC, FEVE <55%, idade avançada.

Todos os candidatos a tratamento com trastuzumab, mas especialmente aqueles com exposição anterior a antraciclinas e ciclofosfamida (AC), devem ser submetidos a uma avaliação da função cardíaca antes do início do tratamento, incluindo a história clínica e um exame físico, eletrocardiograma (ECG), ecocardiograma, e/ou angiografia com radionuclídeos em equilíbrio (MUGA) ou imagiologia por ressonância magnética. A monitorização poderá ajudar a identificar doentes que desenvolvem disfunção cardíaca. As avaliações cardíacas, conforme realizadas no início do tratamento, deverão ser repetidas 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 efetuar-se uma avaliação cuidadosa do risco-benefício antes de se decidir efetuar o tratamento com trastuzumab.

Com base na análise farmacocinética populacional de todos os dados disponíveis (ver secção 5.2), o trastuzumab pode permanecer em circulação durante um período de até 7 meses após o fim do tratamento com trastuzumab. 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 com base em antraciclinas durante um período de até 7 meses após o fim do tratamento com trastuzumab. No caso de se utilizarem antraciclinas, a função cardíaca do doente deve ser cuidadosamente monitorizada.

Deverá considerar-se uma avaliação cardiológica formal nos doentes nos quais existem preocupações cardiovasculares no seguimento do rastreio inicial. A função cardíaca deverá ser monitorizada em todos os doentes durante o tratamento (p. ex. de 12 em 12 semanas). A monitorização poderá ajudar a identificar doentes que desenvolvam disfunção cardíaca. Os doentes que desenvolvam disfunção cardíaca assintomática poderão beneficiar de uma monitorização mais frequente (p. ex. cada 6 – 8 semanas). Se os doentes apresentarem uma diminuição contínua da função ventricular esquerda, mas permanecerem assintomáticos, o médico deverá considerar a descontinuação da terapêutica se não se observar qualquer benefício clínico da terapêutica com trastuzumab.

A segurança de se continuar ou retomar o trastuzumab em doentes que apresentam disfunção cardíaca não foi estudada prospetivamente. Se a percentagem da FEVE baixar ≥ 10 pontos em relação ao valor inicial E para um valor inferior a 50%, o tratamento deverá ser suspenso e deverá efetuar-se uma nova avaliação da FEVE no prazo de, aproximadamente, 3 semanas. Se a FEVE não tiver melhorado, ou se tiver diminuído mais ainda, ou se se tiver desenvolvido ICC sintomática, deve considerar-se seriamente a descontinuação do trastuzumab, a menos que se considere que os benefícios para o doente individual ultrapassam os riscos. Todos estes doentes deverão ser referenciados para avaliação e seguimento por um cardiologista.

No caso de 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 desenvolveram ICC ou disfunção cardíaca assintomática nos ensaios de referência melhoraram com o tratamento habitual para a ICC, que consiste num inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou num antagonista do recetor da angiotensina (ARA) e um bloqueador beta. A maioria dos doentes com sintomas cardíacos e evidência de um benefício clínico com o tratamento com trastuzumab prosseguiram com a terapêutica sem acontecimentos clínicos cardíacos adicionais.

Cancro da mama metastático

Não se deve administrar o trastuzumab concomitantemente com antraciclinas no âmbito do CMm.

Os doentes com CMm que receberam anteriormente antraciclinas também apresentam um risco de disfunção cardíaca com o tratamento com trastuzumab, apesar do risco ser menor do que com a utilização concomitante de trastuzumab e antraciclinas.

Cancro da mama em estadio precoce

No caso de doentes com CMp, as avaliações cardíacas, conforme realizadas no início do tratamento, deverão ser repetidas de 3 em 3 meses durante o tratamento, e de 6 em 6 meses após a descontinuação do mesmo, até 24 meses após a última administração de trastuzumab. Nos doentes que recebam quimioterapia contendo antraciclinas, recomenda-se uma monitorização adicional, a qual deverá ocorrer anualmente até 5 anos desde a última administração de trastuzumab, ou mais prolongada, no caso de se observar uma diminuição contínua da FEVE.

Os doentes com antecedentes de enfarte do miocárdio (EM), angina de peito que requeira tratamento médico, antecedentes ou presença de ICC (Classe II-IV da NYHA), FEVE $< 55\%$, outra cardiomiopatia, arritmia cardíaca que requeira tratamento médico, doença valvular cardíaca clinicamente significativa, hipertensão mal controlada (elegível se a hipertensão for controlada com medicação habitual) e derrame pericárdico com repercussão hemodinâmica foram excluídos dos ensaios de referência no CMp com trastuzumab adjuvante e neoadjuvante e, por conseguinte, não se pode recomendar o tratamento nestes doentes.

Tratamento adjuvante

Não se deve administrar trastuzumab concomitantemente com antraciclina no contexto do tratamento adjuvante.

Nos doentes com CMp observou-se um aumento da incidência de acontecimentos cardíacos sintomáticos e assintomáticos quando o trastuzumab foi administrado após quimioterapia contendo antraciclina, em comparação com a administração com um regime de docetaxel e carboplatina sem antraciclina, e este aumento foi mais acentuado quando o trastuzumab foi administrado concomitantemente com taxanos do que quando administrado na sequência de taxanos. Independentemente do regime utilizado, a maioria dos acontecimentos cardíacos sintomáticos ocorreram nos primeiros 18 meses. Num dos 3 estudos de referência conduzidos, com um seguimento mediano de 5,5 anos (BCIRG006), observou-se um aumento contínuo de até 2,37% na taxa cumulativa de acontecimentos cardíacos sintomáticos ou de FEVE, em doentes aos quais se administrou trastuzumab concomitantemente com um taxano após terapêutica com uma antraciclina, em comparação com, aproximadamente, 1% nos dois braços comparadores (antraciclina mais ciclofosfamida seguida de taxano e taxano, carboplatina e trastuzumab).

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

Tratamento neo-adjuvante/adjuvante

Nos doentes com CMp candidatos a tratamento neo-adjuvante/adjuvante, o trastuzumab deve ser utilizado concomitantemente com antraciclina apenas em doentes sem exposição anterior a quimioterapia e apenas com regimes de antraciclina em doses baixas, isto é, doses cumulativas máximas de 180 mg/m² de doxorubicina ou de 360 mg/m² de epirrubina.

Se os doentes tiverem sido tratados concomitantemente com um curso completo de antraciclina em doses baixas e trastuzumab, no contexto neo-adjuvante, não se deve administrar quimioterapia citotóxica adicional após a cirurgia. Noutras situações, a decisão sobre a necessidade de quimioterapia citotóxica adicional é determinada com base em fatores individuais.

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

No ensaio de referência MO16432, administrou-se trastuzumab concomitantemente com quimioterapia neo-adjuvante contendo três ciclos de doxorubicina (dose cumulativa de 180 mg/m²).

A incidência de disfunção cardíaca sintomática foi de 1,7% no braço do trastuzumab.

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

Reações relacionadas com a perfusão (RRP) e hipersensibilidade

Foram notificadas RRP graves com a 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 utilizar-se pré-medicação para reduzir o risco de ocorrência destes acontecimentos. A maioria destes acontecimentos ocorre durante ou nas 2,5 horas após o início da primeira perfusão. Se ocorrer uma reação à perfusão, deve interromper-se a perfusão ou deve diminuir-se a taxa de perfusão, e o doente deverá ser monitorizado até à resolução de todos os sintomas observados (ver secção 4.2). Estes sintomas podem ser tratados com um analgésico/antipirético, como a meperidina ou paracetamol, ou com um anti-histamínico como a difenidramina. Na maioria dos doentes, os sintomas desapareceram e os mesmos receberam, subsequentemente, mais perfusões de trastuzumab. As reações graves têm sido tratadas com sucesso com terapêutica de suporte, como oxigénio, agonistas beta e corticosteroides. Em casos raros, estas reações estão associadas a uma evolução clínica que culminou num desfecho fatal. Os doentes que apresentam dispneia em repouso devido a complicações da doença maligna avançada e comorbilidades, podem apresentar um risco aumentado de reação fatal à perfusão. Por conseguinte, estes doentes não devem ser tratados com trastuzumab (ver secção 4.3).

Foi também notificada uma 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 mesma. Em situações muito raras, os doentes manifestaram o aparecimento de sintomas relacionados com a perfusão e sintomas pulmonares mais de seis horas após o início da perfusão com 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

Foram notificados acontecimentos pulmonares graves com a utilização de trastuzumab no enquadramento pós-comercialização (ver secção 4.8). Estes acontecimentos foram ocasionalmente fatais. Para além disso, foram notificados casos de doença pulmonar intersticial, incluindo infiltrados pulmonares, síndrome de dificuldade respiratória aguda, pneumonia, pneumonite, derrame pleural, dificuldade respiratória, edema pulmonar agudo e insuficiência respiratória. Os fatores de risco associados à doença pulmonar intersticial incluem terapêutica anterior ou concomitante com outras terapêuticas antineoplásicas que se sabe estarem associados a esta doença, tais como taxanos, gemcitabina, vinorelbina e radioterapia. Estes acontecimentos podem ocorrer como parte de uma reação relacionada com a perfusão ou com um início tardio. Os doentes que manifestam dispneia em repouso devido a complicações da doença maligna avançada e comorbilidades podem apresentar um risco aumentado de acontecimentos pulmonares. Por conseguinte, estes doentes não devem ser tratados com trastuzumab (ver secção 4.3). Deve tomar-se precaução em relação à pneumonite, especialmente em doentes que estejam a ser tratados concomitantemente com taxanos.

Sódio

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Efeito do trastuzumab na farmacocinética de outros agentes antineoplásicos

Os dados de farmacocinética dos estudos BO15935 e M77004, em mulheres com CMm HER2 positivo, sugeriram que a exposição ao paclitaxel e doxorrubicina (e aos seus principais metabolitos

6 α -hidroxilpaclitaxel, POH, e doxorubicinol, DOL) não se alterou na presença do trastuzumab (dose de carga de 8 mg/kg ou 4 mg/kg por perfusão intravenosa, seguida de 6 mg/kg de 3 em 3 semanas, ou 2 mg/kg semanalmente, por perfusão, respetivamente). No entanto, o trastuzumab poderá elevar a exposição global de um metabolito da doxorubicina (7-desoxi-13 di-hidro-doxorubicinona, D7D). A bioatividade do D7D e o impacto clínico do aumento deste metabolito não foram claros.

Os dados do estudo JP16003, um estudo com um braço único de trastuzumab (dose de carga de 4 mg/kg por perfusão intravenosa e 2 mg/kg, por perfusão semanalmente) e docetaxel (60 mg/m² por perfusão intravenosa), em mulheres Japonesas com CMm HER2 positivo, sugeriram que a administração concomitante de trastuzumab não teve qualquer efeito na farmacocinética de dose única do docetaxel. O estudo JP19959 foi um subestudo do BO18255 (ToGA), conduzido em doentes Japoneses do sexo masculino e feminino com cancro gástrico avançado, para estudar a 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 foi afetada pela utilização concomitante da cisplatina, nem pela utilização concomitante da cisplatina mais trastuzumab. Contudo, a própria capecitabina revelou concentrações mais elevadas e uma semivida mais longa quando associada ao trastuzumab. Os dados também sugeriram 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, metastático ou localmente avançado, inoperável, sugeriram que o trastuzumab não teve qualquer impacto na farmacocinética da carboplatina.

Efeito de agentes antineoplásicos na farmacocinética do trastuzumab

Ao compararem-se as concentrações séricas simuladas do trastuzumab após monoterapia com trastuzumab (dose de carga de 4 mg/kg/2 mg/kg semanalmente, por perfusão intravenosa) e as concentrações séricas observadas em mulheres Japonesas com CMm HER2 positivo (estudo JP16003), não se verificou qualquer evidência de um efeito farmacocinético na farmacocinética do trastuzumab com a 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 CMm HER2 positivo, indica que as concentrações séricas mínimas médias e individuais de trastuzumab variaram em cada estudo e em todos os estudos, mas não houve um efeito claro da administração concomitante de paclitaxel na farmacocinética do trastuzumab. A comparação dos dados de farmacocinética do trastuzumab do estudo M77004, no qual mulheres com CMm HER2 positivo foram tratadas concomitantemente com trastuzumab, paclitaxel e doxorubicina, com os dados de farmacocinética do trastuzumab em estudos nos quais o trastuzumab foi administrado em monoterapia (H0649g) ou em associação com uma antraciclina mais ciclofosfamida ou paclitaxel (H0648g), não sugeriu haver qualquer efeito da doxorubicina e paclitaxel na farmacocinética do trastuzumab.

Os dados de farmacocinética do estudo H4613g/GO01305 sugeriram que a carboplatina não teve qualquer 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/contraceção

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar contraceção eficaz durante o tratamento com trastuzumab e durante 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 no ser humano de 2 mg/kg de formulação intravenosa de trastuzumab, os quais revelaram não haver evidência de diminuição da fertilidade ou de danos no feto. Observou-se transferência placentária de trastuzumab durante o período inicial (dias 20-50 da gestação) e tardio (dias 120- 150 da gestação) do desenvolvimento fetal. Desconhece-se se o trastuzumab pode afetar a capacidade reprodutiva. Uma vez que os estudos de reprodução realizados em animais nem sempre permitem prever a resposta humana, deve evitar-se a utilização de trastuzumab durante a gravidez, a menos que o benefício potencial para a mãe supere o risco potencial para o feto.

Após a comercialização, foram notificados casos de compromisso da função e/ou crescimento renal fetal associado a oligoidrâmnios, alguns associados a hipoplasia pulmonar fatal do feto, em mulheres grávidas a receber tratamento com trastuzumab. As mulheres que engravidem devem ser aconselhadas sobre a possibilidade de danos 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, recomenda-se uma monitorização cuidadosa por uma equipa multidisciplinar.

Amamentação

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

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre a fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

Lista tabelada de reações adversas

Nesta secção foram utilizadas as seguintes categorias de frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Em cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

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

Todos os termos incluídos baseiam-se na percentagem mais elevada observada nos ensaios clínicos de referência. 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 de referência (N = 8386) e após a 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 polipos)	Progressão de neoplasia maligna	Desconhecido
	Progressão neoplásica	Desconhecido
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	Desconhecido
	Trombocitopenia imune	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	Frequente
	+Reação anafilática	Raro
	+Choque anafilático	Raro
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diminuição de peso/perda de peso	Muito frequente
	Anorexia	Muito frequente
	Síndrome de lise tumoral	Desconhecido
	Hipercaliemia	Desconhecido
Perturbações do foro psiquiátrico	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
	Hipertonia	Frequente
	Sonolência	Frequente
Afeções oculares	Conjuntivite	Muito frequente

Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa	Frequência
	Hipersecreção lacrimal	Muito frequente
	Olho seco	Frequente
	Edema papilar	Desconhecido
	Hemorragia da retina	Desconhecido
Afeções do ouvido e do labirinto	Surdez	Pouco frequente
Cardiopatias	¹ Tensão arterial diminuída	Muito frequente
	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	Desconhecido
	Ritmo de galope presente	Desconhecido
Vasculopatias	Afrontamentos	Muito frequente
	⁺ ¹ Hipotensão	Frequente
	Vasodilatação	Frequente
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	⁺ Dispneia	Muito frequente
	Tosse	Muito frequente
	Epistaxe	Muito frequente
	Rinorreia	Muito frequente
	⁺ Pneumonia	Frequente
	Asma	Frequente
	Doenças pulmonares	Frequente
	⁺ Derrame pleural	Frequente
	⁺ ¹ Sibilos	Pouco frequente
	Pneumonite	Pouco frequente
	⁺ Fibrose pulmonar	Desconhecido
	⁺ Dificuldade respiratória	Desconhecido
	⁺ Insuficiência respiratória	Desconhecido
	⁺ Infiltração pulmonar	Desconhecido
	⁺ Edema pulmonar agudo	Desconhecido
	⁺ Síndrome de dificuldade respiratória aguda	Desconhecido
	⁺ Broncospasmo	Desconhecido
	⁺ Hipoxia	Desconhecido
	⁺ Saturação de oxigénio diminuída	Desconhecido
	Edema da laringe	Desconhecido
	Ortopneia	Desconhecido
	Edema pulmonar	Desconhecido
	Doença pulmonar intersticial	Desconhecido
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
	Hemorróidas	Frequente

Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa	Frequência
	Boca seca	Frequente
Afeções hepatobiliares	Lesão hepatocelular	Frequente
	Hepatite	Frequente
	Hipersensibilidade dolorosa do fígado	Frequente
	Icterícia	Raro
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
	Xerose cutânea	Frequente
	Equimose	Frequente
	Hiperidrose	Frequente
	Erupção cutânea maculopapulosa	Frequente
	Prurido	Frequente
	Onicoclasia	Frequente
	Dermatite	Frequente
	Urticária	Pouco frequente
	Angioedema	Desconhecido
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	Desconhecido
	Glomerulonefropatia	Desconhecido
	Insuficiência renal	Desconhecido
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais	Oligoidrâmnios	Desconhecido
	Hipoplasia renal	Desconhecido
	Hipoplasia pulmonar	Desconhecido
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
	Sintomas tipo gripe	Muito frequente
	Reações relacionadas com a perfusão	Muito frequente
	Dor	Muito frequente
	Pirexia	Muito frequente
	Inflamação da mucosa	Muito frequente
	Edema periférico	Muito frequente
	Mal-estar geral	Frequente
	Edema	Frequente

Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa	Frequência
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Contusão	Frequente

⁺ Refere-se a reações adversas que foram notificadas em associação com um desfecho fatal.

¹ Refere-se a reações adversas que são notificadas principalmente em associação com reações relacionadas com a perfusão. As percentagens específicas para estas não estão disponíveis.

* Observado com a terapêutica de associação no seguimento de antraciclina e em associação com taxanos.

Descrição de reações adversas selecionadas

Disfunção cardíaca

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

Em 3 ensaios clínicos de referência com 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 administrada apenas quimioterapia (i.e., não receberam trastuzumab) e nos doentes aos quais foi administrado trastuzumab sequencialmente após um taxano (0,3–0,4%). A taxa foi mais elevada nos doentes aos quais foi administrado trastuzumab concomitantemente com um taxano (2,0%). No contexto neo-adjuvante, a experiência com a administração concomitante de trastuzumab e um regime com antraciclina em dose baixa é limitada (ver secção 4.4).

Quando o trastuzumab foi administrado após a conclusão de quimioterapia adjuvante, observou-se insuficiência cardíaca de classe III-IV da NYHA em 0,6% dos doentes no braço 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 ICC grave (Classe III e IV da NYHA) no braço de tratamento de 1 ano com trastuzumab foi de 0,8%, e a taxa de disfunção ventricular esquerda sintomática ligeira 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 em 71,4% dos doentes tratados com trastuzumab. A reversibilidade da disfunção ventricular esquerda sintomática ligeira e assintomática foi demonstrada em 79,5% dos doentes. Aproximadamente, 17% dos acontecimentos relacionados com disfunção cardíaca ocorreram após a conclusão do trastuzumab.

Nos ensaios de referência com trastuzumab intravenoso no contexto metastático, a incidência de disfunção cardíaca variou entre 9% e 12% quando foi associada ao paclitaxel, em comparação com 1%–4% com o paclitaxel isoladamente. Em monoterapia, a taxa foi de 6%–9%. A taxa de disfunção cardíaca mais elevada foi observada em doentes a receber trastuzumab concomitantemente com uma antraciclina/ciclofosfamida (27%), e foi significativamente superior do que com antraciclina/ciclofosfamida apenas (7%–10%). Num ensaio subsequente com monitorização prospetiva da função cardíaca, a incidência de ICC sintomática foi de 2,2% em doentes a receber trastuzumab e docetaxel em comparação com 0% em doentes a receber apenas docetaxel. A maioria dos doentes (79%) que desenvolveram disfunção cardíaca nestes ensaios melhoraram depois de terem recebido 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 terão alguma forma de reação relacionada com a perfusão. Contudo, a maior parte das reações relacionadas com a perfusão são de intensidade ligeira a moderada (sistema de classificação NCI-CTC) e tendem a

ocorrer no início do tratamento, i.e. durante a primeira, segunda e terceira perfusão e com menor frequência nas perfusões subsequentes. As reações incluem arrepios, febre, dispneia, hipotensão, sibilos, broncospasmo, taquicardia, saturação de oxigênio diminuída, dificuldade respiratória, erupção cutânea, náuseas, vômitos e cefaleia (ver secção 4.4). A taxa de reações relacionadas com a perfusão de todos os graus variou entre os estudos, conforme a indicação, a metodologia de recolha de dados e se o trastuzumab foi administrado concomitantemente com quimioterapia ou em monoterapia.

As reações anafiláticas graves que requerem intervenção adicional imediata podem ocorrer, normalmente, durante a primeira ou segunda perfusão de trastuzumab (ver secção 4.4) e têm sido associadas a um desfecho fatal.

Foram observadas reações anafilactoides em casos isolados.

Toxicidade hematológica

Ocorreram com muita frequência neutropenia febril, leucopenia, anemia, trombocitopenia e neutropenia. Desconhece-se a frequência de ocorrência de hipoprotrombinemia. O risco de neutropenia pode aumentar ligeiramente quando o trastuzumab é administrado com docetaxel após terapêutica com antraciclinas.

Acontecimentos pulmonares

Ocorrem reações adversas pulmonares graves em associação com a utilização de trastuzumab e as mesmas foram associadas a um desfecho fatal. Estas incluem, mas não se limitam a, infiltrados pulmonares, síndrome de dificuldade respiratória aguda, pneumonia, pneumonite, derrame pleural, dificuldade respiratória, edema pulmonar agudo e insuficiência respiratória (ver secção 4.4).

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

Imunogenicidade

No estudo neoadjuvante-adjuvante de cancro da mama em estádios precoces (BO22227), com um seguimento mediano superior a 70 meses, 10,1% (30/296) dos doentes tratados com trastuzumab intravenoso desenvolveu anticorpos contra o trastuzumab. Foram detetados anticorpos neutralizantes anti-trastuzumab após o início do tratamento, em amostras de 2 de 30 doentes no braço de trastuzumab intravenoso.

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

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

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 com a sobredosagem em ensaios clínicos no ser humano. Nos ensaios clínicos, não foram administradas doses únicas de trastuzumab isoladamente superiores a 10 mg/kg; foi estudada uma dose de manutenção de 10 mg/kg de 3 em 3 semanas, na sequência de uma dose de

carga de 8 mg/kg, num ensaio clínico em doentes com cancro gástrico metastático. As doses até este nível foram bem toleradas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo-fármaco, código ATC: L01FD01

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

O trastuzumab é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante contra o recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2). Observa-se uma sobre-expressão do HER2 em 20%–30% dos cancros primários da mama. Os estudos das taxas de positividade HER2 no cancro gástrico, utilizando imunohistoquímica (IHQ) e hibridização de fluorescência *in situ* (FISH) ou hibridização cromogénica *in situ* (CISH), demonstraram que existe uma variação ampla da positividade HER2 que varia entre 6,8% a 34,0% para a IHQ e entre 7,1% a 42,6% para a FISH. Os estudos indicam que os doentes com cancro da mama cujos tumores apresentam uma sobre-expressão do HER2 têm um tempo de sobrevida livre de doença menor, em comparação com os doentes cujos tumores não apresentam uma sobre-expressão do HER2. O domínio extracelular do recetor (ECD, p105) pode libertar-se para a corrente sanguínea e pode ser determinado em amostras de soro.

Mecanismo de ação

O trastuzumab liga-se com elevada afinidade e especificidade ao sub-domínio 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, o trastuzumab demonstrou inibir a proliferação de células tumorais humanas com sobre-expressão do HER2, em ensaios *in vitro* e em animais. Adicionalmente, o trastuzumab é um mediador potente da citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos (ADCC – *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*). *In vitro*, a ADCC mediada pelo trastuzumab demonstrou exercer o seu efeito preferencialmente nas células cancerosas com sobre-expressão do HER2, em comparação com células cancerosas que não apresentam sobre-expressão do HER2.

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

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

O trastuzumab só deve ser utilizado em doentes cujos tumores apresentam uma sobre-expressão do HER2 ou amplificação do gene HER2, conforme determinada por um ensaio exato e validado. A sobre-expressão do HER2 deve ser detetada utilizando uma avaliação com base em imunohistoquímica (IHQ) de blocos de tumor fixados (ver secção 4.4). A amplificação do gene HER2 deve ser detetada utilizando a hibridização de fluorescência *in situ* (FISH) ou hibridização cromogénica *in situ* (CISH) de blocos de tumores fixados. Os doentes são elegíveis para tratamento com trastuzumab se apresentarem uma sobre-expressão acentuada do HER2, conforme descrito por uma pontuação de 3+ por IHQ ou um resultado positivo de FISH ou CISH.

Para assegurar resultados exatos e reprodutíveis, os testes têm de ser efetuados num laboratório especializado que possa assegurar a validação dos procedimentos do teste.

O sistema de pontuação recomendado para avaliar os padrões de coloração por IHQ é conforme indicado na tabela 2:

Tabela 2: Sistema de pontuação recomendado para avaliar os padrões de coloração por IHQ no cancro da mama

Pontuação	Padrão de coloração	Avaliação da sobre-expressão do HER2
0	Não se observa coloração ou observa-se coloração da membrana em <10% das células tumorais	Negativo
1+	É detetada uma coloração ligeira/quase impercetível da membrana em >10% das células tumorais. As células apresentam coloração apenas numa parte da membrana.	Negativo
2+	É detetada uma coloração completa, embora fraca a moderada, da membrana em >10% das células tumorais.	Equívoco
3+	É detetada uma coloração completa e acentuada da membrana em >10% das células tumorais.	Positivo

Em geral, o ensaio por FISH é considerado 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 houver mais do que 4 cópias do gene HER2 por célula tumoral, no caso de não se utilizar o cromossoma 17 como controlo.

Em geral, o ensaio por CISH é considerado positivo se houver mais do que 5 cópias do gene HER2 por núcleo em mais de 50% das células tumorais.

Para obter as instruções completas sobre como efetuar e interpretar o ensaio, consulte o folheto informativo dos ensaios de FISH e CISH validados. Podem também ser aplicáveis as recomendações oficiais para a determinação do HER2.

Para qualquer outro método que possa seja utilizado para a determinação da expressão da proteína ou do gene HER2, os testes devem ser efetuados apenas por laboratórios que utilizem métodos validados adequados, de acordo com o estado da arte. Os referidos métodos têm de ser de uma precisão e exatidão suficientemente claras para demonstrar a sobre-expressão do HER2 e têm de permitir a distinção entre a sobre-expressão moderada (em conformidade com 2+) e acentuada (em conformidade com 3+) do HER2.

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

Deve utilizar-se apenas um ensaio exato e validado para detetar a sobre-expressão do HER2 ou amplificação do gene HER2. Recomenda-se a IHQ como primeira modalidade de ensaio e, nos casos em que também é necessária a determinação do estado de amplificação do gene HER2, deve aplicar-se uma técnica de hibridização por prata *in situ* (SISH) ou uma técnica de FISH. No entanto, a tecnologia SISH é recomendada de modo a permitir a avaliação paralela da histologia e morfologia do tumor. Para assegurar a validação dos procedimentos do teste e a obtenção de resultados exatos e reprodutíveis, a determinação do HER2 tem de ser efetuada num laboratório com profissionais treinados. As instruções completas para efetuar e interpretar os resultados do ensaio devem ser obtidas através do folheto informativo fornecido com os ensaios utilizados para determinação do HER2.

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

Num estudo de comparação de métodos (estudo D008548), observou-se um elevado grau de concordância (>95%) para as técnicas de 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 com base em imunohistoquímica (IHQ) de blocos de tumor fixados; a amplificação do gene HER2 deve ser detetada utilizando hibridização *in situ*, por SISH ou FISH em blocos de tumor fixados.

O sistema de pontuação recomendado para avaliar os padrões de coloração por IHQ é conforme indicado na tabela 3:

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

Pontuação	Amostra cirúrgica – padrão de coloração	Biopsia - padrão de coloração	Avaliação da sobre-expressão do HER2
0	Sem reatividade ou reatividade da membrana em <10% das células tumorais	Sem reatividade ou reatividade da membrana em qualquer célula tumoral	Negativo
1+	Reatividade ligeira/quase impercetível da membrana em $\geq 10\%$ das células tumorais; as células são reativas apenas numa parte da sua membrana	Agregado de células tumorais com uma reatividade ligeira/quase impercetível da membrana, independentemente da percentagem de células tumorais coradas	Negativo
2+	Reatividade fraca a moderada da membrana, completa, basolateral ou lateral, em $\geq 10\%$ das células tumorais	Agregado de células tumorais com uma reatividade fraca a moderada da membrana, completa, basolateral ou lateral, independentemente da percentagem de células tumorais coradas	Equívoco
3+	Reatividade forte da membrana, completa, basolateral ou lateral, em $\geq 10\%$ das células tumorais	Agregado de células tumorais com uma reatividade forte da membrana, completa, basolateral ou lateral, independentemente da percentagem de células tumorais coradas	Positivo

Em geral, a SISH ou FISH são consideradas positivas se a razão entre o número de cópias do gene HER2 por célula tumoral e o número de cópias do cromossoma 17 for superior ou igual a 2.

Eficácia e segurança clínicas

Cancro da mama metastático

O trastuzumab foi utilizado em ensaios clínicos, em monoterapia, em doentes com CMm cujos tumores apresentam sobre-expressão do HER2 e que não responderam a um ou mais regimes de quimioterapia para o tratamento da sua doença metastática (trastuzumab isoladamente).

O trastuzumab também foi utilizado em associação com paclitaxel ou docetaxel no tratamento de doentes sem exposição anterior a quimioterapia para a sua doença metastática. Os doentes que tinham recebido anteriormente quimioterapia adjuvante, à base de antraciclinas, foram tratados com paclitaxel (175 mg/m^2 por perfusão durante 3 horas) com ou sem trastuzumab. No ensaio de referência com docetaxel (100 mg/m^2 por perfusão durante 1 hora), com ou sem trastuzumab, 60% dos doentes tinham recebido anteriormente quimioterapia adjuvante à base de antraciclinas. Os doentes foram tratados com trastuzumab até progressão da doença.

A eficácia do trastuzumab em associação com paclitaxel, em doentes que não receberam anteriormente antraciclinas em contexto adjuvante, não foi estudada. Contudo, o trastuzumab mais

docetaxel foi eficaz em doentes, independentemente de terem recebido ou não, anteriormente, antraciclinas em contexto adjuvante.

O método para determinação da sobre-expressão do HER2 utilizado para determinar a elegibilidade dos doentes para os ensaios clínicos de referência com trastuzumab em monoterapia e trastuzumab mais paclitaxel empregou a marcação imunohistoquímica do HER2 de material fixado de tumores mamários, utilizando os 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 de 2+ ou 3+ foram incluídos, enquanto que os que apresentavam colorações de 0 ou 1+ foram excluídos. Mais de 70% dos doentes recrutados apresentavam uma sobre-expressão de 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 do HER2 no ensaio de referência com docetaxel, com ou sem trastuzumab, foi a imunohistoquímica. Uma minoria de doentes foram testados utilizando hibridização de fluorescência *in situ* (FISH). Neste ensaio, 87% dos doentes recrutados apresentavam doença com uma IHQ3+ e 95% apresentavam doença com uma IHQ3+ e/ou FISH-positiva.

Posologia semanal no cancro da mama metastático

Os resultados da eficácia provenientes dos estudos em monoterapia e terapêutica de associação estão resumidos na tabela 4:

Tabela 4: Resultados de eficácia provenientes dos estudos em monoterapia e terapêutica de associação

Parâmetro	Monoterapia	Terapêutica de associação			
	Trastuzumab ¹ N=172	Trastuzumab mais paclitaxel ² N=68	Paclitaxel ² N=77	Trastuzumab mais docetaxel ³ N=92	Docetaxel ³ N=94
Taxa de resposta (IC 95%)	18% (13-25)	49% (36-61)	17% (9-27)	61% (50-71)	34% (25-45)
Duração mediana da resposta (meses) (IC 95%)	9,1 (5,6-10,3)	8,3 (7,3-8,8)	4,6 (3,7-7,4)	11,7 (9,3-15,0)	5,7 (4,6-7,6)
TTP mediano (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)
Sobrevida 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 = Tempo decorrido até à progressão da doença (*time to progression*); “ne” indica que não pode ser estimado ou que não foi ainda atingido.

1. Estudo H0649g: subgrupo de doentes IHQ3+
2. Estudo H0648g: subgrupo de doentes IHQ3+
3. Estudo M77001: conjunto de análise completa (intenção de tratar), resultados aos 24 meses

Tratamento de associação com trastuzumab e anastrozol

Estudou-se o trastuzumab em associação com o anastrozol no tratamento de primeira linha de doentes pós-menopáusicas com CMm com sobre-expressão de HER2, positivopara recetores hormonais (i.e. recetores do estrogénio (RE) e/ou recetores da progesterona (RP)). A sobrevida sem progressão duplicou no braço do trastuzumab mais anastrozol em comparação com o anastrozol (4,8 meses *versus* 2,4 meses). Quanto aos outros parâmetros, as melhorias observadas com a associação foram em relação à resposta global (16,5% *versus* 6,7%), taxa de benefício clínico (42,7% *versus* 27,9%), tempo até à progressão (4,8 meses *versus* 2,4 meses). No que diz respeito ao tempo até à resposta e duração da resposta, não se registou qualquer diferença entre os braços. A sobrevida global mediana foi prolongada em 4,6 meses nos doentes no braço da associação. A diferença não foi estatisticamente significativa; no entanto, mais de metade dos doentes no braço do anastrozol isoladamente mudaram para um regime contendo trastuzumab após a progressão da doença.

Posologia de 3 em 3 semanas no cancro da mama metastático

Os resultados da eficácia provenientes dos estudos não comparativos em monoterapia e terapêutica de associação estão resumidos na tabela 5:

Tabela 5: Resultados da eficácia provenientes dos estudos não comparativos em monoterapia e terapêutica de associação

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

TTP = Tempo decorrido até à progressão da doença (*time to progression*); “ne” indica que não pode ser estimado ou que não foi ainda atingido.

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 semanalmente 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 no fígado foi significativamente reduzida em doentes tratados com a associação trastuzumab e paclitaxel, em comparação com paclitaxel isoladamente (21,8% *versus* 45,7%; $p=0,004$). Houve mais doentes tratados com trastuzumab e paclitaxel que tiveram progressão no sistema nervoso central do que os que foram tratados com paclitaxel isoladamente (12,6% *versus* 6,5%; $p=0,377$).

Cancro da mama em estadio precoce (contexto adjuvante)

O cancro da mama em estadio precoce é definido como um carcinoma da mama primário invasivo, não metastático.

No contexto do tratamento adjuvante, o trastuzumab foi investigado em 4 ensaios multicêntricos e aleatorizados de grandes dimensões.

- O estudo BO16348 foi concebido para comparar um e dois anos de tratamento com trastuzumab administrado de 3 em 3 semanas *versus* observação, em doentes com CMp HER2 positivo após cirurgia, quimioterapia estabelecida e radioterapia (se aplicável). Para além disso, foi feita a comparação de dois anos de tratamento com trastuzumab *versus* 1 ano de tratamento com trastuzumab. Aos doentes designados para receber trastuzumab foi-lhes administrada uma dose de carga inicial de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg de 3 em 3 semanas durante um ano ou dois anos.
- Os estudos NSABP B-31 e NCCTG N9831, que compreendem a análise conjunta, foram concebidos para investigar a utilidade clínica da associação do tratamento com trastuzumab e paclitaxel após quimioterapia com AC; adicionalmente, o estudo NCCTG N9831 também investigou a adição sequencial de trastuzumab à quimioterapia com AC→P em doentes com CMp HER2 positivo, após cirurgia.
- O estudo BCIRG 006 foi concebido para investigar a associação do tratamento com trastuzumab e docetaxel após quimioterapia com AC, ou em associação com docetaxel e carboplatina, em doentes com CMp HER2 positivo, após cirurgia.

No ensaio HERA, o cancro da mama em estadio precoce foi limitado ao adenocarcinoma da mama primário, invasivo, operável, 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 CMp foi limitado a mulheres com cancro da mama operável com 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 negativo ou dimensão do tumor >2 cm, independentemente do estado hormonal).

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

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

Tabela 6: Resultados da eficácia do estudo BO16348

Parâmetro	Seguimento mediano de 12 meses*		Seguimento mediano de 8 anos**	
	Observação N=1693	Trastuzumab 1 Ano N=1693	Observação N=1697***	Trastuzumab 1 Ano N=1702***
Sobrevida livre de doença				
- N.º doentes com acontecimento	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
- N.º doentes sem acontecimento	1474 (87,1%)	1566 (92,5%)	1127 (66,4%)	1231 (72,3%)
Valor de <i>p versus</i> observação	<0,0001		< 0,0001	
Razão de risco <i>versus</i> observação	0,54		0,76	
Sobrevida livre de recorrência				
- N.º doentes com acontecimento	208 (12,3%)	113 (6,7%)	506 (29,8%)	399 (23,4%)
- N.º doentes sem acontecimento	1485 (87,7%)	1580 (93,3%)	1191 (70,2%)	1303 (76,6%)
Valor de <i>p versus</i> observação	<0,0001		<0,0001	
Razão de risco <i>versus</i> observação	0,51		0,73	
Sobrevida livre de metastização à distância				
- N.º doentes com acontecimento	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	399 (23,4%)
- N.º doentes sem acontecimento	1508 (89,1%)	1594 (94,6%)	1209 (71,2%)	1303 (76,6%)

Parâmetro	Seguimento mediano de 12 meses*		Seguimento mediano de 8 anos**	
	Observação N=1693	Trastuzumab 1 Ano N=1693	Observação N=1697***	Trastuzumab 1 Ano N=1702***
Valor de <i>p</i> versus observação	<0,0001		<0,0001	
Razão de risco versus observação	0,50		0,76	
Sobrevida global (morte)				
- N.º doentes com acontecimento	40 (2,4%)	31 (1,8%)	350 (20,6%)	278 (16,3%)
- N.º doentes sem acontecimento	1653 (97,6%)	1662 (98,2%)	1347 (79,4%)	1424 (83,7%)
Valor de <i>p</i> versus observação	0,24		0,0005	
Razão de risco versus observação	0,75		0,76	

* Objetivo final coprimário de 1 ano de sobrevida livre de doença versus observação atingiu o limite estatístico pré-definido

** Análise final (incluindo a mudança de 52% dos doentes do braço de observação para trastuzumab)

*** Existe uma discrepância no tamanho global da amostra devido a um pequeno número de doentes que foram aleatorizados após a data de corte, para a análise de seguimento mediano de 12 meses

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

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

Nesta análise final, a extensão do tratamento com trastuzumab para dois anos de duração não demonstrou ter um benefício adicional em relação ao tratamento por 1 ano [RR para a sobrevida livre de doença na população com intenção de tratar (ITT) de 2 anos versus 1 ano=0,99 (IC 95%: 0,87; 1,13), valor de *p*=0,90 e RR para a sobrevida global=0,98 (0,83; 1,15), valor de *p*=0,78]. A taxa de disfunção cardíaca assintomática aumentou no braço de tratamento de 2 anos (8,1% versus 4,6% no braço de tratamento de 1 ano). Houve um maior número de doentes com, pelo menos, uma reação adversa de grau 3 ou 4 no braço de tratamento de 2 anos (20,4%) em comparação com o braço de tratamento de 1 ano (16,3%).

Nos estudos NSABP B-31 e NCCTG N9831, o trastuzumab foi administrado em associação com paclitaxel, após quimioterapia com AC.

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

- injeção intravenosa de doxorrubicina, 60 mg/m², administrada de 3 em 3 semanas durante 4 ciclos.
- ciclofosfamida intravenosa, 600 mg/m² durante 30 minutos, administrada de 3 em 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 de 3 em 3 semanas durante 4 ciclos (dia 1 de cada ciclo).

Os resultados de eficácia da análise conjunta dos ensaios NSABP B-31 e NCCTG 9831, aquando da análise definitiva da sobrevida livre de doença*, encontram-se resumidos na tabela 7. A duração mediana do seguimento foi de 1,8 anos para os doentes no braço da AC→P e de 2,0 anos para os doentes no braço da AC→PH.

Tabela 7: Resumo dos resultados de eficácia da análise conjunta dos ensaios NSABP B-31 e NCCTG N9831 aquando da análise definitiva da sobrevida livre de doença*

Parâmetro	AC→P (n=1679)	AC→PH (n=1672)	Razão de risco vs. AC→P (IC 95 %) valor de <i>p</i>
Sobrevida livre de doença N.º doentes com acontecimento (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) <i>p</i> <0,0001
Recorrência à distância N.º doentes com acontecimento	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37; 0,60) <i>p</i> <0,0001
Morte (acontecimento de sobrevida global): N.º doentes com acontecimento	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48; 0,92) <i>p</i> =0,014**

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

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

** O valor de *p* para a sobrevida global não ultrapassou o limite estatístico pré-especificado para a comparação de AC→PH vs. AC→P

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

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

A análise final pré-planeada da sobrevida 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 da AC→PH). O tratamento com a AC→PH resultou numa melhoria estatisticamente significativa da sobrevida global em comparação com a AC→P (RR estratificada=0,64; IC 95% [0,55; 0,74]; valor de *p* do teste de *log-rank* <0,0001). Aos 8 anos, a taxa de sobrevida foi estimada em 86,9% para o braço da AC→PH e em 79,4% no braço da AC→P, um benefício absoluto de 7,4% (IC 95% de 4,9%; 10,0%). Os resultados finais da sobrevida global da análise conjunta dos estudos NSABP B-31 e NCCTG N9831 estão resumidos na tabela 8 abaixo:

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

Parâmetro	AC→P (N=2032)	AC→PH (N=2031)	Valor de <i>p</i> versus AC→P	Razão de risco versus AC→P (IC 95%)
Morte (acontecimento de sobrevida global): N.º de doentes com o evento (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	<0,0001	0,64 (0,55; 0,74)

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

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

No estudo BCIRG 006, o trastuzumab foi administrado em associação com docetaxel no seguimento de quimioterapia com AC (AC→DH), ou em associação 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 subsequente)

o qual foi seguido por:

- carboplatina - com um objetivo de AUC=6 mg/ml/min, administrada por perfusão intravenosa, durante 30-60 minutos, repetida de 3 em 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 no braço da AC→D e de 3,0 anos em cada um dos braços da AC→DH e DCarbH.

Tabela 9 Perspetiva geral da análise de eficácia de BCIRG 006 AC→D *versus* AC→DH

Parâmetro	AC→D (n=1073)	AC→DH (n=1074)	Razão de risco vs. AC→D (IC 95%) valor de <i>p</i>
Sobrevida livre de doença N.º doentes com acontecimento	195	134	0,61 (0,49; 0,77) <i>p</i> <0,0001
Recorrência à distância N.º doentes com acontecimento	144	95	0,59 (0,46; 0,77) <i>p</i> <0,0001
Morte (acontecimento de sobrevida global) N.º doentes com acontecimento	80	49	0,58 (0,40; 0,83) <i>p</i> =0,0024

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

Tabela 10 Perspetiva geral da análise de eficácia de BCIRG 006 AC→D *versus* DCarbH

Parâmetro	AC→D (n=1073)	DCarbH (n=1074)	Razão de risco vs. AC→D (IC 95%) valor de <i>p</i>
Sobrevida livre de doença N.º doentes com acontecimento	195	145	0,67 (0,54; 0,83) <i>p</i> =0,0003
Recorrência à distância N.º doentes com acontecimento	144	103	0,65 (0,50; 0,84) <i>p</i> =0,0008
Morte (acontecimento de sobrevida global) N.º doentes com acontecimento	80	56	0,66 (0,47; 0,93) <i>p</i> =0,0182

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

Para o objetivo final primário, sobrevida livre de doença, no estudo BCIRG 006, a razão de risco traduz-se num benefício absoluto, em termos de estimativas da taxa de sobrevida livre de doença de 3 anos de 5,8 pontos percentuais (86,7% *versus* 80,9%) a favor do braço da AC→DH (trastuzumab) e 4,6 pontos percentuais (85,5% *versus* 80,9%) a favor do braço do DCarbH (trastuzumab) em comparação com a AC→D.

No estudo BCIRG 006, 213/1075 doentes no braço do DCarbH (TCH), 221/1074 doentes no braço da AC→DH (AC→TH), e 217/1073 no braço da AC→D (AC→T) apresentaram um índice de desempenho de Karnofsky ≤90 (quer 80 ou 90). Não se observou qualquer benefício de sobrevida livre de doença neste subgrupo de doentes (razão de risco=1,16; IC 95% [0,73; 1,83] para o DCarbH (TCH) *versus* AC→D (AC→T); razão de risco=0,97; IC 95% [0,60; 1,55] para a AC→DH (AC→TH) *versus* AC→D).

Para além disso, realizou-se uma análise exploratória *post-hoc* dos conjuntos de dados da análise conjunta dos estudos clínicos NSABP B-31/NCCTG N9831* e BCIRG006, que combinou os acontecimentos de sobrevida livre de doença e os acontecimentos cardíacos sintomáticos, a qual se encontra 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, que combinou os acontecimentos de sobrevida 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 Razão de risco da sobrevida livre de doença (IC 95%) valor de <i>p</i>	0,48 (0,39; 0,59) <i>p</i> <0,0001	0,61 (0,49; 0,77) <i>p</i> <0,0001	0,67 (0,54; 0,83) <i>p</i> =0,0003
Análise de eficácia no seguimento a longo prazo** Razão de risco da sobrevida livre de doença (IC 95%) valor de <i>p</i>	0,61 (0,54; 0,69) <i>p</i> <0,0001	0,72 (0,61; 0,85) <i>p</i> <0,0001	0,77 (0,65; 0,90) <i>p</i> =0,0011
Análise exploratória <i>post-hoc</i> com sobrevida livre de doença e acontecimentos cardíacos sintomáticos Seguimento a longo-prazo** Razão 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 sobrevida livre de doença. A duração mediana do seguimento foi de 1,8 anos no braço da AC→P e de 2,0 anos no braço da 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 da AC→PH e de 7,9 anos (intervalo: 0,0 a 12,2) para o braço da AC→P; a duração mediana de seguimento a longo prazo para o estudo BCIRG 006 foi de 10,3 anos tanto para o braço da AC→D (intervalo: 0,0 a 12,6) como para o braço do DCarbH (intervalo: 0,0 a 13,1) e foi de 10,4 anos (intervalo: 0,0 a 12,7) para o braço da AC→DH

Cancro da mama em estadio precoce (contexto neo-adjuvante/adjuvante)

Até à data, não estão disponíveis resultados que comparem a eficácia do trastuzumab administrado com quimioterapia em contexto adjuvante com a que foi obtida em contexto neo-adjuvante/adjuvante.

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

No estudo MO16432, administrou-se trastuzumab (8 mg/kg de dose de carga, seguida de 6 mg/kg de manutenção, de 3 em 3 semanas) concomitantemente com 10 ciclos de quimioterapia neo-adjuvante

do seguinte modo:

- Doxorubicina 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, de 4 em 4 semanas durante 3 ciclos

seguido após a cirurgia de

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

Os resultados de eficácia do estudo MO16432 estão resumidos na tabela 12. A duração mediana de seguimento no braço do trastuzumab foi de 3,8 anos.

Tabela 12: Resultados de eficácia do estudo MO1643232

Parâmetro	Quimioterapia + trastuzumab (n=115)	Quimioterapia apenas (n=116)	
Sobrevida livre de acontecimento			Razão de risco (IC 95%)
N.º doentes com acontecimento	46	59	0,65 (0,44; 0,96) <i>p</i> =0,0275
Resposta patológica completa total* (IC 95%)	40% (31,0; 49,6)	20,7% (13,7; 29,2)	<i>p</i> =0,0014
Sobrevida global			Razão de risco (IC 95%)
N.º doentes com acontecimento	22	33	0,59 (0,35; 1,02) <i>p</i> =0,0555

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

Foi estimado um benefício absoluto de 13 pontos percentuais a favor do braço do trastuzumab em termos de uma taxa de sobrevida livre de acontecimento de 3 anos (65% *versus* 52%).

Cancro gástrico metastático

O trastuzumab foi estudado num ensaio de fase III, aleatorizado, aberto, ToGA (BO18255), 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 intravenoso – 800 mg/m²/dia por perfusão intravenosa contínua durante 5 dias, administrado de 3 em 3 semanas durante 6 ciclos (dias 1 a 5 de cada ciclo)

Cada um dos quais foi administrado com:

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

Os resultados de eficácia do estudo BO18225A encontram-se resumidos na tabela 13:

Tabela 3: Resultados de eficácia do estudo BO18225

Parâmetro	FP N=290	FP +H N=294	RR (IC 95%)	valor de p
Sobrevida global, mediana em meses	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Sobrevida livre de progressão, mediana em meses	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Tempo até à progressão da doença, mediana em 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 em meses	4,8	6,9	0,54 (0,40-0,73)	<0,0001

FP+H: Fluoropirimidina/cisplatina + trastuzumab

FP: Fluoropirimidina/cisplatina

^a Razão de probabilidade

Foram recrutados para o ensaio doentes anteriormente não tratados com adenocarcinoma do estômago ou da junção gastroesofágica, inoperável, localmente avançado ou recorrente e/ou metastático, HER2 positivo, sem critérios para terapêutica curativa. O objetivo final primário foi a sobrevida global, que foi definida como o tempo desde a data da aleatorização até à data de morte por qualquer causa. Na altura da análise, um total de 349 doentes aleatorizados tinham morrido: 182 doentes (62,8%) no braço de controlo e 167 doentes (56,8%) no braço de tratamento. A maioria das mortes foram devidas a acontecimentos relacionados com o cancro subjacente.

Análises de subgrupo *post-hoc* indicam que os efeitos positivos do tratamento limitam-se a atingir os tumores com níveis mais elevados de proteína HER2 (IHK2+/FISH+ ou IHQ3+). A sobrevida global mediana para o grupo com expressão elevada de HER2 foi de 11,8 meses *versus* 16 meses, RR de 0,65 (IC 95 % de 0,51-0,83) e a sobrevida livre de progressão mediana foi de 5,5 meses *versus* 7,6 meses, RR de 0,64 (IC 95 % de 0,51-0,79), para a FP *versus* FP + H, respetivamente. Para a sobrevida global, a RR foi de 0,75 (IC 95% de 0,51-1,11) no grupo de IHQ2+/FISH+ e a RR foi de 0,58 (IC 95% de 0,41-0,81) no grupo de IHQ3+/FISH+.

Numa análise exploratória de subgrupo realizada no ensaio ToGA (BO18255), não houve um benefício aparente na sobrevida global com a adição de trastuzumab em doentes com um ECOG PS 2 no início do tratamento [RR de 0,96 (IC 95% de 0,51-1,79)], doença não mensurável [RR de 1,78 (IC 95% de 0,87-3,66)] e localmente avançada [RR de 1,20 (IC 95% de 0,29-4,97)].

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com trastuzumab em todos os subgrupos da população pediátrica no 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 CMm HER2 positivo, CMp HER2 positivo, CGa HER2 positivo ou outros tipos de tumor, e voluntários saudáveis, em 18 ensaios de fase I, II e III a receber trastuzumab por perfusão intravenosa. Um modelo de dois compartimentos com eliminação do compartimento central, paralela, linear 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. Por conseguinte, não se pode inferir um valor constante para a semivida do trastuzumab. O $t_{1/2}$ diminuiu com a diminuição das concentrações dentro de um intervalo posológico (ver tabela 16). Os doentes com CMm e CMp tiveram parâmetros farmacocinéticos semelhantes (p. 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 $\mu\text{g/ml}$ 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 de 3,63 l para doentes com CGa. No modelo final de farmacocinética populacional, para além do tipo de tumor primário, foram identificadas como sendo estatisticamente significativas, com impacto na exposição do trastuzumab, as covariáveis peso corporal, aspartato aminotransferase e albumina séricas. Contudo, a magnitude do efeito destas covariáveis na exposição do trastuzumab sugere que é pouco provável que as mesmas tenham um efeito clinicamente significativo nas concentrações do trastuzumab.

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

Tabela 14: Valores da exposição farmacocinética previstos para a população no ciclo 1 (mediana com percentis de 5-95) para os regimes posológicos de trastuzumab por perfusão intravenosa nos doentes com CMm, CMp e CGa

Regime	Tipo de tumor primário	N	C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC _{0-21 dias} ($\mu\text{g.dia/ml}$)
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 de 5-95) para os regimes posológicos de trastuzumab por perfusão intravenosa nos doentes com CMm, CMp e CGa

Regime	Tipo de tumor primário	N	$C_{min,ss}^*$ ($\mu\text{g/ml}$)	$C_{max,ss}^{**}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{ss, 0-21 \text{ dias}}$ ($\mu\text{g.dia/ml}$)	Tempo até ao estado estacionário *** (semana)
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
4 mg/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 até 90% no estado estacionário

Tabela 16: Valores dos parâmetros farmacocinéticos previstos para a população no estado estacionário para os regimes posológicos de trastuzumab por perfusão intravenosa 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

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 eliminação) ao fim de 7 meses.

Antigénio livre HER2-ECD em circulação

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

Os níveis de HER2-ECD livre observados, no início do tratamento, em doentes com CGm foram comparáveis aos dos doentes com CMm e CMp, não se tendo observado um impacto aparente na depuração do trastuzumab.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos com uma duração de até 6 meses, não se observou qualquer evidência 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. O trastuzumab não é genotóxico. Um estudo com trealose, um dos principais excipientes da formulação, não revelou qualquer toxicidade.

Não foram realizados estudos a longo prazo em animais para estabelecer o potencial carcinogénico do trastuzumab, nem para determinar os seus efeitos na fertilidade do macho.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloridrato de L-histidina mono-hidratado
L-histidina
 α,α -trealose di-hidratada
Polissorbato 20

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 estas provocam a agregação da proteína.

6.3 Prazo de validade

Frascos para injetáveis não abertos

4 anos.

Após reconstituição e diluição

Após reconstituição assética com água estéril para preparações injetáveis, foi demonstrada estabilidade química e física da solução reconstituída durante 7 dias a 2°C-8°C.

Após diluição assética em sacos de cloreto de polivinilo, de polietileno ou de polipropileno, contendo cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) solução injetável, foi demonstrada a estabilidade química e física de Ontruzant até 30 dias a 2°C-8°C, e 24 horas a temperatura não superior a 30°C.

De um ponto de vista microbiológico, a solução reconstituída e a solução para perfusão de Ontruzant devem ser utilizadas imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, as condições e os tempos de conservação anteriores à utilização serão da responsabilidade do utilizador e normalmente não deverão ser superiores a 24 horas a 2°C-8°C, exceto se a reconstituição e diluição tiverem ocorrido sob condições asséticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar a solução reconstituída.

Condições de conservação do medicamento reconstituído e diluído, ver secção 6.3 e 6.6.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ontruzant 150 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Um frasco para injetáveis de vidro transparente do tipo I, de 15 ml, com rolha de borracha de butilo laminada com uma película de fluororesina, contendo 150 mg de trastuzumab.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

Ontruzant 420 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Um frasco para injetáveis de vidro transparente do tipo I, de 40 ml, com rolha de borracha de butilo laminada com uma película de fluororesina, contendo 420 mg de trastuzumab.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Ontruzant é fornecido em frascos para injetáveis para administração única, estéreis, isentos de conservantes e de pirogênios.

Deve utilizar-se uma técnica assética adequada nos procedimentos de reconstituição e diluição. Deve-se 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 sob condições asséticas por pessoal treinado, de acordo com as regras de boas práticas, especialmente no que respeita à preparação assética de produtos para administração parentérica.
- 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.

Ontruzant deve ser cuidadosamente manuseado durante a reconstituição. A formação de uma quantidade excessiva de espuma durante a reconstituição ou agitar a solução reconstituída poderá dar origem a problemas relacionados com a quantidade de Ontruzant que pode ser retirada do frasco para injetáveis.

A solução reconstituída não deve ser congelada.

Ontruzant 150 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis 150 mg de Ontruzant deve ser reconstituído com 7,2 ml de água estéril para preparações injetáveis (não fornecida). Deve evitar-se a utilização de outros solventes para a reconstituição.

Isto resultará numa solução de 7,4 ml para utilização de uma dose única contendo, aproximadamente, 21 mg/ml de trastuzumab, com um pH de aproximadamente 6,0. Um excedente de volume de 4% assegurará que a dose indicada de 150 mg poderá ser retirada de cada frasco para injetáveis.

Ontruzant 420 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis 420 mg de Ontruzant deve ser reconstituído com 20 ml de água estéril para preparações injetáveis (não fornecida). Deve evitar-se a utilização de outros solventes para a reconstituição.

Isto resultará numa solução de 21 ml para utilização de uma dose única contendo, aproximadamente, 21 mg/ml de trastuzumab, com um pH de aproximadamente 6,0. Um excedente de volume de 5% assegurará que a dose indicada de 420 mg poderá ser retirada de cada frasco para injetáveis.

Ontruzant frasco para injetáveis		Volume de água estéril para preparações injetáveis		Concentração final
Frasco para injetáveis de 150 mg	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
Frasco para injetáveis de 420 mg	+	20 ml	=	21 mg/ml

Instruções para a reconstituição assética

- Utilizando uma seringa estéril, injetar lentamente o volume apropriado (como indicado acima) de água estéril para preparações injetáveis no frasco para injetáveis que contém Ontruzant liofilizado, dirigindo o jato para o liofilizado.
- Rodar cuidadosamente o frasco para injetáveis para promover a 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. Ontruzant reconstituído consiste numa 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:

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

Utilizando uma seringa e agulha estéreis, deve retirar-se a quantidade adequada de solução do frasco para injetáveis e adicioná-la a um saco de perfusão contendo 250 ml de cloreto de sódio a 0,9%. Não utilizar soluções com glucose (ver secção 6.2). O saco deve ser cuidadosamente invertido para misturar a solução, de modo a evitar a formação de espuma.

Os medicamentos para administração parentérica devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas e alterações de coloração antes da administração.

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

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Países Baixos

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

EU/1/17/1241/001
EU/1/17/1241/002

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

Data da primeira autorização: 15 de novembro de 2017
Data da última renovação: 19 de julho de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

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

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

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

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
Hillerød, 3400
Dinamarca

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,
República da Coreia

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Países Baixos

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

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

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

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

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da 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**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ontruzant 150 mg pó para concentrado para solução para perfusão
trastuzumab

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:
Cloridrato de L-histidina mono-hidratado, L-histidina, α,α -trealose di-hidratada, polissorbato 20.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas 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.

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

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Países Baixos

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

EU/1/17/1241/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

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

Ontruzant 150 mg pó para concentrado
trastuzumab
Apenas para administração por via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

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

Ontruzant 420 mg pó para concentrado para solução para perfusão
trastuzumab

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:
Cloridrato de L-histidina mono-hidratado, L-histidina, α,α -trealose di-hidratada, polissorbato 20.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas 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.

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

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Países Baixos

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

EU/1/17/1241/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

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

Ontruzant 420 mg pó para concentrado para solução para perfusão
trastuzumab
Apenas para administração por via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Ontruzant 150 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Ontruzant 420 mg pó para concentrado para solução para perfusão

trastuzumab

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

1. O que é Ontruzant e para que é utilizado

Ontruzant contém a substância ativa trastuzumab, que é um anticorpo monoclonal. Os anticorpos monoclonais ligam-se a proteínas ou antígenos específicos. O trastuzumab foi concebido para ligar-se seletivamente a um antígeno chamado recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2). O HER2 encontra-se em grandes quantidades na superfície de algumas células cancerosas, onde estimula o seu crescimento. Quando Ontruzant se liga ao HER2 impede o crescimento dessas células e provoca a sua morte.

O seu médico pode prescrever-lhe Ontruzant para o tratamento do cancro da mama e do cancro gástrico se:

- tiver cancro da mama em estadio precoce com níveis elevados de uma proteína chamada HER2.
- tiver cancro da mama metastático (cancro da mama que se disseminou para além do tumor original) com níveis elevados de HER2. Ontruzant pode ser prescrito em associação com o medicamento quimioterapêutico paclitaxel ou docetaxel, como o primeiro tratamento para o cancro da mama metastático, ou poderá ser prescrito isoladamente se outros tratamentos não foram bem sucedidos. É também utilizado em associação com medicamentos chamados inibidores da aromatase em doentes com cancro da mama metastático, com níveis elevados de HER2 e recetores hormonais positivos (cancro que é sensível à presença de hormonas sexuais femininas).
- tiver cancro gástrico metastático com níveis elevados de HER2, em associação com outros medicamentos para o cancro, a capecitabina, ou 5-fluorouracilo e cisplatina.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Ontruzant

Não utilize Ontruzant se

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

Advertências e precauções

O seu médico irá acompanhar a sua terapêutica de perto.

Monitorização do coração

O tratamento com Ontruzant (isoladamente ou com um taxano) pode afetar o coração, especialmente se alguma vez utilizou uma antraciclina (os 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. Por conseguinte, o funcionamento do seu coração será controlado antes, durante (de 3 em 3 meses) e após (até 2 a 5 anos) o tratamento com Ontruzant. Se desenvolver qualquer sinal de insuficiência cardíaca (bombeamento inadequado do sangue pelo coração), o funcionamento do seu coração poderá ser verificado com mais frequência (em intervalos de 6 a 8 semanas), poderá receber tratamento para a insuficiência cardíaca ou poderá ter de parar o tratamento com Ontruzant.

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

- alguma vez teve insuficiência cardíaca, doença da artéria coronária, doença das válvulas do coração (sopro no coração), tensão arterial alta, tiver tomado qualquer medicamento para a tensão arterial alta ou se está atualmente a tomar qualquer medicamento para a tensão arterial alta.
- alguma vez tiver sido tratado com um medicamento chamado doxorrubicina ou epirubicina (medicamentos utilizados para tratar o cancro), ou se está atualmente a ser tratado com os referidos medicamentos. Estes medicamentos (ou qualquer outra antraciclina) podem danificar o músculo do coração e aumentar o risco de ter problemas cardíacos com Ontruzant.
- tiver falta de ar, especialmente se estiver atualmente a ser tratado com um taxano. Ontruzant pode causar dificuldades respiratórias, especialmente quando é administrado pela primeira vez. Isto pode ser mais grave se já sofrer de falta de ar. Muito raramente, os doentes com dificuldade respiratória grave antes do tratamento morreram quando lhes foi administrado Ontruzant.
- recebeu alguma vez outro tratamento para o cancro.

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

Crianças e adolescentes

Ontruzant não é recomendado em doentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Ontruzant

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

A eliminação de Ontruzant do seu corpo pode demorar até 7 meses. Por conseguinte, se começar a tomar qualquer medicamento novo nos 7 meses após o fim do tratamento, deve informar o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro de que lhe foi administrado Ontruzant.

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 Ontruzant 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 Ontruzant durante a gravidez. Em casos raros, observou-se uma redução na quantidade de líquido (amniótico) que rodeia o bebé em desenvolvimento no útero, em mulheres grávidas a receber Ontruzant. Esta situação pode ser prejudicial para o seu bebé no útero e foi associada a um desenvolvimento incompleto dos pulmões, resultando em morte fetal.

Amamentação

Não amamente o seu bebé durante a terapêutica com Ontruzant nem nos 7 meses após a última dose, uma vez que Ontruzant 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

Ontruzant 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

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

3. Como utilizar Ontruzant

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 Ontruzant. Ontruzant só deverá ser administrado por um médico ou enfermeiro. O seu médico irá prescrever uma dose e regime de tratamento adequados para si. A dose de Ontruzant depende do seu peso corporal.

Ontruzant é administrado sob a forma de uma perfusão numa veia (perfusão intravenosa, “gota-a-gota”). Esta formulação intravenosa não se destina a administração subcutânea e deve ser administrada apenas por perfusão intravenosa.

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

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

Ontruzant é administrado de 3 em 3 semanas para o cancro da mama em estadió precoce, cancro da mama metastático e cancro gástrico metastático. Ontruzant também pode ser administrado uma vez por semana para o cancro da mama metastático.

Se parar de utilizar Ontruzant

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 três em três semanas (dependendo do seu esquema posológico). Isto ajudará o seu medicamento a funcionar o melhor possível.

A eliminação de Ontruzant do seu corpo poderá demorar até 7 meses. Por conseguinte, o seu médico poderá decidir continuar a verificar o funcionamento do seu coração, mesmo depois de terminar o 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, Ontruzant pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Alguns destes efeitos indesejáveis podem ser graves e podem levar a hospitalização.

Durante uma perfusão de Ontruzant podem ocorrer arrepios, febre e outros sintomas do tipo gripe. 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, dificuldade em respirar, tensão arterial alta ou baixa, alterações do ritmo cardíaco (palpitações, coração acelerado ou batimento irregular do coração), inchaço da face e dos lábios, erupção na pele e sensação de cansaço. Alguns destes sintomas podem ser graves e alguns doentes morreram (ver secção 2 “Advertências e precauções”).

Estes efeitos ocorrem principalmente com a primeira perfusão intravenosa (“gota-a-gota” na veia) e durante as primeiras horas após o início da perfusão. Estes são, geralmente, temporários. Será observado por um profissional de saúde durante a perfusão e durante, pelo menos, seis horas após o início da primeira perfusão e durante duas horas após o início das perfusões seguintes. Se desenvolver uma reação, o seu profissional de saúde irá diminuir ou parar a perfusão e poderá administrar-lhe um tratamento para contrariar os efeitos indesejáveis. A perfusão poderá ser continuada após melhoria dos sintomas.

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

Efeitos indesejáveis graves

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

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

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

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

Se tiver qualquer um dos sintomas mencionados acima quando o seu tratamento com Ontruzant tiver terminado, deve consultar o seu médico e informá-lo de que foi anteriormente tratado com Ontruzant.

Os efeitos indesejáveis listados a seguir podem ocorrer em qualquer altura durante o tratamento com Ontruzant, para além dos relacionados com a perfunção.

Efeitos indesejáveis muito frequentes de Ontruzant (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- infeções
- diarreia
- prisão de ventre
- dispepsia (azia)
- fadiga
- erupções na pele
- dor no peito
- dor abdominal
- dor nas articulações
- baixo número de glóbulos vermelhos e glóbulos brancos (células que ajudam a combater as infeções), por vezes com febre
- dor muscular
- conjuntivite
- olhos lacrimejantes
- sangramento do nariz
- corrimento nasal
- queda de cabelo
- tremor
- afrontamentos
- tonturas
- alterações das unhas
- perda de peso
- perda de apetite
- insónia (dificuldade em adormecer)
- 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
- náuseas

Efeitos indesejáveis frequentes de Ontruzant (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- | | |
|---------------------------------------|---------------------------------------|
| • reações alérgicas | • secura da boca e da pele |
| • infeções da garganta | • olhos secos |
| • infeções da bexiga e da pele | • transpiração |
| • inflamação da mama | • sensação de fraqueza e indisposição |
| • inflamação ou do fígado | • ansiedade |
| • alterações nos rins | • depressão |
| • hipertonia | • asma |
| (tónus ou tensão muscular aumentados) | • infeção pulmonar |
| • dor nos braços e/ou pernas | • doenças pulmonares |
| • erupção na pele com comichão | • dor nas costas |

- sonolência
- hemorroidas
- comichão
- câibras nas pernas
- dor no pescoço
- dor nos ossos
- acne

Efeitos indesejáveis pouco frequentes de Ontruzant (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

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

Efeitos indesejáveis raros de Ontruzant (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas):

- icterícia (descoloração amarelada da pele e dos olhos)
- reacções anafiláticas

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

- coagulação sanguínea anormal ou comprometida
- níveis de potássio elevados
- inchaço ou hemorragia na parte de trás dos olhos
- choque
- ritmo cardíaco anormal
- dificuldade respiratória
- insuficiência respiratória
- acumulação aguda de líquido nos pulmões
- estreitamento agudo das vias respiratórias
- níveis de oxigénio no sangue anormalmente baixos
- dificuldade em respirar quando deitado
- lesão do fígado
- inchaço da cara, lábios e garganta
- insuficiência renal

Durante a gravidez:

- níveis anormalmente baixos do líquido que rodeia o bebé no útero
- insuficiência pulmonar do feto no desenvolvimento no útero
- desenvolvimento anormal pulmonar do feto no útero

Alguns dos efeitos indesejáveis que tiver podem ser devidos ao próprio cancro. Se receber Ontruzant em associação com quimioterapia, alguns destes efeitos também poderão ser devidos à quimioterapia.

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, 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 Ontruzant

Ontruzant 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 impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis após VAL/EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- O frasco fechado deve ser conservar 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 anteriores à utilização serão da responsabilidade do utilizador e normalmente não deverão ser superiores a 24 horas a 2°C – 8°C.
- Não utilize Ontruzant 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 Ontruzant

- A substância ativa é o trastuzumab. Cada frasco para injetáveis contém
 - 150 mg de trastuzumab, que tem de que ser dissolvido em 7,2 ml de água para preparações injetáveis, ou
 - 420 mg de trastuzumab, que tem de que ser dissolvido em 20 ml de água para preparações injetáveis.
- A solução resultante contém, aproximadamente, 21 mg/ml de trastuzumab.
- Os outros componentes são cloridrato de L-histidina mono-hidratado, L-histidina, α,α -trealose di-hidratada, polissorbato 20.

Qual o aspeto de Ontruzant e conteúdo da embalagem

Ontruzant é um pó para concentrado para solução para perfusão intravenosa, o qual é fornecido num frasco para injetáveis de vidro com uma rolha de borracha, contendo 150 mg ou 420 mg de trastuzumab. O pó é um granulado branco a amarelo pálido. Cada embalagem exterior contém 1 frasco para injetáveis com pó.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Países Baixos

Fabricante

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Países Baixos

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

België/Belgique/Belgien

Organon Belgium

Tel/Tél: 0080066550123 (+32 2 2418100)

dpoc.benelux@organon.com**България**

Органон (И.А.) Б.В. - клон България

Тел.: +359 2 806 3030

dpoc.bulgaria@organon.com**Česká republika**

Organon Czech Republic s.r.o.

Tel.: +420 233 010 300

dpoc.czech@organon.com**Danmark**

Organon Denmark ApS

Tlf: + 45 44 84 68 00

info.denmark@organon.com**Deutschland**

Organon Healthcare GmbH

Tel: 0800 3384 726 (+49 (0) 89 2040022 10)

dpoc.germany@organon.com**Eesti**

Organon Pharma B.V. Estonian RO

Tel: +372 66 61 300

dpoc.estonia@organon.com**Ελλάδα**

BIANEΞ A.E

Τηλ: +30 210 80091 11

Mailbox@vianex.gr**España**

Organon Salud, S.L.

Tel: +34 91 591 12 79

France

Organon France

Tél: + 33 (0) 1 57 77 32 00

Hrvatska

Organon Pharma d.o.o.

Tel: + 385 1 638 4530

dpoc.croatia@organon.com**Ireland**

Organon Pharma (Ireland) Limited

Tel: +353 15828260

medinfo.ROI@organon.com**Lietuva**

Organon Pharma B.V. Lithuania atstovybė

Tel.: + 370 52041693

dpoc.lithuania@organon.com**Luxembourg/Luxemburg**

Organon Belgium

Tel/Tél: 0080066550123 (+32 2 2418100)

dpoc.benelux@organon.com**Magyarország**

Organon Hungary Kft.

Tel.: +36 1 766 1963

dpoc.hungary@organon.com**Malta**

Organon Pharma B.V., Cyprus branch

Tel.: +356 22778116

dpoc.cyprus@organon.com**Nederland**

N.V. Organon

Tel.: 00800 66550123 (+32 2 2418100)

dpoc.benelux@organon.com**Norge**

Organon Norway AS

Tlf: +47 24 14 56 60

info.norway@organon.com**Österreich**

Organon Healthcare GmbH

Tel: +49 (0) 89 2040022 10

dpoc.austria@organon.com**Polska**

Organon Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 105 50 01

organonpolska@organon.com**Portugal**

Organon Portugal, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: +351 218705500

geral_pt@organon.com**România**

Organon Biosciences S.R.L.

Tel: + 40 21 527 29 90

dpoc.romania@organon.com**Slovenija**

Organon Pharma B.V., Oss, podružnica Ljubljana

Tel: + 386 1 300 10 80

dpoc.slovenia@organon.com

Ísland

Vistor hf.

Sími: + 354 535 7000

Italia

Organon Italia S.r.l.

Tel: +39 06 90259059

dpoc.italy@organon.com

Κύπρος

Organon Pharma B.V., Cyprus branch

Τηλ.: +357 22866730

dpoc.cyprus@organon.com

Latvija

Ārvalsts komersanta "Organon Pharma B.V." pārstāvniecība

Tel: + 371 66968876

dpoc.latvia@organon.com

Slovenská republika

Organon Slovakia s. r. o.

Tel: +421 2 44 88 98 88

dpoc.slovakia@organon.com

Suomi/Finland

Organon Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0) 29 170 3520

dpoc.finland@organon.com

Sverige

Organon Sweden AB

Tel: +46 8 502 597 00

dpoc.sweden@organon.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

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

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 profissionais de saúde

Ontruzant 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 Ontruzant (trastuzumab) e não outro medicamento que contenha trastuzumab (por. ex., trastuzumab emtansina ou trastuzumab deruxtecano).

Mantenha sempre este medicamento na embalagem original fechada, no frigorífico, a uma temperatura de 2°C - 8°C.

Deve utilizar-se uma técnica assética adequada nos procedimentos de reconstituição e diluição. Deve-se 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 Ontruzant reconstituído de forma assética com água para preparações injetáveis estéril (não é fornecida) é física e quimicamente estável durante 7 dias a 2°C - 8°C após reconstituição e não deve ser congelado.

Após diluição assética em sacos de cloreto de polivinilo, de polietileno ou de polipropileno, contendo cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) solução injetável, foi demonstrada a estabilidade química e física de Ontruzant até 30 dias a 2°C - 8°C, e 24 horas a temperatura não superior a 30 °C.

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

Preparação, manuseamento e armazenamento asséticos

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

- realizada sob condições asséticas por pessoal treinado, de acordo com as regras de boas práticas, especialmente no que respeita à preparação assética de produtos para administração parentérica.
- 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.

Ontruzant 150 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis com Ontruzant 150 mg é reconstituído com 7,2 ml de água para preparações injetáveis (não fornecida). Deve evitar-se a utilização de outros solventes para a reconstituição. Isto resultará numa solução de 7,4 ml para utilização numa dose única contendo, aproximadamente, 21 mg/ml de trastuzumab. Um excedente de volume de 4% assegurará que a dose indicada de 150 mg poderá ser retirada de cada frasco para injetáveis.

Ontruzant 420 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis com Ontruzant 420 mg é reconstituído com 20 ml de água para preparações injetáveis (não fornecida). Deve evitar-se a utilização de outros solventes para a reconstituição. Isto resultará numa solução de 21 ml para utilização numa dose única contendo, aproximadamente, 21 mg/ml de trastuzumab. Um excedente de volume de 5% assegurará que a dose indicada de 420 mg poderá ser retirada de cada frasco para injetáveis.

Ontruzant frasco para injetáveis		Volume de água estéril para preparações injetáveis		Concentração final
Frasco para injetáveis de 150 mg	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
Frasco para injetáveis de 420 mg	+	20 ml	=	21 mg/ml

Instruções para reconstituição assética

Ontruzant deve ser cuidadosamente manuseado durante a reconstituição. A formação de uma quantidade excessiva de espuma durante a reconstituição ou agitar Ontruzant reconstituído poderá dar origem a problemas relacionados com a quantidade de Ontruzant que pode ser retirada do frasco para injetáveis.

- Utilizando uma seringa estéril, injetar lentamente o volume apropriado (como indicado acima) de água para preparações injetáveis no frasco para injetáveis que contém Ontruzant liofilizado, dirigindo o jato para o liofilizado.
- Rodar cuidadosamente o frasco para injetáveis para promover a 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. Ontruzant reconstituído consiste numa 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:

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

Utilizando uma seringa e agulha estéreis, deve retirar-se a quantidade adequada de solução do frasco para injetáveis e adicioná-la a um saco de perfusão de cloreto de polivinilo, polietileno ou polipropileno, contendo 250 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9%. Não utilizar soluções com glucose. O saco deve ser cuidadosamente invertido para misturar a solução, de modo a evitar a formação de espuma. As soluções para administração parentérica devem ser inspecionadas visualmente quanto à presença de partículas e descoloração antes da administração.