ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

-1. NOME DO MEDICAMENTO

Phesgo 600 mg/600 mg solução injetável
Phesgo 1200 mg/600 mg solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Phesgo 600 mg/600 mg solução injetável

Um frasco para injetáveis com 10 ml de solução contém 600 mg de pertuzumab e 600 mg de trastuzumab.
Cada ml de solução contém 60 mg de pertuzumab e 60 mg de trastuzumab

Phesgo 1200 mg/600 mg solução injetável

Um frasco para injetáveis com 15 ml de solução contém 1200 mg de pertuzumab e 600 mg de trastuzumab.
Cada ml de solução contém 80 mg de pertuzumab e 40 mg de trastuzumab

Pertuzumab e trastuzumab são anticorpos monoclonais imunoglobulina (Ig)G1 humanizados, produzidos em células de mamífero (ovário de hamster chinês) por tecnologia de ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante.

Excipiente com efeito conhecido
Cada frasco para injetáveis de 15 ml de Phesgo contém 6 mg de polissorbato 20.
Cada frasco para injetáveis de 10 ml de Phesgo contém 4 mg de polissorbato 20.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução límpida a opalescente, incolor a ligeiramente acastanhada, pH 5,2--5,8, osmolaridade de 270--370 e 275--375 mOsmol/kg para as soluções de 1200 mg/600 mg e 600 mg/600 mg, respetivamente.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Cancro da mama em estádios precoces (EBC)

Phesgo é indicado para utilização, em associação com quimioterapia, para o:
- tratamento neoadjuvante de doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo, localmente avançado, inflamatório, ou em estádios precoces com elevado risco de recidiva (ver secção 5.1)
- tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo em estádio precoce com elevado risco de recidiva (ver secção 5.1)

Cancro da mama metastizado (MBC)

Phesgo é indicado para utilização, em associação com docetaxel, em doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo, metastizado ou localmente recorrente não ressecável, que não tenham recebido previamente tratamento anti-HER2 ou quimioterapia para a sua doença metastática.

4.2 Posologia e modo de administração

Phesgo apenas deve ser iniciado sob supervisão de um médico com experiência na administração de medicamentos antineoplásicos. Phesgo deve ser administrado por um profissional de saúde preparado para controlar anafilaxia e num local onde estejam imediatamente disponíveis instalações completas de reanimação.
Após a terapêutica com pertuzumab ter sido estabelecida com segurança, o médico pode determinar a adequação da administração de Phesgo fora do contexto clínico (por exemplo, em casa) por um profissional de saúde (ver secção 4.4).

Para prevenir erros de medicação é importante verificar o rótulo do frasco para injetáveis, de forma a garantir que o medicamento a ser preparado e administrado é Phesgo.

Os doentes que atualmente se encontram a receber pertuzumab e trastuzumab por via intravenosa podem mudar para Phesgo.
A mudança de tratamento de pertuzumab e trastuzumab por via intravenosa para Phesgo (ou vice-versa) foi investigada no estudo MO40628 (ver secções 4.8 e 5.1).

Posologia

Os doentes tratados com Phesgo têm de ter um tumor com classificação HER2 positivo, definido como um resultado 3+ por imunohistoquímica (IHC) e/ou uma razão ≥ 2 por hibridação *in situ* (ISH), avaliados por um teste validado.

De forma a assegurar resultados precisos e reprodutíveis, o teste tem de ser realizado num laboratório especializado que possa assegurar a validação dos procedimentos do teste. Para instruções completas da realização e interpretação dos ensaios, por favor consultar os folhetos informativos dos ensaios validados de teste HER2.

Para as recomendações de dose de Phesgo no cancro da mama em estádio precoce e metastizado, por favor consultar a Tabela 1.

Tabela 1: Recomendação de dose e administração de Phesgo

	Dose (independentemente do peso corporal)	Duração aproximada da injeção subcutânea	Tempo de observação [ab]
Dose de carga	1200 mg pertuzumab/ 600 mg trastuzumab	8 minutos	30 minutos
Dose de manutenção (a cada 3 semanas)	600 mg pertuzumab/ 600 mg trastuzumab	5 minutos	15 minutos

[a]Os doentes devem ser observados relativamente a reações relacionadas com a injeção e a reações de hipersensibilidade
[b]O período de observação deve iniciar-se após a administração de Phesgo e deve ser completado antes de qualquer administração subsequente de quimioterapia

Em doentes a receber um taxano, Phesgo deve ser administrado antes do taxano.

Quando administrado com Phesgo, a dose inicial recomendada de docetaxel é de 75 mg/m^2 e, subsequentemente, aumentada até 100 mg/m^2, dependendo do regime escolhido e da tolerabilidade à dose inicial. Alternativamente, docetaxel pode ser administrado na dose de 100 mg/m^2, a cada 3 semanas, desde o início, novamente dependendo do regime escolhido. Se for utilizado um regime

baseado em carboplatina, a dose recomendada de docetaxel é de 75 mg/m^2 durante a totalidade do tratamento (sem aumento de dose). Quando administrado com Phesgo no contexto adjuvante, a dose recomendada de paclitaxel é de 80 mg/m^2, uma vez por semana, durante 12 ciclos semanais.

Em doentes a receber um regime à base de antraciclinas, Phesgo deve ser administrado após a finalização do regime completo da antraciclina (ver secção 4.4).

Cancro da mama metastizado

Phesgo deve ser administrado em associação com docetaxel. O tratamento com Phesgo pode continuar até à progressão da doença ou toxicidade não controlável, mesmo que o tratamento com docetaxel seja descontinuado (ver secção 4.4).

Cancro da mama em estádios precoces

No contexto neoadjuvante, Phesgo deve ser administrado durante 3 a 6 ciclos, em associação com quimioterapia, como parte de um regime completo de tratamento para cancro da mama em estádios precoces (ver secção 5.1).

No contexto adjuvante, Phesgo deve ser administrado durante um período total de um ano (até 18 ciclos ou até recidiva da doença, ou toxicidade não controlada, o que ocorrer primeiro), como parte de um regime completo para cancro da mama em estádios precoces, e independentemente do momento da cirurgia. O tratamento deve incluir quimioterapia padrão à base de antraciclinas e/ou taxanos. Phesgo deve ser iniciado no Dia 1 do primeiro ciclo contendo taxano e deve continuar mesmo que a quimioterapia seja descontinuada.

Doses em atraso ou em falta

Se o intervalo entre duas injeções sequenciais for:

- inferior a 6 semanas, a dose de manutenção de Phesgo 600 mg/600 mg deve ser administrada o mais rapidamente possível. Seguidamente, deve continuar-se o esquema de administração a cada 3 semanas.
- 6 semanas ou mais, deve ser novamente administrada uma dose de carga de Phesgo 1200 mg/600 mg, seguida de doses de manutenção de Phesgo 600 mg/600 mg a cada 3 semanas.

Modificações de doses

Não se recomendam reduções de dose de Phesgo. Pode ser necessária a descontinuação do tratamento com Phesgo, de acordo com o critério do médico.

Os doentes podem continuar o tratamento durante períodos de mielossupressão reversível induzida por quimioterapia mas, durante este período, devem ser cuidadosamente monitorizados no que respeita a complicações de neutropenia.

Para modificações de dose de docetaxel e de outra quimioterapia, consultar o resumo das características do medicamento (RCM) aplicável.

Disfunção ventricular esquerda

Phesgo deve ser suspenso durante, pelo menos, 3 semanas, em caso de sinais e sintomas sugestivos de insuficiência cardíaca congestiva. Phesgo deve ser descontinuado se a insuficiência cardíaca sintomática for confirmada (para mais detalhes, ver secção 4.4).

Doentes com cancro da mama metastizado

Na fase de pré-tratamento os doentes devem ter uma fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) ≥ 50%. Phesgo deve ser suspenso durante, pelo menos, 3 semanas em caso de:

- diminuição da FEVE para menos de 40%
- uma FEVE de 40%--45% associada a uma diminuição ≥ a 10 pontos percentuais abaixo dos valores pré--tratamento.

Phesgo pode ser reiniciado se a FEVE recuperar para > 45%, ou para 40--45% associado a uma diferença de < 10 pontos percentuais abaixo dos valores pré-tratamento.

Doentes com cancro da mama em estádio precoce

Na fase de pré--tratamento os doentes devem ter uma FEVE ≥ 55% (≥ 50% após completarem a componente antraciclina da quimioterapia, se esta for administrada).

Phesgo deve ser suspenso durante, pelo menos, 3 semanas em caso de diminuição da FEVE para menos de 50% associada a uma diminuição ≥ a 10 pontos percentuais abaixo dos valores pré--tratamento.

Phesgo pode ser reiniciado se a FEVE recuperar para ≥ 50%, ou para uma diferença de < 10 pontos percentuais abaixo dos valores pré-tratamento.

Populações especiais:

Idosos

No global, não se observaram diferenças na eficácia de Phesgo em doentes com idade ≥ 65 e < 65 anos. Não é necessário ajuste de dose em doentes com idade ≥ 65 anos. Estão disponíveis dados limitados em doentes com idade > 75 anos.

Por favor consultar a avaliação de segurança em doentes idosos na secção 4.8.

Compromisso renal

Não é necessário ajustar a dose de Phesgo em doentes com compromisso ligeiro a moderado da função renal. Não se podem fazer recomendações de dose para doentes com compromisso grave da função renal devido aos limitados dados de farmacocinética (PK) disponíveis (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

A segurança e eficácia de Phesgo não foram estudadas em doentes com compromisso hepático. É pouco provável que os doentes com compromisso hepático necessitem de ajuste de dose de Phesgo. Não se recomendam ajustes de dose específicos (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Phesgo em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existe utilização relevante de Phesgo na população pediátrica na indicação de cancro da mama.

Mudança de pertuzumab e trastuzumab, administrados por via intravenosa, para Phesgo

- Nos doentes a receber pertuzumab e trastuzumab por via intravenosa, nos quais a última administração tenha ocorrido há menos de 6 semanas, Phesgo deve ser administrado numa dose de manutenção de 600 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab, com administrações subsequentes a cada 3 semanas.

- Nos doentes a receber pertuzumab e trastuzumab por via intravenosa, nos quais a última administração tenha ocorrido há 6 semanas ou mais, Phesgo deve ser administrado numa dose de carga de 1200 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab, seguida de administrações subsequentes numa dose de manutenção de 600 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab a cada 3 semanas.

Modo de administração

Phesgo deve ser administrado apenas como uma injeção subcutânea. Phesgo não se destina a administração intravenosa.

O local da injeção deve ser alternado apenas entre a coxa esquerda e a coxa direita. As novas injeções devem ser administradas em pele saudável a, pelo menos, 2,5 cm do local anterior e nunca em zonas onde a pele se apresente vermelha, com equimose, com sensibilidade dolorosa ou endurecida. A dose não deve ser dividida entre duas seringas ou entre dois locais de administração. Durante o curso do tratamento com Phesgo, outros medicamentos de administração subcutânea devem ser injetados preferencialmente em locais diferentes.

A dose de carga e a dose de manutenção devem ser administradas ao longo de 8 e 5 minutos, respetivamente.

Recomenda-se um período de observação de 30 minutos após a conclusão da administração da dose de carga de Phesgo, e de 15 minutos após a conclusão da administração da dose de manutenção, para monitorização de reações relacionadas com a injeção (ver secções 4.4 e 4.8).

Reações relacionadas com a injeção

Pode reduzir-se a velocidade de administração ou interromper-se a injeção se o doente tiver sintomas relacionados com a injeção (ver secção 4.4 e secção 4.8). O tratamento com oxigénio, agonistas beta, anti-histamínicos, fluidos intravenosos de administração rápida e antipiréticos pode também ajudar a aliviar sintomas sistémicos.

Reações de hipersensibilidade/anafilaxia

A injeção deve ser descontinuada imediata e permanentemente se o doente tiver uma reação de grau 4 NCI--CTCAE (anafilaxia), broncoespasmo ou síndrome de dificuldade respiratória aguda (ver secção 4.4 e secção 4.8).

Para instruções de utilização e manuseamento do medicamento antes da administração, ver a secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

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.

Disfunção ventricular esquerda (incluindo insuficiência cardíaca congestiva)

Foram notificadas diminuições da FEVE com medicamentos que bloqueiam a atividade HER2, incluindo pertuzumab e trastuzumab. A incidência de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo sintomática (DVE [insuficiência cardíaca congestiva]) foi superior em doentes tratados com pertuzumab em associação com trastuzumab e quimioterapia quando comparado com trastuzumab e quimioterapia. A maioria dos casos notificados de insuficiência cardíaca sintomática em contexto adjuvante ocorreu em doentes que receberam quimioterapia à base de antraciclinas (ver secção 4.8). Os doentes que receberam previamente antraciclinas ou radioterapia na região torácica podem ter um risco superior de diminuições da FEVE, com base em estudos com pertuzumab intravenoso em associação com trastuzumab e quimioterapia.

Doentes com antecedentes de doença cardíaca grave ou patologias graves, antecedentes de arritmias ventriculares ou fatores de risco de arritmias ventriculares foram excluídos do ensaio principal FEDERICA de Phesgo em contexto (neo)adjuvante no tratamento do cancro da mama precoce.

Phesgo não foi estudado em doentes com: valores de FEVE < 55 % (EBC) ou < 50% (MBC) antes do início do tratamento; história prévia de insuficiência cardíaca congestiva (ICC); doenças que possam diminuir a função ventricular esquerda, tais como hipertensão não controlada, enfarte do miocárdio recente, arritmia cardíaca grave que requeira tratamento, ou exposição anterior a antraciclinas em doses cumulativas > 360 mg/m^2 de doxorrubicina ou o seu equivalente. Adicionalmente, pertuzumab em combinação com trastuzumab e quimioterapia não foi estudado em doentes com diminuições da FEVE < 50% durante a terapêutica adjuvante prévia com trastuzumab.

Deve avaliar-se a FEVE antes do início de Phesgo e em intervalos regulares durante o tratamento (p. e.x., uma vez durante o tratamento neoadjuvante e a cada 12 semanas no contexto adjuvante e metastático) para assegurar que a FEVE se encontra dentro dos limites normais. Se a FEVE tiver diminuído como indicado na secção 4.2 e não tiver melhorado, ou se tiver diminuído mais na avaliação subsequente, deve-se considerar seriamente a interrupção de Phesgo, exceto se os benefícios para o doente individual forem considerados superiores aos riscos.

Antes da utilização de Phesgo com uma antraciclina deve ser cuidadosamente considerado e balanceado o risco cardíaco relativamente à necessidade médica individual do doente. Com base nas ações farmacológicas de medicamentos dirigidos anti--HER2 e antraciclinas, pode esperar-se um risco de toxicidade cardíaca superior com a utilização concomitante de Phesgo e antraciclinas, do que com uma utilização sequencial.

A utilização sequencial de Phesgo (em combinação com um taxano) foi avaliada, no estudo FEDERICA, após a componente doxorrubicina de dois regimes à base de antraciclinas, enquanto que a utilização sequencial de pertuzumab intravenoso (em combinação com trastuzumab e um taxano) foi avaliada, nos estudos APHINITY e BERENICE, após a componente epirrubicina ou doxorrubicina de vários regimes à base de antraciclinas. Estão apenas disponíveis dados limitados de segurança relativamente à utilização concomitante de pertuzumab intravenoso em combinação com trastuzumab e uma antraciclina. No estudo TRYPHAENA, pertuzumab intravenoso em combinação com trastuzumab foi administrado concomitantemente com epirrubicina, como parte do regime FEC (5-fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida) (ver secções 4.8 e 5.1). Foram tratados apenas doentes que nunca tinham sido submetidos a quimioterapia, os quais receberam doses cumulativas baixas de epirrubicina (até 300 mg/m^2). Neste estudo, a segurança cardíaca foi semelhante à observada em doentes a quem foi administrado o mesmo regime, mas em que pertuzumab foi administrado de forma sequencial (após quimioterapia FEC).

Reações relacionadas com a injeção/reações relacionadas com a perfusão

Phesgo tem sido associado a reações relacionadas com a injeção (ver secção 4.8). As reações relacionadas com a injeção foram definidas como qualquer reação sistémica com sintomas como febre, arrepios, cefaleia, provavelmente devido a uma libertação de citocinas no período de 24 horas após a administração de Phesgo. Recomenda-se a observação atenta do doente durante a administração da

dose de carga de Phesgo e nos 30 minutos seguintes, e durante a administração da dose de manutenção e nos 15 minutos seguintes. Caso ocorra uma reação relacionada com a injeção significativa, deve reduzir-se a velocidade de administração ou interromper-se a injeção e proceder à administração de tratamento médico adequado. Os doentes devem ser avaliados e monitorizados atentamente até à resolução completa dos sinais e sintomas. Deve ser considerada a descontinuação permanente em doentes com reações relacionadas com a injeção graves. Esta avaliação clínica deve basear-se na gravidade da reação anterior e na resposta ao tratamento administrado para a reação adversa (ver secção 4.2). Apesar de não terem sido observados acontecimentos com resultado fatal decorrentes de reações relacionadas com a injeção de Phesgo, recomenda-se precaução, uma vez que a ocorrência de reações relacionadas com a perfusão fatais tem sido associada a pertuzumab intravenoso em combinação com trastuzumab intravenoso e quimioterapia.

Reações de hipersensibilidade/anafilaxia

Os doentes devem ser observados atentamente quanto a reações de hipersensibilidade. Têm-se observado reações de hipersensibilidade graves com pertuzumab em combinação com trastuzumab e quimioterapia, incluindo anafilaxia e acontecimentos com resultado fatal (ver secção 4.8). A maioria das reações anafiláticas ocorreu nos primeiros 6 a 8 ciclos de tratamento, quando pertuzumab e trastuzumab foram administrados em combinação com quimioterapia. Devem estar disponíveis, para utilização imediata, medicamentos para tratamento de tais reações, bem como equipamento de emergência.

Para administração fora do contexto clínico, devem estar disponíveis, para utilização imediata, medicamentos adequados para a gestão de reações de hipersensibilidade, em conformidade com a prática clínica padrão local (por exemplo, dependendo da gravidade e do tipo de reação, epinefrina, beta-agonistas, anti-histamínicos e corticosteroides).

Phesgo tem de ser permanentemente descontinuado em caso de reações de hipersensibilidade de grau 4 NCI--CTCAE (anafilaxia), broncospasmo ou síndrome de dificuldade respiratória aguda (ver secção 4.2). Phesgo é contraindicado em doentes com hipersensibilidade conhecida a pertuzumab, trastuzumab ou a qualquer um dos seus excipientes (ver secção 4.3).

Neutropenia febril

Os doentes tratados com Phesgo em associação com um taxano têm um risco aumentado de desenvolver neutropenia febril.

Os doentes tratados com pertuzumab intravenoso em associação com trastuzumab e docetaxel têm um risco superior de desenvolver neutropenia febril, em comparação com os doentes tratados com placebo, trastuzumab e docetaxel, especialmente durante os 3 primeiros ciclos de tratamento (ver secção 4.8). No ensaio CLEOPATRA, em cancro da mama metastizado, a contagem de neutrófilos no nadir foi semelhante nos doentes tratados com pertuzumab e nos doentes tratados com placebo. A incidência superior de neutropenia febril nos doentes tratados com pertuzumab foi associada à incidência superior de mucosites e diarreia nestes doentes. Deve-se considerar tratamento sintomático para a mucosite e diarreia. Não foram notificados acontecimentos de neutropenia febril após a cessação de docetaxel.

Diarreia

Phesgo pode provocar diarreia grave. A diarreia é mais frequente durante a administração concomitante com taxanos. Os doentes idosos (≥ 65 anos) apresentam um risco superior de diarreia, em comparação com doentes mais jovens (< 65 anos). A diarreia deve ser tratada de acordo com as práticas e orientações padrão. Deve ser considerada a intervenção precoce com loperamida e reposição de fluidos e eletrólitos, particularmente em doentes idosos, e em caso de diarreia grave ou prolongada. Caso não se consiga uma melhoria do estado do doente, deverá ser considerada a interrupção do tratamento com Phesgo. Quando a diarreia estiver controlada, o tratamento com Phesgo pode ser retomado.

Acontecimentos pulmonares

Foram notificados acontecimentos graves pulmonares com a utilização de trastuzumab no contexto pós-comercialização. Estes acontecimentos foram ocasionalmente fatais. Adicionalmente, foram também notificados casos de doença pulmonar intersticial, incluindo infiltrados pulmonares, síndroma de dificuldade respiratória aguda, pneumonia, pneumonite, derrame pleural, dificuldades respiratórias, edema pulmonar agudo e insuficiência respiratória. Os fatores de risco associados à doença pulmonar intersticial incluem tratamento anterior ou concomitante com outros tratamentos antineoplásicos que se sabe estarem associados a esta doença, tais como taxanos, gemcitabina, vinorrelbina e radioterapia. Estes acontecimentos podem ocorrer como parte duma reação à perfusão ou com um início tardio. Os doentes que apresentem dispneia em repouso devido a complicações de neoplasia avançada e comorbilidades podem ter um risco aumentado de ocorrência de acontecimentos pulmonares. Consequentemente, estes doentes não devem ser tratados com Phesgo. Deve ter-se cuidado em relação à pneumonite, especialmente em doentes que estejam a ser tratados concomitantemente com taxanos.

Excipientes com efeito conhecido

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

Este medicamento contém polissorbato 20. Cada frasco para injetáveis de 15 ml de solução contém 6 mg de polissorbato 20. Cada frasco para injetáveis de 10 ml de solução contém 4 mg de polissorbato 20. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa.

Pertuzumab

Num subestudo de 37 doentes do ensaio principal aleatorizado CLEOPATRA em cancro da mama metastático, não foram observadas interações farmacocinéticas entre pertuzumab e trastuzumab ou entre pertuzumab e docetaxel. Adicionalmente, na análise farmacocinética populacional, não foi demonstrada evidência de interação medicamentosa entre pertuzumab e trastuzumab ou entre pertuzumab e docetaxel. Esta ausência de interação medicamentosa foi confirmada por dados farmacocinéticos dos estudos NEOSPHERE e APHINITY.

Em cinco estudos, foram avaliados os efeitos de pertuzumab na farmacocinética de agentes citotóxicos coadministrados, docetaxel, paclitaxel, gemcitabina, capecitabina, carboplatina e erlotinib. Não houve evidência de interação farmacocinética entre pertuzumab e qualquer um destes fármacos. A farmacocinética de pertuzumab nestes estudos foi comparável à observada em estudos de fármaco único.

Trastuzumab

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

Efeito de trastuzumab na farmacocinética de outros fármacos antineoplásicos

Os dados farmacocinéticos dos estudos BO15935 e M77004 em mulheres com cancro da mama metastático HER2 positivo sugeriram que a exposição a paclitaxel e a doxorrubicina (e aos seus principais metabolitos 6--α hidroxilpaclitaxel, POH, e doxorrubicinol, DOL) não sofreu alterações na presença de trastuzumab (dose de carga de 8 mg/kg ou 4 mg/kg por via intravenosa, seguida de 6 mg/kg por via intravenosa a cada 3 semanas ou de 2 mg/kg por via intravenosa semanalmente,

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

Os dados do estudo JP16003, um estudo de braço único de trastuzumab (dose de carga de 4 mg/kg por via intravenosa e 2 mg/kg por via intravenosa semanalmente) e docetaxel (60 mg/m^2 por via intravenosa) em mulheres japonesas com cancro da mama metastático HER2 positivo, sugeriram que a administração concomitante de trastuzumab não tinha efeito na farmacocinética de dose única de docetaxel. O estudo JP19959 foi um subestudo do estudo BO18255 (ToGA), realizado em doentes japoneses do sexo masculino e feminino com cancro gástrico avançado, para avaliação da farmacocinética da capecitabina e da cisplatina quando utilizadas com ou sem trastuzumab. Os resultados deste subestudo sugeriram que a exposição aos metabolitos bioativos (ex.: 5--FU) da capecitabina não foi afetada pela utilização concomitante de cisplatina nem pela utilização concomitante de cisplatina + trastuzumab. No entanto, a própria capecitabina apresentou concentrações mais elevadas e uma semivida mais longa quando combinada com trastuzumab. Os dados sugeriram ainda que a farmacocinética da cisplatina não foi afetada pela utilização concomitante de capecitabina ou pela utilização concomitante de capecitabina + trastuzumab.

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

Efeito de fármacos antineoplásicos na farmacocinética de trastuzumab

Através de uma comparação de concentrações séricas de trastuzumab simuladas após trastuzumab em monoterapia (dose de carga de 4 mg/kg e 2 mg/kg semanalmente, por via intravenosa) e das concentrações séricas observadas em mulheres japonesas com cancro da mama metastático HER2 positivo (estudo JP16003), não foi detetada evidência de um efeito farmacocinético na farmacocinética de trastuzumab decorrente da administração concomitante de docetaxel. A comparação dos resultados farmacocinéticos de dois estudos de fase II (BO15935 e M77004) e de um estudo de fase III (H0648g), nos quais os doentes foram tratados de forma concomitante com trastuzumab e paclitaxel, e de dois estudos de fase II, em que trastuzumab foi administrado em monoterapia (W016229 e MO16982), em mulheres com cancro da mama metastático HER2 positivo, indica que as concentrações séricas de trastuzumab no vale, individuais e médias, variavam a nível intra e inter estudo, mas não houve um efeito claro na farmacocinética de trastuzumab da administração concomitante de paclitaxel.

A comparação de dados farmacocinéticos de trastuzumab do estudo M77004, em que mulheres com cancro da mama metastático HER2 positivo foram tratadas de forma concomitante com trastuzumab, paclitaxel e doxorrubicina, com dados farmacocinéticos de trastuzumab de estudos em que trastuzumab foi administrado em monoterapia (H0649g) ou em combinação com antraciclinas e ciclofosfamida ou paclitaxel (estudo H0648g), sugeriu não haver efeitos da doxorrubicina e paclitaxel na farmacocinética de trastuzumab.
Os dados farmacocinéticos do estudo H4613g/GO01305 sugeriram que a carboplatina não tinha impacto na farmacocinética de trastuzumab.

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar contraceção eficaz durante o tratamento com Phesgo e nos 7 meses seguintes à última dose.

Gravidez

Pertuzumab demonstrou toxicidade reprodutiva em estudos em animais. Existe apenas uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de pertuzumab em mulheres grávidas.

Dos estudos em animais, desconhece-se se trastuzumab pode afetar a capacidade reprodutora (ver secção 5.3). No entanto, no contexto pós--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.

Com base nos estudos em animais e nos dados após a comercialização mencionados acima, Phesgo deve consequentemente ser evitado durante a gravidez, exceto se o benefício potencial para a mãe superar o potencial risco para o feto. As mulheres que fiquem grávidas devem ser informadas sobre a possibilidade de dano para o feto. Se uma mulher grávida for tratada com Phesgo, ou se uma doente engravidar durante o tratamento com Phesgo ou nos primeiros 7 meses após a última dose de Phesgo, é recomendável uma vigilância apertada por uma equipa multidisciplinar.

Amamentação

Dado que a IgG humana é excretada no leite humano e que se desconhece o potencial para absorção e dano para o lactente, as mulheres não devem amamentar durante o tratamento com Phesgo, nem durante os primeiros 7 meses após a última dose, pelo menos.

Fertilidade

Pertuzumab

Não foram realizados estudos específicos de fertilidade em animais para avaliar o efeito de pertuzumab. Em estudos de toxicidade de dose repetida em macacos cinomologos não foram observados efeitos adversos nos órgãos reprodutores masculinos e femininos (ver secção 5.3).

Trastuzumab

Os estudos de reprodução realizados em macacos cinomolgos com trastuzumab não revelaram evidência de diminuição da fertilidade nos macacos cinomolgos fêmea (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Phesgo tem uma influência pouco significativa na capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8). Os doentes que tenham reações relacionadas com a injeção ou tonturas (ver secção 4.4) devem ser aconselhados a não conduzir nem utilizar máquinas até ao desaparecimento dos sintomas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas medicamentosas (RAMs) mais frequentes (≥30%) notificadas em doentes tratados com Phesgo ou com pertuzumab intravenoso em combinação com trastuzumab e quimioterapia foram alopecia, diarreia, náusea, anemia, astenia e artralgia.

Os acontecimentos adversos graves (SAE) mais frequentes (≥ 1%) notificados em doentes tratados com Phesgo ou com pertuzumab intravenoso em combinação com trastuzumab foram neutropenia febril, insuficiência cardíaca, pirexia, neutropenia, sépsis neutropénica, diminuição da contagem de neutrófilos e pneumonia.

O perfil de segurança de Phesgo foi globalmente consistente com o perfil de segurança conhecido de pertuzumab intravenoso em combinação com trastuzumab, com uma RAM adicional de reação no local da injeção (15,3 % *vs*. 0,4 %).

No ensaio principal FEDERICA, os acontecimentos adversos graves encontravam-se igualmente distribuídos entre o braço de tratamento de Phesgo e o braço de tratamento de pertuzumab intravenoso em combinação com trastuzumab. As seguintes reações adversas medicamentosas foram notificadas com frequência mais elevada (≥ 5 %) com Phesgo em comparação com pertuzumab intravenoso em associação com trastuzumab: alopecia 79 % *vs.* 73 %, mialgia 27 % *vs.* 20,6 % e dispneia 12,1 % *vs.* 6 %.

Lista tabelada de reações adversas

A segurança de pertuzumab em associação com trastuzumab foi avaliada em 3834 doentes com cancro da mama HER2-positivo nos ensaios principais CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY e FEDERICA. Em geral, foi consistente nos vários estudos, embora a incidência e as RAMs mais frequentes tenham variado, consoante pertuzumab em associação com trastuzumab foi administrado com ou sem fármacos antineoplásicos concomitantes.

A tabela 2 apresenta, na primeira coluna, RAMs que foram notificadas em associação com a utilização de pertuzumab em combinação com trastuzumab e quimioterapia, nos ensaios clínicos principais mencionados abaixo (n=3834) e no contexto de pós-comercialização. Como pertuzumab é utilizado em associação com trastuzumab e quimioterapia, é difícil determinar a relação causal de uma reação adversa com um medicamento em particular. As duas últimas colunas apresentam as RAMs notificadas no braço de Phesgo do estudo FEDERICA (n=243) quando Phesgo é administrado com um fármaco quimioterápico e em monoterapia.

- CLEOPATRA, no qual pertuzumab foi administrado em associação com trastuzumab e docetaxel a doentes com cancro da mama metastizado (n=453)
- NEOSPHERE (n=309) e TRYPHAENA (n=218), em que pertuzumab neoadjuvante foi administrado em associação com trastuzumab e quimioterapia a doentes com cancro da mama localmente avançado, inflamatório ou em estádio precoce
- APHINITY, em que pertuzumab adjuvante foi administrado em associação com trastuzumab e quimioterapia à base de antraciclina ou não-antraciclina, contendo taxano, a doentes com cancro da mama em estádio precoce (n=2364)
- FEDERICA, em que Phesgo (n=243) ou pertuzumab e trastuzumab intravenosos (n=247) foram administrados inicialmente em combinação com quimioterapia (fase neoadjuvante) e, subsequentemente, em monoterapia (fase adjuvante) a doentes com cancro da mama precoce.

Estas RAMs encontram-se listadas abaixo por classes de sistemas de órgãos do MedDRA (SOC) e por categorias de frequência:

- Muito frequente (≥ 1/10)
- Frequente (≥ 1/100 a < 1/10)
- Pouco frequente (≥ 1/1000 a < 1/100)
- Raro (≥ 1/10 000 a < 1/1000)
- Muito raro (< 1/10 000)
- Desconhecido (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

As RAMs são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência e de classes de sistema de órgãos.

Tabela 2 Resumo das RAMs em doentes tratados com pertuzumab, trastuzumab nos ensaios clínicos principais^, ^^ e no contexto pós-comercialização†

	N = 3834^	N = 243^^	
	Pertuzumab+trastuzumab	Phesgo com quimioterapia	Phesgo em monoterapia
RAM (Termo preferido MedDRA) Classe de sistemas de órgãos	Categoria de frequência	Categoria de frequência	Categoria de frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático			
Neutropenia	Muito frequente	Muito frequente	Frequente
Anemia	Muito frequente	Muito frequente	Frequente
Neutropenia febril*	Muito frequente	Frequente	Desconhecido
Leucopenia	Muito frequente	Frequente	Frequente
Cardiopatias			
Disfunção ventricular esquerda**	Frequente	Pouco frequente	Pouco frequente
Insuficiência cardíaca**	Frequente	Pouco frequente	Frequente
Afeções oculares			
Hipersecreção lacrimal	Muito frequente	Frequente	Pouco frequente
Doenças gastrointestinais			
Diarreia	Muito frequente	Muito frequente	Muito frequente
Náuseas	Muito frequente	Muito frequente	Frequente
Vómitos	Muito frequente	Muito frequente	Frequente
Estomatite	Muito frequente	Muito frequente	Frequente
Obstipação	Muito frequente	Muito frequente	Frequente
Dispepsia	Muito frequente	Muito frequente	Frequente
Dor abdominal	Muito frequente	Frequente	Frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração			

	N = 3834^	N = 243^^	
	Pertuzumab+trastuzumab	Phesgo com quimioterapia	Phesgo em monoterapia
Fadiga	Muito frequente	Muito frequente	Frequente
Inflamação da mucosa	Muito frequente	Muito frequente	Pouco frequente
Astenia	Muito frequente	Muito frequente	Muito frequente
Pirexia	Muito frequente	Frequente	Frequente
Edema periférico	Muito frequente	Frequente	Frequente
Reação no local da injeção°°°	Muito frequente	Frequente	Muito frequente
Doenças do sistema imunitário			
Hipersensibilidade*º	Frequente	Pouco frequente	Desconhecido
Hipersensibilidade ao fármaco*º	Frequente	Pouco frequente	Pouco frequente
Reação anafilática*º	Pouco frequente	Desconhecido	Desconhecido
Síndrome de libertação de citocinasº	Raro	Desconhecido	Desconhecido
Infeções e infestações			
Nasofaringite	Muito frequente	Frequente	Frequente
Infeção do trato respiratório superior	Frequente	Frequente	Frequente
Paroniquia	Frequente	Frequente	Frequente
Doenças do metabolismo e da nutrição			
Apetite diminuído	Muito frequente	Muito frequente	Frequente
Síndrome de lise tumoral†	Raro	Desconhecido	Desconhecido
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos			
Artralgia	Muito frequente	Muito frequente	Muito frequente
Mialgia	Muito frequente	Muito frequente	Frequente

	N = 3834^	N = 243^^	
	Pertuzumab+trastuzumab	Phesgo com quimioterapia	Phesgo em monoterapia
Dor nas extremidades	Muito frequente	Frequente	Frequente
Doenças do sistema nervoso			
Disgeusia	Muito frequente	Muito frequente	Frequente
Cefaleia	Muito frequente	Muito frequente	Frequente
Neuropatia sensitiva periférica	Muito frequente	Muito frequente	Frequente
Neuropatia periférica	Muito frequente	Muito frequente	Frequente
Tonturas	Muito frequente	Frequente	Frequente
Parestesia	Muito frequente	Frequente	Frequente
Perturbações do foro psiquiátrico			
Insónia	Muito frequente	Muito frequente	Frequente
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
Epistaxis	Muito frequente	Muito frequente	Frequente
Tosse	Muito frequente	Muito frequente	Frequente
Dispneia	Muito frequente	Frequente	Frequente
Doença pulmonar intersticial^°°	Pouco frequente	Desconhecido	Desconhecido
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
Alopecia	Muito frequente	Muito frequente	Pouco frequente
Erupção cutânea	Muito frequente	Muito frequente	Frequente
Xerose cutânea	Muito frequente	Muito frequente	Frequente
Alterações ungueais	Muito frequente	Frequente	Frequente
Prurido	Muito frequente	Frequente	Frequente

	N = 3834^	N = 243^^	
	Pertuzumab+trastuzumab	Phesgo com quimioterapia	Phesgo em monoterapia
Vasculopatias			
Rubor quente	Muito frequente	Frequente	Muito frequente

^Apresenta os dados agrupados do período total de tratamento no CLEOPATRA (*cut-off* de dados a 11 fevereiro 2014; a mediana do número de ciclos de pertuzumab foi 24); e do período de tratamento neoadjuvante no NEOSPHERE (a mediana do número de ciclos de pertuzumab foi 4, entre todos os braços de tratamento) e TRYPHAENA (a mediana do número de ciclos de pertuzumab foi de 3--6 entre os braços de tratamento); do período de tratamento no APHINITY (a mediana do número de ciclos de pertuzumab foi 18) e do período de tratamento global no FEDERICA (a mediana do número de ciclos de Phesgo foi 18).
^^Apresenta os dados relativos a Phesgo do período de tratamento global no FEDERICA (a mediana do número de ciclos de Phesgo foi 18).
* Foram notificadas RAMs com resultado fatal.
** Para o período total de tratamento dos 5 estudos (CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY, FEDERICA). A incidência de disfunção ventricular esquerda e insuficiência cardíaca congestiva refletem os Termos Preferidos do MedDRA notificados nos estudos individuais.
° Termos mais frequentemente notificados nos conceitos médicos de reação anafilática e reação relacionada com a injeção/perfusão, que são descritos mais pormenorizadamente na secção "Descrição de reações adversas selecionadas".
°° Não foram notificados acontecimentos de doença pulmonar intersticial no estudo FeDeriCa, mas estes acontecimentos foram observados com o trastuzumab.
°°°Observada apenas com Phesgo (relacionada com a administração subcutânea). A frequência superior observada na fase adjuvante está relacionada com um período de tratamento mais longo quando Phesgo é administrado em monoterapia.
† RAMs notificadas no contexto pós-comercialização de pertuzumab e trastuzumab IV.

Descrição de reações adversas selecionadas

Disfunção ventricular esquerda (DVE)

Phesgo

No ensaio principal FEDERICA, a incidência de insuficiência cardíaca sintomática (de classe III ou IV da NYHA) com um declínio na FEVE de, pelo menos, 10 pontos percentuais desde a *baseline* e para <50% foi de 0,4% nos doentes tratados com Phesgo *vs*. 0% nos doentes tratados com pertuzumab intravenoso e trastuzumab durante a fase neoadjuvante (quando administrado concomitantemente com quimioterapia). Dos doentes que tiveram insuficiência cardíaca sintomática, nenhum dos doentes tratados com Phesgo tinha recuperado à data do *cut-off*, e um doente descontinuou Phesgo devido a um acontecimento de insuficiência cardíaca sintomática. As incidências de insuficiência cardíaca sintomática com uma diminuição da FEVE de, pelo menos, 10 pontos percentuais desde a *baseline* e para <50% foram semelhantes nas fases adjuvante (quando Phesgo foi administrado isoladamente) e de seguimento. Não foram notificados declínios assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos (classe II da NYHA) na FEVE de, pelo menos, 10 pontos percentuais desde a *baseline* e para <50% (confirmado pela FEVE secundária) em doentes tratados com Phesgo, e foram notificados em 0,4% dos doentes tratados com pertuzumab intravenoso e trastuzumab durante a fase neoadjuvante (ver secções 4.2 e 4.4). Não houve notificação de declínios assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos (classe II da NYHA) na FEVE de, pelo menos, 10 pontos percentuais desde a *baseline* e para <50% (confirmado pela FEVE secundária) em nenhum dos braços na fase adjuvante. Na fase de seguimento, 1,6% dos doentes tratados com Phesgo e 3,6% dos doentes tratados com pertuzumab intravenoso e trastuzumab tiveram este tipo de acontecimento cardíaco.

Pertuzumab intravenoso em associação com trastuzumab e quimioterapia

No ensaio principal CLEOPATRA, a incidência de DVE durante o tratamento em estudo foi superior no grupo tratado com placebo do que no grupo tratado com pertuzumab (8,6% e 6,6%, respetivamente). A incidência de DVE sintomática foi também inferior no grupo tratado com pertuzumab (1,8% no grupo tratado com placebo *vs*. 1,5% no grupo tratado com pertuzumab) (ver secção 4.4).

No ensaio neoadjuvante NEOSPHERE, no qual os doentes receberam 4 ciclos de pertuzumab como tratamento neoadjuvante, a incidência de DVE (durante o período total de tratamento) foi superior no grupo tratado com pertuzumab, trastuzumab e docetaxel (7,5%), comparativamente ao grupo tratado com trastuzumab e docetaxel (1,9%). No grupo tratado com pertuzumab e trastuzumab ocorreu um caso de DVE sintomática.

No ensaio neoadjuvante TRYPHAENA, a incidência de DVE (durante o período total de tratamento) foi de 8,3% no grupo tratado com pertuzumab mais trastuzumab e FEC (5-fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida), seguido de pertuzumab mais trastuzumab e docetaxel; 9,3% no grupo tratado com pertuzumab mais trastuzumab e docetaxel após FEC; e de 6,6% no grupo tratado com pertuzumab em associação com TCH (docetaxel, carboplatina e trastuzumab). A incidência de DVE sintomática (insuficiência cardíaca congestiva) foi de 1,3% no grupo tratado com pertuzumab mais trastuzumab e docetaxel após FEC (isto exclui um doente que experienciou DVE sintomática durante o tratamento com FEC antes de receber pertuzumab mais trastuzumab e docetaxel) e também de 1,3% no grupo tratado com pertuzumab em associação com TCH. Nenhum doente experienciou DVE sintomática no grupo tratado com pertuzumab mais trastuzumab e FEC seguido de pertuzumab mais trastuzumab e docetaxel.

No período neoadjuvante do ensaio BERENICE, a incidência de DVE sintomática de Classe III/IV da NYHA (insuficiência cardíaca congestiva de acordo com NCI-CTCAE v.4) foi de 1,5% no grupo tratado com dose-densa de doxorrubicina e ciclofosfamida (AC) seguida de pertuzumab em associação com trastuzumab e paclitaxel, e nenhum dos doentes (0%) apresentou DVE sintomática no grupo tratado com FEC, seguido de pertuzumab em associação com trastuzumab e docetaxel. A incidência de DVE assintomática (diminuição da fração de ejeção de acordo com NCI--CTCAE v.4) foi de 7% no grupo tratado com dose-densa de AC seguida de pertuzumab em associação com trastuzumab e paclitaxel, e de 3,5% no grupo tratado com FEC, seguido de pertuzumab em associação com trastuzumab e docetaxel.

No APHINITY, a incidência de insuficiência cardíaca sintomática (Classe III ou IV da NYHA) com uma diminuição da FEVE de, pelo menos, 10% desde a baseline e para <50% foi de <1% (0,6% dos doentes tratados com pertuzumab *vs*. 0,3% dos doentes tratados com placebo). Dos doentes que apresentaram insuficiência cardíaca sintomática, 46,7% dos doentes tratados com pertuzumab e 57,1% dos doentes tratados com placebo recuperaram (definido como 2 medições consecutivas da FEVE acima de 50%) no momento do cut-off de dados. A maioria dos acontecimentos foram notificados em doentes tratados com antraciclina. Diminuições assintomáticas ou ligeiramente sintomáticas (Classe II da NYHA) da FEVE de, pelo menos, 10% desde a baseline e para <50% foram notificadas em 2,7% dos doentes tratados com pertuzumab e 2,8% dos doentes tratados com placebo, dos quais 79,7% dos doentes tratados com pertuzumab e 80,6% dos doentes tratados com placebo tinham recuperado no momento do *cut--off* de dados.

<u>*Reações relacionadas com a perfusão/injeção*</u>

Phesgo

No ensaio principal FEDERICA, uma reação relacionada com a injeção/perfusão foi definida como qualquer reação sistémica notificada no período de 24 horas após a administração de Phesgo ou de pertuzumab intravenoso em associação com trastuzumab (ver secções 4.2 e 4.4).

Foram notificadas reações relacionadas com a injeção em 0,4% dos doentes tratados com Phesgo e foram notificadas reações relacionadas com a perfusão em 10,7% dos doentes tratados com pertuzumab intravenoso e trastuzumab na fase neoadjuvante. Na fase adjuvante, não foram notificadas reações relacionadas com a injeção em doentes tratados com Phesgo, e foram notificadas reações relacionadas com a perfusão em 1,6% dos doentes tratados com pertuzumab intravenoso e trastuzumab. A maioria das reações sistémicas relacionadas com a injeção/perfusão observadas com Phesgo ou com pertuzumab intravenoso e trastuzumab foram arrepios, náuseas ou vómitos.

As reações no local de injeção, definidas como qualquer reação local notificada no período de 24 horas após a administração de Phesgo, foram notificadas em 6,9% e em 12,9% dos doentes tratados com Phesgo na fase neoadjuvante e na fase adjuvante, respetivamente, e foram todas acontecimentos de grau 1 ou 2. A maioria das reações no local de injeção observadas com Phesgo foram dor no local da injeção ou eritema no local da injeção.

Pertuzumab intravenoso em associação com trastuzumab e quimioterapia

Nos ensaios principais, uma reação relacionada com a administração foi definida como qualquer acontecimento notificado como hipersensibilidade, reação anafilática, reação aguda à perfusão ou síndrome de libertação de citocinas, que ocorresse durante a perfusão ou no dia da perfusão. No ensaio principal CLEOPATRA, a dose inicial de pertuzumab foi administrada no dia anterior a trastuzumab e docetaxel, de forma a permitir a observação de reações associadas a pertuzumab. No primeiro dia, em que apenas foi administrado pertuzumab, a frequência global de reações relacionadas com a perfusão foi de 9,8% no grupo tratado com placebo e de 13,2% no grupo tratado com pertuzumab, sendo a maioria das reações à perfusão ligeiras a moderadas. As reações relacionadas com a perfusão mais frequentes (≥ 1%) no grupo tratado com pertuzumab foram pirexia, arrepios, fadiga, cefaleia, astenia, hipersensibilidade e vómitos.

Durante o segundo ciclo, em que todos os medicamentos foram administrados no mesmo dia, as reações relacionadas com a perfusão mais frequentes (≥ 1%) no grupo tratado com pertuzumab foram fadiga, hipersensibilidade ao fármaco, disgeusia, hipersensibilidade, mialgia e vómitos (ver secção 4.4).

Nos ensaios em contextos adjuvante e neoadjuvante, pertuzumab foi administrado, em todos os ciclos, no mesmo dia que outros tratamentos em estudo. As reações relacionadas com a perfusão ocorreram em 18,6% - 25% dos doentes no primeiro dia da administração de pertuzumab (em associação com trastuzumab e quimioterapia). O tipo e gravidade dos acontecimentos foram consistentes com os observados no CLEOPATRA, tendo sido a maioria das reações, no que respeita à gravidade, ligeiras a moderadas.

Reações de hipersensibilidade/anafilaxia

Phesgo

No ensaio principal FEDERICA, a frequência global de acontecimentos de hipersensibilidade/anafilaxia notificados relacionados com a terapêutica-alvo para o HER2 foi de 1,2% nos doentes tratados com Phesgo *vs*. 0,8% nos doentes tratados com pertuzumab e trastuzumab intravenosos, dos quais nenhum foi de grau 3 a 4 do NCI-CTCAE (versão 4.0) (ver secção 4.4). Um doente teve um acontecimento de hipersensibilidade/anafilaxia durante ou imediatamente após a administração de Phesgo, no primeiro ciclo, o que levou à descontinuação da terapêutica (ver secções 4.2 e 4.4).

Durante a fase neoadjuvante, 0,4% dos doentes tratados com Phesgo e 0,4% dos doentes tratados com pertuzumab e trastuzumab intravenosos tiveram hipersensibilidade ao fármaco. Durante a fase

adjuvante, 0,4% dos doentes tratados com Phesgo tiveram hipersensibilidade ao fármaco, e nenhum dos doentes tratados com pertuzumab e trastuzumab intravenosos tiveram hipersensibilidade ou hipersensibilidade ao fármaco.

Pertuzumab intravenoso em associação com trastuzumab e quimioterapia

No ensaio principal CLEOPATRA, em cancro da mama metastizado, a frequência global de acontecimentos de hipersensibilidade/anafilaxia notificados pelo investigador durante todo o período de tratamento foi de 9,3% no grupo tratado com placebo e de 11,3% no grupo tratado com pertuzumab, dos quais 2,5% e 2% foram de grau 3-4 do NCI-CTCAE, respetivamente. No global, 2 doentes do grupo tratado com placebo e 4 doentes do grupo tratado com pertuzumab tiveram acontecimentos descritos pelo investigador como anafilaxia (ver secção 4.4).

No global, a maioria das reações de hipersensibilidade foi de gravidade ligeira a moderada e tiveram resolução após tratamento. Com base em alterações introduzidas ao tratamento do estudo, a maioria das reações foram avaliadas como secundárias às perfusões de docetaxel.

Nos ensaios em contextos neoadjuvante e adjuvante, os acontecimentos de hipersensibilidade/anafilaxia foram consistentes aos observados no CLEOPATRA. No NEOSPHERE, dois doentes no grupo tratado com pertuzumab e docetaxel apresentaram anafilaxia. Em ambos os ensaios TRYPHAENA e APHINITY, a frequência global de hipersensibilidade/anafilaxia foi superior no grupo tratado com pertuzumab e TCH (13,2% e 7,6% respetivamente), dos quais 2,6% e 1,3% dos acontecimentos foram de grau 3-4 do NCI-CTCAE.

Neutropenia febril

Phesgo

No ensaio principal FEDERICA, ocorreu neutropenia febril (de grau 3 ou 4) em 6,6% dos doentes tratados com Phesgo e em 5,6% dos doentes tratados com pertuzumab e trastuzumab intravenosos durante a fase neoadjuvante. Não ocorreram acontecimentos de neutropenia febril (de grau 3 ou 4) durante a fase adjuvante.
Tal como nos ensaios principais de pertuzumab e trastuzumab intravenosos, observou-se uma incidência superior de neutropenia febril (de grau 3 ou 4) em doentes asiáticos tratados com pertuzumab e trastuzumab intravenosos (13%); de igual modo, a incidência de neutropenia febril em doentes asiáticos tratados com Phesgo foi também superior (13,7%) durante a fase neoadjuvante. Durante a fase adjuvante, não ocorreram acontecimentos de neutropenia febril (de grau 3 ou 4) em qualquer um dos braços.

Pertuzumab intravenoso em associação com trastuzumab e quimioterapia

No ensaio principal CLEOPATRA, a maioria dos doentes de ambos os grupos de tratamento tiveram, pelo menos, um acontecimento leucopénico (63% dos doentes do grupo tratado com pertuzumab e 58,3% dos doentes do grupo tratado com placebo), dos quais a maioria foram acontecimentos neutropénicos (ver secção 4.4). A neutropenia febril ocorreu em 13,7% dos doentes tratados com pertuzumab e em 7,6% dos doentes tratados com placebo. Em ambos os grupos de tratamento, a proporção de doentes que teve neutropenia febril foi superior no primeiro ciclo do tratamento e diminuiu posteriormente de forma constante. Foi observada uma maior incidência de neutropenia febril entre doentes asiáticos em ambos os grupos de tratamento, em comparação com doentes de outras raças e de outras regiões geográficas. De entre os doentes asiáticos, a incidência de neutropenia febril foi superior no grupo tratado com pertuzumab (25,8%) comparativamente ao grupo tratado com placebo (11,3%).

No ensaio NEOSPHERE, 8,4% dos doentes tratados com pertuzumab neoadjuvante, trastuzumab e docetaxel apresentaram neutropenia febril, comparado com 7,5% dos doentes tratados com trastuzumab e docetaxel. No ensaio TRYPHAENA, ocorreu neutropenia febril em 17,1% dos doentes tratados com pertuzumab neoadjuvante + TCH, e em 9,3% dos doentes tratados com pertuzumab neoadjuvante, trastuzumab e docetaxel após FEC. No TRYPHAENA a incidência de neutropenia febril foi superior em doentes que receberam seis ciclos de pertuzumab comparado com doentes que receberam três ciclos de pertuzumab, independentemente da quimioterapia administrada. Tal como no ensaio CLEOPATRA, foi observada uma maior incidência de neutropenia e neutropenia febril entre doentes asiáticos, comparado com outros doentes, em ambos os ensaios em contexto neoadjuvante. No NEOSPHERE, 8,3% dos doentes asiáticos tratados com pertuzumab neoadjuvante, trastuzumab e docetaxel apresentaram neutropenia febril, comparado com 4% de doentes asiáticos tratados com trastuzumab neoadjuvante e docetaxel.

No ensaio APHINITY, a neutropenia febril ocorreu em 12,1% dos doentes tratados com pertuzumab e 11,1% dos doentes tratados com placebo. Tal como nos ensaios CLEOPATRA, TRYPHAENA e NEOSPHERE, no ensaio APHINITY observou-se uma maior incidência de neutropenia febril entre os doentes asiáticos tratados com pertuzumab, em comparação com outras raças (15,9% dos doentes tratados com pertuzumab e 9,9% dos doentes tratados com placebo).

Diarreia

Phesgo

No ensaio principal FEDERICA, durante a fase neoadjuvante, ocorreu diarreia em 60,5% dos doentes tratados com Phesgo e em 54,8% dos doentes tratados com pertuzumab e trastuzumab intravenosos. Foi notificada diarreia de grau ≥ 3 em 6,6% dos doentes no braço de Phesgo e em 4% dos doentes no braço de pertuzumab e trastuzumab intravenosos (ver secção 4.4).

Durante a fase adjuvante, ocorreu diarreia em 17,7% dos doentes tratados com Phesgo e em 20,6% dos doentes tratados com pertuzumab e trastuzumab intravenosos. Foi notificada diarreia de grau ≥ 3 em 0% dos doentes no braço de Phesgo e em 1,2% dos doentes no braço de pertuzumab e trastuzumab intravenosos.

Pertuzumab intravenoso em associação com trastuzumab e quimioterapia

No ensaio principal CLEOPATRA, em cancro da mama metastizado, ocorreu diarreia em 68,4% dos doentes tratados com pertuzumab e em 48,7% dos doentes tratados com placebo (ver secção 4.4). A maioria dos acontecimentos foi de gravidade ligeira a moderada e ocorreu nos primeiros ciclos de tratamento. A incidência de diarreia de grau 3-4 do NCI-CTCAE foi de 9,3% nos doentes tratados com pertuzumab *vs.* 5,1% nos doentes tratados com placebo. A duração mediana do episódio mais longo foi de 18 dias nos doentes tratados com pertuzumab e de 8 dias nos doentes tratados com placebo. Os acontecimentos de diarreia responderam bem ao controlo proativo com fármacos antidiarréicos.

No ensaio NEOSPHERE ocorreu diarreia em 45,8% dos doentes tratados com pertuzumab neoadjuvante, trastuzumab e docetaxel, comparado com 33,6% dos doentes tratados com trastuzumab e docetaxel. No ensaio TRYPHAENA ocorreu diarreia em 72,3% dos doentes tratados com pertuzumab neoadjuvante + TCH e em 61,4 % dos doentes tratados com pertuzumab neoadjuvante, trastuzumab e docetaxel após FEC. Em ambos os estudos, a maioria dos acontecimentos foi de gravidade ligeira a moderada.

No ensaio APHINITY, foi notificada uma maior incidência de diarreia no braço tratado com pertuzumab (71,2%) em comparação com o braço placebo (45,2%). Foi notificada diarreia de grau ≥ 3 em 9,8% dos doentes do braço pertuzumab *vs.* 3,7% no braço placebo. A maioria dos acontecimentos notificados foi classificada como de grau 1 ou 2 de gravidade. A incidência mais elevada de diarreia (todos os graus) foi notificada durante o período de terapêutica dirigida+quimioterapia com taxano (61,4% dos doentes no braço de pertuzumab versus 33,8% dos doentes no braço placebo). A incidência de diarreia foi muito inferior após o final da quimioterapia, afetando 18,1% dos doentes no

braço pertuzumab versus 9,2% dos doentes no braço placebo no período da terapêutica dirigida após quimioterapia.

Erupção cutânea

Phesgo

No ensaio principal FEDERICA, ocorreu erupção cutânea em 10,7% dos doentes tratados com Phesgo e em 15,5% dos doentes tratados com pertuzumab e trastuzumab intravenosos durante a fase neoadjuvante. Durante a fase adjuvante, ocorreu erupção cutânea em 8,2% dos doentes tratados com Phesgo e em 8,7% dos doentes tratados com pertuzumab e trastuzumab intravenosos. A maioria dos acontecimentos de erupção cutânea foi de grau 1 ou 2.

Pertuzumab intravenoso em associação com trastuzumab e quimioterapia

No ensaio principal CLEOPATRA, em cancro da mama metastizado, a erupção cutânea ocorreu em 51,7% dos doentes tratados com pertuzumab em comparação com 38,9% dos doentes tratados com placebo. A maioria dos acontecimentos foi de gravidade de grau 1 ou 2, ocorreu nos primeiros dois ciclos e respondeu a terapias padrão, tais como tratamento tópico ou oral para o acne.

No ensaio NEOSPHERE ocorreu erupção cutânea em 40,2% dos doentes tratados com pertuzumab neoadjuvante, trastuzumab e docetaxel, comparado com 29% dos doentes tratados com trastuzumab e docetaxel. No ensaio TRYPHAENA ocorreu erupção cutânea em 36,8% dos doentes tratados com pertuzumab neoadjuvante + TCH e em 20% dos doentes tratados com pertuzumab neoadjuvante, trastuzumab e docetaxel após FEC. A incidência de erupção cutânea foi superior em doentes que receberam seis ciclos de pertuzumab, comparado com os doentes que receberam três ciclos de pertuzumab, independentemente da quimioterapia administrada.

No ensaio APHINITY, a reação adversa de erupção cutânea ocorreu em 25,8% dos doentes no braço de pertuzumab versus 20,3% dos doentes no braço de placebo. A maioria dos acontecimentos de erupção cutânea foi de grau 1 ou 2.

Alterações laboratoriais

Phesgo

No ensaio principal FEDERICA, a incidência de neutropenia de grau 3-4 do NCI-CTCAE v.4 mostrou-se equilibrada entre ambos os grupos de tratamento (13,6% dos doentes tratados com Phesgo e 13,9% dos doentes tratados com pertuzumab e trastuzumab intravenosos) durante a fase neoadjuvante e foi significativamente menor durante a fase adjuvante (0,8% dos doentes tratados com Phesgo e 0% dos doentes tratados com pertuzumab e trastuzumab intravenosos).

Pertuzumab intravenoso em associação com trastuzumab e quimioterapia

No ensaio principal CLEOPATRA, em cancro da mama metastizado, a incidência de neutropenia de grau 3-4 do NCI-CTCAE v.3 foi equilibrada nos dois grupos de tratamento (86,3% dos doentes tratados com pertuzumab e 86,6% dos doentes tratados com placebo, incluindo neutropenia de grau 4 em 60,7% e 64,8%, respetivamente).

No ensaio NEOSPHERE, a incidência de neutropenia de grau 3-4 do NCI-CTCAE v.3 foi de 74,5% em doentes tratados com pertuzumab neoadjuvante, trastuzumab e docetaxel comparado com 84,5% em doentes tratados com trastuzumab e docetaxel, incluindo 50,9% e 60,2% de neutropenia grau 4, respetivamente. No ensaio TRYPHAENA, a incidência de neutropenia de grau 3-4 do NCI-CTCAE v.3 foi de 85,3% em doentes tratados com pertuzumab neoadjuvante + TCH e de 77% em doentes tratados com pertuzumab neoadjuvante, trastuzumab e docetaxel após FEC, incluindo 66,7% e 59,5% de neutropenia de grau 4, respetivamente.

No ensaio APHINITY, a incidência de neutropenia de grau 3-4 NCI-CTCAE v.4 foi de 40,6% em doentes tratados com pertuzumab, trastuzumab e quimioterapia, em comparação com 39,1% em doentes tratados com placebo, trastuzumab e quimioterapia, incluindo 28,3% e 26,5 % de acontecimentos de neutropenia de grau 4, respetivamente.

Imunogenicidade

Como para todas as proteínas terapêuticas, existe a possibilidade de ocorrência de uma resposta imunitária a pertuzumab e trastuzumab em doentes tratados com Phesgo.

No estudo FEDERICA, a incidência de anticorpos anti-pertuzumab e anti-trastuzumab decorrentes do tratamento foi de 10,6 % (26/245) e de 0,4 % (1/245), respetivamente, em doentes tratados com pertuzumab e trastuzumab intravenosos. Dos doentes que testaram positivo a anticorpos anti- pertuzumab, foram detetados anticorpos anti-pertuzumab neutralizantes em três doentes.

A incidência de anticorpos anti-pertuzumab, anti-trastuzumab e anti-vorhialuronidase alfa decorrentes do tratamento foi de 12,9 % (31/241), de 2,1 % (5/241) e de 6,3 % (15/238), respetivamente, em doentes tratados com Phesgo. Destes doentes, foram detetados anticorpos anti-pertuzumab neutralizantes em dois doentes e foram detetados anticorpos anti-trastuzumab neutralizantes num doente.
Desconhece-se a relevância clínica do desenvolvimento de anticorpos anti-pertuzumab, anti-trastuzumab ou anti-vorhialuronidase alfa após o tratamento com Phesgo.

Mudança de tratamento de pertuzumab e trastuzumab por via intravenosa para Phesgo (ou vice-versa)

No estudo MO40628, investigou-se a segurança da mudança de pertuzumab e trastuzumab por via intravenosa para Phesgo por via subcutânea (braço A) e vice-versa (braço B), com o objetivo primário de avaliar a preferência dos doentes por Phesgo (ver secção 5.1 para detalhes do estudo).

Nos doentes do braço A, a incidência de acontecimentos adversos foi de 77,5% (62/80 doentes) nos ciclos 1 a 3 (tratamento intravenoso), comparativamente a 72,5% (58/80 doentes) nos ciclos 4 a 6 (tratamento subcutâneo). Nos doentes no braço B, a incidência de acontecimentos adversos foi de 77,5% (62/80 doentes) nos ciclos 1 a 3 (tratamento subcutâneo), comparativamente a 63,8% (51/80 doentes) nos ciclos 4 a 6 (tratamento intravenoso), principalmente devido a uma incidência superior de reações no local de injeção durante a administração de Phesgo (todas de grau 1 ou 2). Antes da mudança de tratamento (ciclos 1 a 3), as taxas de acontecimentos adversos graves, de acontecimentos adversos de grau 3 e de descontinuações do tratamento devido a acontecimentos adversos foram baixas (< 6%) e semelhantes às taxas observadas após a mudança (ciclos 4 a 6).

Não foram notificados acontecimentos adversos de grau 4 ou de grau 5.

Doentes idosos

No estudo FEDERICA, não se observaram diferenças globais em termos da segurança de Phesgo em doentes com idade ≥ 65 e < 65 anos.

No entanto, nos ensaios clínicos principais de pertuzumab, com pertuzumab intravenoso em associação com trastuzumab, ocorreu apetite diminuído, anemia, peso diminuído, astenia, disgeusia, neuropatia periférica, hipomagnesemia e diarreia com uma incidência ≥ 5 % superior nos doentes com idade ≥ 65 anos (n=418), em comparação com os doentes com idade < 65 anos (n=2926).

Estão disponíveis dados limitados de ensaios clínicos de doentes com idade > 75 anos tratados com Phesgo ou pertuzumab e trastuzumab intravenosos. Os dados após a comercialização não demonstram

diferenças na segurança de pertuzumab em associação com trastuzumab em doentes com idade ≥ 65 anos e < 65 anos.

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:

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A dose máxima testada de Phesgo é de 1200 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab. Em caso de sobredosagem, os doentes têm de ser atentamente monitorizados quanto a sinais ou sintomas de reações adversas e deve ser instituído o tratamento sintomático adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos antineoplásicos, anticorpos monoclonais, Código ATC: L01FY01

Mecanismo de ação

Phesgo contém pertuzumab e trastuzumab, responsáveis pelo efeito terapêutico deste medicamento, e vorhialuronidase alfa, uma enzima utilizada para aumentar a dispersão e a absorção de substâncias formuladas conjuntamente quando administradas por via subcutânea.

Pertuzumab e trastuzumab são anticorpos monoclonais humanizados recombinantes IgG1 que têm por alvo o recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2). As duas substâncias ligam-se a subdomínios distintos do HER2, sem competição, apresentando mecanismos complementares que interferem com a sinalização do HER2:

- Pertuzumab tem como alvo específico o domínio de dimerização extracelular (sub-domínio II) do HER2 e, desse modo, bloqueia a heterodimerização dependente de ligando do HER2 com os outros membros da família HER, incluindo o recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), HER3 e HER4. Como resultado, pertuzumab inibe a sinalização intracelular ativada pelo ligando através de duas vias de sinalização principais, a proteína cinase ativada pelo mitogénio (MAP) e a fosfoinositídeo 3-cinase (PI3K). A inibição destas vias de sinalização pode levar ao impedimento do crescimento celular e à apoptose, respetivamente

- Trastuzumab liga-se ao sub-domínio IV do domínio extracelular da proteína HER2, para inibir sinais de proliferação e de sobrevivência mediados pelo HER2, independente de ligando, em células tumorais humanas com sobre-expressão do HER2.

Adicionalmente, ambas as substâncias medeiam a citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos (ADCC). *In vitro*, a ADCC do pertuzumab e do trastuzumab são exercidas preferencialmente em células cancerígenas com sobre-expressão do HER2, em comparação com células cancerígenas sem sobre-expressão do HER2.

Eficácia e segurança clínicas

Nesta secção, apresenta-se a experiência clínica com a combinação de dose fixa de pertuzumab e trastuzumab, Phesgo, e com pertuzumab intravenoso em combinação com trastuzumab em doentes com cancro da mama precoce e metastático com sobre-expressão de HER2.

Experiência clínica de Phesgo em doentes com cancro da mama precoce com sobre-expressão de HER2

A experiência clínica de Phesgo baseia-se em dados de um ensaio clínico de fase III (FEDERICA WO40324) e de um ensaio clínico de fase II (PHRANCESCA MO40628) em doentes com cancro da mama precoce com sobre-expressão de HER2. No ensaio que a seguir se descreve, a sobre-expressão de HER2 foi determinada num laboratório central e definida como uma classificação 3+ por IHC ou uma taxa de amplificação ≥ 2 por ISH.

FEDERICA (WO40324)

FEDERICA foi um estudo aberto, multicêntrico e aleatorizado, realizado em 500 doentes com cancro da mama precoce HER2 positivo, operável ou localmente avançado (incluindo inflamatório), com tumor de dimensão > 2 cm ou gânglios positivos, em contexto neoadjuvante e adjuvante. Os doentes foram aleatorizados para receber 8 ciclos de quimioterapia neoadjuvante com administração concomitante de 4 ciclos de Phesgo ou de pertuzumab e trastuzumab intravenosos durante os Ciclos 5 a 8. Os investigadores selecionaram uma das duas quimioterapias neoadjuvantes seguintes para doentes individuais:

- 4 ciclos de doxorrubicina (60 mg/m^2) e ciclofosfamida (600 mg/m^2), a cada 2 semanas, seguidos de paclitaxel (80 mg/m^2), semanalmente, durante 12 semanas
- 4 ciclos de doxorrubicina (60 mg/m^2) e ciclofosfamida (600 mg/m^2), a cada 3 semanas, seguidos de 4 ciclos de docetaxel (75 mg/m^2 no primeiro ciclo e 100 mg/m^2 nos ciclos subsequentes, ao critério do investigador), a cada 3 semanas

Após a cirurgia, os doentes continuaram a terapêutica com Phesgo ou com pertuzumab e trastuzumab intravenosos, como tinham sido tratados antes da cirurgia, durante 14 ciclos adicionais, de forma a completar 18 ciclos de terapêutica-alvo para o HER2. Os doentes também receberam radioterapia e terapêutica endócrina adjuvantes, de acordo com a prática clínica local. No período adjuvante, foi permitida a substituição de trastuzumab intravenoso por trastuzumab subcutâneo, ao critério do investigador. A terapêutica-alvo para o HER2 foi administrada a cada 3 semanas, de acordo com a tabela 3, como se segue:

Tabela 3: Posologia e administração de Phesgo, pertuzumab intravenoso, trastuzumab intravenoso e trastuzumab subcutâneo

Medicamentos	Administração	Dose	
		Carga	Manutenção
Phesgo	Injeção subcutânea	1200 mg/600 mg	600 mg/600 mg
Pertuzumab	Perfusão intravenosa	840 mg	420 mg
Trastuzumab	Perfusão intravenosa	8 mg/kg	6 mg/kg
Trastuzumab	Injeção subcutânea	600 mg	

FEDERICA foi desenhado para demonstrar a não inferioridade da concentração sérica mínima (C_{min}) de pertuzumab no ciclo 7 (i.e., antes da administração no ciclo 8) relativa ao pertuzumab contido em Phesgo, em comparação com a de pertuzumab intravenoso (objetivo primário). Os principais objetivos

secundários no momento da análise primária incluíram a não inferioridade da C_{min} sérica de trastuzumab no ciclo 7 relativa ao trastuzumab contido em Phesgo, em comparação com a de trastuzumab intravenoso, a eficácia (resposta patológica completa total, pCR total, avaliada a nível local), e os resultados de segurança. Outros objetivos secundários incluíram a segurança a longo prazo e os resultados clínicos (iDFS e OS). As características demográficas encontravam-se bem equilibradas entre ambos os braços de tratamento, e a mediana da idade dos doentes tratados no estudo foi de 51 anos. A maioria dos doentes apresentava doença com recetores hormonais positivos (61,2%), doença com gânglios positivos (57,6%) e eram caucasianos (65,8%).

Consultar informação sobre a não inferioridade das exposições a pertuzumab e trastuzumab na formulação de Phesgo na secção 5.2. Consultar o perfil de segurança na secção 4.8.

Na tabela 4, apresenta-se a análise do objetivo secundário de eficácia, a pCR total (avaliada localmente), definida como a ausência de doença invasiva na mama e na axila (ypT0/is, ypN0). Os resultados da análise final de iDFS e OS com data de *cut-off* clínico de 2 de junho de 2023 e um seguimento mediano de 51 meses são também apresentados na tabela 4.

Tabela 4: Resumo da eficácia

	Phesgo (n=248)	Pertuzumab + trastuzumab intravenosos (n=252)
Resposta patológica completa total (pCR total)		
n	248	252
pCR total (ypT0/is, ypN0)	148 (59,7%)	150 (59,5%)
IC 95%[1]	(53,28; 65,84)	(53,18; 65,64)
Sobrevivência livre de doença invasiva (iDFS)		
n	234	239
Doentes com acontecimento (%)	26 (11,1%)	23 (9,6%)
Taxa de risco não estratificada (IC 95%)	1,13 (0,64; 1,97)	
Sobrevivência global (OS)		
n	248	252
Doentes com acontecimento (%)	14 (5,6%)	12 (4,8%)
Taxa de risco[2] (IC 95%)	1,26 (0,58; 2,72)	

[1] Intervalo de confiança para uma amostra binomial utilizando o método Pearson-Clopper
[2] Análise estratificada por estado dos recetores hormonais central, estádio clínico e tipo de quimioterapia

PHRANCESCA (MO40628)

No estudo MO40628, investigou-se a segurança da mudança de pertuzumab e trastuzumab por via intravenosa para Phesgo subcutâneo e vice-versa (ver secção 4.8), com o objetivo primário de avaliar a preferência dos doentes pela via de administração intravenosa ou subcutânea: 85% dos doentes preferiram a via subcutânea, enquanto 13,8% preferiram a administração IV, e 1,2% não tiveram preferência. Um total de 160 doentes foram incluídos neste estudo cruzado de 2 braços: 80 doentes foram aleatorizados para o braço A (3 ciclos de pertuzumab e trastuzumab por via intravenosa, seguidos de 3 ciclos de Phesgo) e 80 doentes foram aleatorizados para o braço B (3 ciclos de Phesgo, seguidos de 3 ciclos de pertuzumab e trastuzumab por via intravenosa). Na análise primária, a mediana da exposição a pertuzumab e trastuzumab em contexto adjuvante (administração IV e SC) foi de 11 ciclos (intervalo: 6 a 15).

Experiência clínica de pertuzumab intravenoso em combinação com trastuzumab em cancro da mama HER2 positivo

A experiência clínica de pertuzumab intravenoso em combinação com trastuzumab baseia-se em dados de dois ensaios de fase II aleatorizados em contexto neoadjuvante no cancro da mama precoce (um deles controlado), um ensaio de fase II não aleatorizado em contexto neoadjuvante, um ensaio de fase III aleatorizado em contexto adjuvante e um ensaio de fase III aleatorizado, e um ensaio de fase II de braço único no cancro da mama metastático. Nos ensaios que a seguir se descrevem, a sobre-expressão de HER2 foi determinada num laboratório central e definida como uma classificação 3+ por IHC ou uma taxa de amplificação ≥ 2 por ISH.

Cancro da mama em estádios precoces

Tratamento neoadjuvante

No contexto neoadjuvante, os cancros da mama inflamatórios e localmente avançados são considerados de elevado risco, independentemente do *status* de expressão dos recetores hormonais. Para a avaliação do risco em cancro da mama em estádios precoces devem ser considerados a dimensão do tumor, o grau, o *status* de expressão dos recetores hormonais e a existência de metástases nos gânglios linfáticos.

A indicação para o tratamento neoadjuvante do cancro da mama é baseada na demonstração de uma melhoria na taxa de resposta patológica completa e numa tendência de melhoria na sobrevivência livre de doença (DFS) que, no entanto, não estabelece ou mede com precisão um benefício relativamente a resultados a longo prazo, tais como a sobrevivência global (OS) ou a DFS.

NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE é um ensaio de fase II com pertuzumab, multicêntrico, multinacional, aleatorizado e controlado, que incluiu 417 doentes adultas, do sexo feminino, com diagnóstico inicial de cancro da mama HER2 positivo em fase precoce, localmente avançado ou inflamatório (T2-4d; tumor primário > 2 cm de diâmetro), que não tinham recebido tratamento prévio com trastuzumab, quimioterapia ou radioterapia. Não foram incluídos doentes com metástases, cancro da mama bilateral, fatores de risco cardíacos clinicamente importantes (ver secção 4.4) ou FEVE < 55%. A maioria dos doentes tinha idade inferior a 65 anos.

Os doentes foram aleatorizados para receber um dos seguintes regimes neoadjuvantes durante 4 ciclos antes da cirurgia:

- Trastuzumab mais docetaxel
- Pertuzumab mais trastuzumab e docetaxel
- Pertuzumab mais trastuzumab
- Pertuzumab mais docetaxel.

A aleatorização foi estratificada por tipo de cancro da mama (operável, localmente avançado, ou inflamatório) e pela positividade para recetores de estrogénio (RE) ou para recetores de progesterona (RPg).

Pertuzumab foi administrado por via intravenosa numa dose inicial de 840 mg, seguido de 420 mg a cada três semanas. Trastuzumab foi administrado por via intravenosa numa dose inicial de 8 mg/kg, seguido de 6 mg/kg a cada três semanas. Docetaxel foi administrado por via intravenosa numa dose inicial de 75 mg/m^2 seguido de 75 mg/m^2 ou 100 mg/m^2 (se tolerado) a cada três semanas. Após cirurgia, todos os doentes receberam 3 ciclos de 5-fluorouracilo (600 mg/m^2), epirrubicina (90 mg/m^2), ciclofosfamida (600 mg/m^2) (FEC) administrado por via intravenosa a cada três semanas e trastuzumab administrado por via intravenosa a cada três semanas até completar um ano de tratamento. Os doentes que apenas receberam pertuzumab mais trastuzumab antes da cirurgia receberam subsequentemente FEC e docetaxel após a cirurgia.

O objetivo principal do estudo foi a taxa de resposta patológica completa (pCR) na mama (ypT0/is). Os objetivos secundários de eficácia foram a taxa de resposta clínica, a taxa de conservação da mama

após cirurgia (apenas tumores T2-3), a DFS, e a sobrevivência livre de progressão (PFS). As taxas de pCR exploratórias adicionais incluíram a presença de doença residual a nível ganglionar (ypT0/isN0 e ypT0N0).

Os dados demográficos estavam bem equilibrados (a mediana de idades era de 49-50 anos, a maioria era caucasiana (71%)) e todas as doentes eram mulheres. No geral, 7% das doentes tinham cancro da mama inflamatório, 32% tinham cancro da mama localmente avançado e 61% tinham cancro da mama operável. Aproximadamente metade das doentes em cada grupo de tratamento tinha doença com recetores hormonais positivos (definido como positivo para RE e/ou positivo para RPg).

Na Tabela 5 são apresentados os resultados de eficácia. Foi observada uma melhoria estatisticamente significativa na taxa de pCR (ypT0/is) em doentes que receberam pertuzumab mais trastuzumab e docetaxel comparados com os doentes que receberam trastuzumab e docetaxel (45,8% vs 29%, valor de p=0,0141). Foi observado um padrão consistente dos resultados independentemente da definição de pCR. Considera-se que a diferença na taxa de pCR possivelmente se traduz numa diferença clinicamente significativa em resultados de longo prazo e é suportada por tendências positivas na PFS (taxa de risco [HR] = 0,69; IC 95% 0,34; 1,40) e DFS (HR = 0,60; IC 95% 0,28; 1,27).

As taxas de pCR, assim como a magnitude do benefício com pertuzumab (pertuzumab mais trastuzumab e docetaxel comparado com doentes tratados com trastuzumab e docetaxel) foram inferiores no subgrupo de doentes com tumores com recetores hormonais positivos (diferença de 6% na pCR na mama) do que nas doentes com tumores com recetores hormonais negativos (diferença de 26,4% na pCR na mama). As taxas de pCR foram semelhantes em doentes com doença operável versus localmente avançada. Existiam muito poucas doentes com cancro da mama inflamatório para se retirarem quaisquer conclusões robustas, mas a taxa de pCR foi superior em doentes que receberam pertuzumab mais trastuzumab e docetaxel.

TRYPHAENA (BO22280)

O TRYPHAENA é um ensaio clínico de fase II multicêntrico e aleatorizado realizado em 225 doentes adultas, do sexo feminino, com cancro da mama HER-2 positivo localmente avançado, operável ou inflamatório (T2-4d; tumor primário > 2 cm de diâmetro) que não tinham recebido previamente trastuzumab, quimioterapia ou radioterapia. Não foram incluídas doentes com metástases, cancro da mama bilateral, fatores de risco cardíacos clinicamente importantes (ver secção 4.4) ou FEVE < 55%. A maioria das doentes tinha idade inferior a 65 anos. As doentes foram aleatorizadas para receber um dos três regimes neoadjuvantes antes da cirurgia, como se segue:

- 3 ciclos de FEC seguidos de 3 ciclos de docetaxel, todos administrados concomitantemente com pertuzumab e trastuzumab
- 3 ciclos de FEC isolado seguido de 3 ciclos de docetaxel administrados concomitantemente com trastuzumab e pertuzumab
- 6 ciclos de TCH em associação com pertuzumab.

A aleatorização foi estratificada por tipo de cancro da mama (operável, localmente avançado, ou inflamatório) e pela positividade para RE e/ou RPg.

Pertuzumab foi administrado por via intravenosa numa dose inicial de 840 mg, seguido de 420 mg a cada três semanas. Trastuzumab foi administrado por via intravenosa numa dose inicial de 8 mg/kg, seguido de 6 mg/kg a cada três semanas. O FEC (5-fluorouracilo [500 mg/m^2], epirrubicina [100 mg/m^2], ciclofosfamida [600 mg/m^2]) foi administrado por via intravenosa a cada três semanas durante 3 ciclos. O docetaxel foi administrado numa dose inicial de perfusão IV de 75 mg/m^2 a cada três semanas com a opção de aumentar até 100 mg/m^2, de acordo com o critério do investigador, se a dose inicial fosse bem tolerada. No entanto, no grupo tratado com pertuzumab em associação com TCH, o docetaxel foi administrado por via intravenosa a 75 mg/m^2 (não era permitido o aumento de dose) e a carboplatina (AUC 6) foi administrada por via intravenosa a cada três semanas. Após cirurgia, todas as doentes receberam trastuzumab até completarem um ano de tratamento.

O objetivo primário deste estudo foi a segurança cardíaca durante o período de tratamento neoadjuvante no estudo. Os objetivos secundários de eficácia foram a taxa de pCR na mama (ypT0/is), a DFS, a PFS e a OS.

Os dados demográficos estavam bem equilibrados entre os braços (a idade mediana era de 49-50 anos, a maioria era caucasiana [77%] e todas as doentes eram mulheres. No geral, 6% das doentes tinham cancro da mama inflamatório, 25% tinham cancro da mama localmente avançado e 69% tinham cancro da mama operável. Aproximadamente metade das doentes em cada grupo de tratamento tinha doença positiva para RE e/ou doença positiva para RPg.

Comparativamente com dados publicados para regimes similares sem pertuzumab, foram observadas taxas de pCR elevadas em todos os 3 braços de tratamento (ver Tabela 5). Foi observado um padrão consistente nos resultados observados, independentemente da definição de pCR utilizada. As taxas de pCR foram inferiores no subgrupo de doentes com tumores com recetores hormonais positivos (intervalo de 46,2% a 50%), comparativamente com as doentes com tumores com recetores hormonais negativos (intervalo de 65% a 83,8%).

As taxas de pCR foram similares em doentes com doença operável e localmente avançada. Existiam muito poucas doentes com cancro da mama inflamatório para se retirarem quaisquer conclusões robustas.

Tabela 5 NEOSPHERE (WO20697) e TRYPHAENA (BO22280): Resumo da eficácia (população com intenção de tratar)

	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
Parâmetro	**Trastuzumab +docetaxel N=107**	**Pertuzumab+ trastuzumab+ docetaxel N=107**	**Pertuzumab+ trastuzumab N=107**	**Pertuzumab +docetaxel N=96**	**Pertuzumab+ trastuzumab + FEC→ pertuzumab + trastuzumab + docetaxel N=73**	**FEC→ Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel N=75**	**Pertuzumab +TCH N=77**
Taxa de pCR na mama (ypT0/is) n (%) [IC de 95%][1]	31 (29%) [20,6; 38,5]	49 (45,8%) [36,1; 55,7]	18 (16,8%) [10,3; 25,3]	23 (24%) [15,8; 33,7]	45 (61,6%) [49,5; 72,8]	43 (57,3%) [45,4; 68,7]	51 (66,2%) [54,6; 76,6]
Diferença nas taxas de pCR[2] [IC de 95%][3]		+16,8 % [3,5; 30,1]	-12,2 % [-23,8; -0,5]	-21,8 % [-35,1; -8,5]	NA	NA	NA
Valor de p (com teste de corr. de Simes para CMH)[4]		0,0141 (vs. trastuzumab +docetaxel)	0,0198 (vs. trastuzumab +docetaxel)	0,0030 (vs. pertuzumab + trastuzumab+ docetaxel)	NA	NA	NA
Taxa de pCR na mama e no nódulo linfático (ypT0/is N0) n (%) [IC de 95%]	23 (21,5%) [14,1; 30,5]	42 (39,3%) [30,3; 49,2]	12 (11,2%) [5,9; 18,8]	17 (17,7%) [10,7; 26,8]	41 (56,2%) [44,1; 67,8]	41 (54,7%) [42,7; 66,2]	49 (63,6%) [51,9; 74,3]
ypT0 N0 n (%) [IC de 95%]	13 (12,1%) [6,6; 19,9]	35 (32,7%) [24; 42,5]	6 (5,6%) [2,1; 11,8]	13 (13,2%) [7,4; 22]	37 (50,7%) [38,7; 62,6]	34 (45,3%) [33,8; 57,3]	40 (51,9%) [40,3; 63,5]
Resposta Clínica[5]	79 (79,8%)	89 (88,1%)	69 (67,6%)	65 (71,4%)	67 (91,8%)	71 (94,7%)	69 (89,6%)

FEC: 5-fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida; TCH: docetaxel, carboplatina e trastuzumab; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel

1. IC de 95% para uma amostra binomial utilizando o método Pearson-Clopper.

2. O tratamento com pertuzumab+trastuzumab+docetaxel e pertuzumab+trastuzumab são comparados a trastuzumab+docetaxel enquanto pertuzumab+docetaxel é comparado a pertuzumab+trastuzumab+docetaxel.
3. IC de 95% aproximado para a diferença de duas taxas de resposta, utilizando o método Hauck-Anderson
4. Valor de p do teste Cochran-Mantel-Haenszel, com ajustamento de multiplicidade Simes.
5. A resposta clínica representa as doentes com a melhor resposta global de RC e RP durante o período neoadjuvante (na lesão primária da mama).

BERENICE (WO29217)

O BERENICE é um estudo não aleatorizado, aberto, multicêntrico, multinacional, de fase II, realizado em 401 doentes com cancro da mama HER2 positivo loco-regionalmente avançado, inflamatório ou em estádio precoce (com tumor primário de diâmetro > 2 cm de diâmetro ou com envolvimento ganglionar).

O estudo BERENICE incluiu dois grupos paralelos de doentes. Os doentes considerados adequados para receber tratamento neoadjuvante com trastuzumab mais quimioterapia com antraciclina/taxano foram alocados para receber um dos seguintes regimes antes da cirurgia:

- Coorte A – 4 ciclos, administrados de 2 em 2 semanas, em regime de dose densa de doxorrubicina e ciclofosfamida seguidos de 4 ciclos de pertuzumab em associação com trastuzumab e paclitaxel.
- Coorte B – 4 ciclos de FEC, seguidos de 4 ciclos de pertuzumab em associação com trastuzumab e docetaxel.

Após cirurgia, todos os doentes receberam pertuzumab e trastuzumab, por via intravenosa, a cada 3 semanas, até completarem um ano de tratamento.

O objetivo primário do ensaio BERENICE foi a segurança cardíaca no período neoadjuvante do estudo. O objetivo primário de segurança cardíaca, ou seja, a incidência de DVE de Classe III/IV do NYHA e do declínio da FEVE, foi consistente com os dados anteriores no contexto neoadjuvante (ver secções 4.4 e 4.8).

Tratamento adjuvante

No contexto adjuvante, com base nos dados do estudo APHINITY, os doentes com cancro da mama HER2 positivo em estádios precoces com elevado risco de recidiva são definidos como aqueles que apresentam doença com afetação ganglionar locorregional ou recetores hormonais negativos.

APHINITY (BO25126)

APHINITY é um ensaio de fase III multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, conduzido em 4804 doentes com cancro da mama em estádios precoces HER2 positivo que tiveram o seu tumor primário excisado previamente à aleatorização. Os doentes foram aleatorizados para receber pertuzumab ou placebo, em associação com trastuzumab adjuvante e quimioterapia. Os investigadores selecionaram para cada doente individualmente um dos seguintes regimes de quimioterapia baseados em antraciclina ou não baseados em antraciclina:

- 3 ou 4 ciclos de FEC ou 5-fluorouracilo, doxorrubicina e ciclofosfamida (FAC), seguidos de 3 ou 4 ciclos de docetaxel ou 12 ciclos de paclitaxel semanal
- 4 ciclos de AC ou epirubicina e ciclofosfamida (EC), seguidos de 3 ou 4 ciclos de docetaxel ou 12 ciclos de paclitaxel semanal
- 6 ciclos de docetaxel em associação com carboplatina

Pertuzumab e trastuzumab foram administrados por via intravenosa (ver secção 4.2) a cada 3 semanas a partir do Dia 1 do primeiro ciclo contendo taxano, durante um total de 52 semanas (até 18 ciclos) ou até recidiva, retirada do consentimento ou toxicidade não controlável. Foram administradas doses padrão de 5-fluorouracilo, epirubicina, doxorrubicina, ciclofosfamida, docetaxel, paclitaxel e carboplatina. Após a conclusão da quimioterapia, os doentes receberam radioterapia e/ou terapêutica hormonal de acordo com a prática clínica local.

O objetivo primário do estudo era a sobrevivência livre de doença invasiva (IDFS), definida como o tempo desde a aleatorização até à primeira ocorrência de recidiva do cancro da mama invasivo regional ou homolateral local, recidiva à distância, cancro da mama invasivo contralateral, ou morte por qualquer causa. Os objetivos de eficácia secundários eram a IDFS incluindo segundo cancro primário não-mamário, OS, DFS, intervalo livre de recidiva (RFI) e intervalo livre de recidiva à distância (DRFI).

Os dados demográficos estavam bem equilibrados entre os dois braços de tratamento. A idade mediana era de 51 anos e mais de 99% dos doentes eram do sexo feminino. A maioria dos doentes apresentava envolvimento ganglionar locorregional (63%) e/ou doença com recetores hormonais-positivos (64%), e eram caucasianos (71%).

Após um seguimento mediano de 45,4 meses, o estudo APHINITY demonstrou uma redução de 19% (HR = 0,81; IC 95% 0,66; 1,00 valor-p=0,0446) do risco de recidiva ou morte em doentes aleatorizados para receber pertuzumab, em comparação com doentes aleatorizados para receber placebo.

Os resultados de eficácia do ensaio APHINITY estão resumidos na Tabela 6 e na Figura 1.

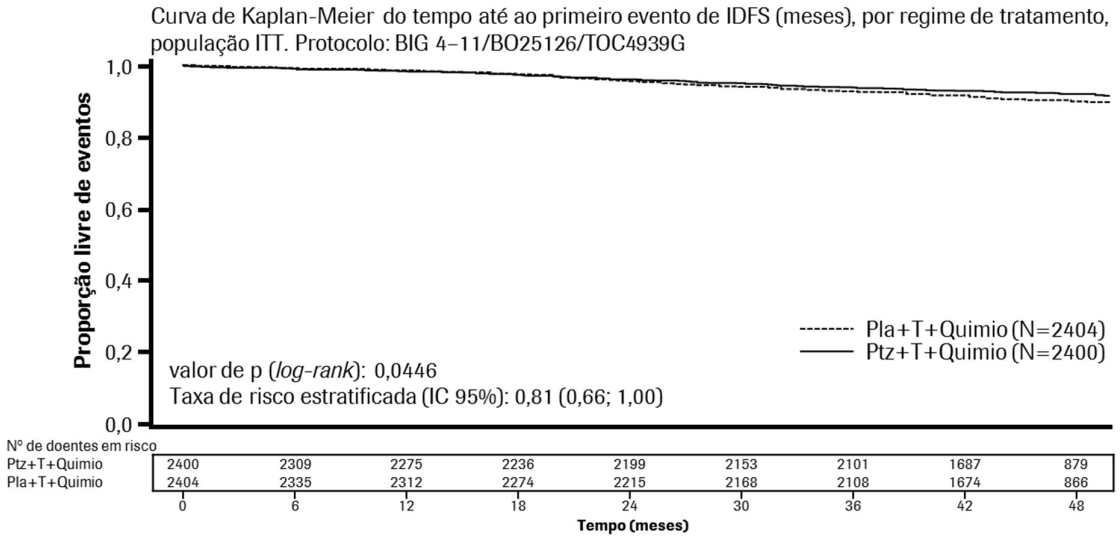
Tabela 6 Eficácia global: população com intenção de tratar

	Pertuzumab + trastuzumab + quimioterapia N=2400	**Placebo + trastuzumab + quimioterapia N=2404**
Objetivo Primário		
Sobrevivência livre de doença invasiva (IDFS)		
Número (%) de doentes com acontecimento	171 (7,1%)	210 (8,7%)
HR [IC 95%]	0,81 [0,66; 1,00]	
Valor- p (teste Log-Rank test, estratificado[1])	0,0446	
Taxa livre de acontecimento a 3 anos[2] [IC 95%]	94,1 [93,1; 95]	93,2 [92,2; 94,3]
Objetivos Secundários[1]		
IDFS incluindo segundo cancro primário não- mamário		
Número (%) de doentes com acontecimento	189 (7,9%)	230 (9,6%)
HR [IC 95%]	0,82 [0,68; 0,99]	
Valor-p (Teste Log-Rank, estratificado[1])	0,0430	
Taxa livre de acontecimento a 3 anos[2] [IC 95%]	93,5 [92,5; 94,5]	92,5 [91,4; 93,6]
Sobrevivência livre de doença (DFS)		
Número (%) de doentes com acontecimento	192 (8%)	236 (9,8%)
HR [IC 95%]	0,81 [0,67; 0,98]	
Valor-p (Teste Log-Rank, estratificado[1])	0,0327	
Taxa livre de acontecimento a 3 anos[2] [IC 95%]	93,4 [92,4; 94,4]	92,3 [91,2; 93,4]
Sobrevivência global (OS)[3]		
Número (%) de doentes com acontecimento	80 (3,3%)	89 (3,7%)
HR [IC 95%]	0,89 [0,66; 1,21]	
Valor-p (Teste Log-Rank, estratificado[1])	0,4673	
Taxa livre de acontecimento a 3 anos[2] [IC 95%]	97,7 [97; 98,3]	97,7 [97,1; 98,3]

Abreviaturas (Tabela 6): HR: taxa de risco; IC: Intervalo de Confiança

1. Todas as análises foram estratificadas por estado ganglionar, versão do protocolo, estado dos recetores hormonais central e regime de quimioterapia adjuvante.
2. Taxa livre de acontecimento a 3 anos derivada das estimativas de Kaplan-Meier.
3. Dados da primeira análise interina.

Figura 1 Curva de Kaplan-Meier de sobrevivência livre de doença invasiva



IDFS= sobrevivência livre de doença invasiva; IC= intervalo de confiança; Pla= placebo; Ptz= pertuzumab; T= trastuzumab.

A estimativa de IDFS aos 4 anos foi de 92,3% no grupo tratado com pertuzumab *versus* 90,6% no grupo tratado com placebo. No momento da estimativa, o seguimento mediano era de 45,4 meses.

Resultados da análise de subgrupos

No momento da análise primária, os benefícios de pertuzumab foram mais evidentes em subgrupos de doentes com elevado risco de recidiva: doentes com doença com envolvimento ganglionar locorregional ou com recetores hormonais negativos (ver tabela 7).

Tabela 7 Resultados de eficácia em subgrupos por estado ganglionar e por estado dos recetores hormonais[1]

População	Número de eventos IDFS/n total (%)		HR não estratificado (IC 95%)
	Pertuzumab + trastuzumab + quimioterapia	Placebo + trastuzumab + quimioterapia	
Estado ganglionar			
Positivo	139/1503 (9,2%)	181/1502 (12,1%)	0,77 (0,62; 0,96)
Negativo	32/897 (3,6%)	29/902 (3,2%)	1,13 (0,68; 1,86)
Classificação de recetor hormonal			
Negativo	71/864 (8,2%)	91/858 (10,6%)	0,76 (0,56; 1,04)
Positivo	100/1536 (6,5%)	119/1546 (7,7%)	0,86 (0,66; 1,13)

[1] Análises de subgrupos pré-especificadas sem ajuste de comparações múltiplas, pelo que os resultados são considerados descritivos.

As estimativas das taxas de IDFS no subgrupo de doentes com envolvimento ganglionar locorregional foram 92% *versus* 90,2% aos 3 anos e 89,9% *versus* 86,7% aos 4 anos nos doentes tratados com pertuzumab face a doentes tratados com placebo, respetivamente. No subgrupo de doentes sem envolvimento ganglionar locorregional, as estimativas de taxas de IDFS foram 97,5% *versus* 98,4% aos 3 anos e 96,2% *versus* 96,7% aos 4 anos em doentes tratados com pertuzumab face a doentes tratados com placebo, respetivamente. No subgrupo de doentes com recetores hormonais negativos, as estimativas de taxas de IDFS foram 92,8% *versus* 91,2% aos 3 anos e 91% *versus* 88,7% aos 4 anos em doentes tratados com pertuzumab face a doentes tratados com placebo, respetivamente. No subgrupo de doentes com recetores hormonais-positivos, as estimativas das taxas de IDFS foram 94,8% *versus* 94,4% aos 3 anos e 93% *versus* 91,6% aos 4 anos nos doentes tratados com pertuzumab face a doentes tratados com placebo, respetivamente.

Resultados reportados pelos doentes (PRO)

Os objetivos secundários incluíram a avaliação do estado geral de saúde, desempenho de papéis e funcionamento físico reportados pelos doentes, e a avaliação de sintomas de tratamento utilizando os questionários EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-BR23. Nas análises dos resultados reportados pelos doentes, era considerada clinicamente significativa uma diferença de 10 pontos.

O funcionamento físico dos doentes, o estado geral de saúde e os resultados relativos à diarreia mostraram uma alteração clinicamente significativa durante a quimioterapia em ambos os braços de tratamento. A diminuição média desde a *baseline* até àquele momento do funcionamento físico foi de - 10,7 (IC 95% - 11,4; - 10) no braço pertuzumab e - 10,6 (95% - 11,4; - 9,9) no braço placebo; do estado geral de saúde foi - 11,2 (IC 95% - 12,2; - 10,2) no braço de pertuzumab e - 10,2 (95% IC - 11,1; - 9,2) no braço placebo. A mudança nos sintomas de diarreia aumentou para + 22,3 (IC 95% 21; 23,6) no braço pertuzumab versus + 9,2 (IC 95% 8,2; 10,2) no braço placebo.

Posteriormente, em ambos os braços, as pontuações do funcionamento físico e do estado geral de saúde regressaram aos níveis da *baseline* durante o tratamento dirigido anti-HER2. Os sintomas de diarreia regressaram aos valores da *baseline* após a terapêutica anti-HER2 no braço de pertuzumab. A adição de pertuzumab a trastuzumab mais quimioterapia não afetou o funcionamento geral no desempenho de papéis dos doentes ao longo do estudo.

Cancro da mama metastizado

Pertuzumab em associação com trastuzumab e docetaxel

O CLEOPATRA (WO20698) é um ensaio clínico de fase III, multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado por placebo, realizado em 808 doentes com cancro da mama HER2 positivo, metastizado ou localmente recorrente não ressecável. Os doentes com fatores de risco cardíacos clinicamente importantes não foram incluídos (ver secção 4.4). Não existem dados disponíveis da atividade de pertuzumab em metástases no cérebro devido à exclusão de doentes com metástases no cérebro. Estão disponíveis dados muito limitados de doentes com doença localmente recorrente não ressecável. Os doentes foram aleatorizados 1:1 para receberem placebo + trastuzumab + docetaxel ou pertuzumab + trastuzumab + docetaxel.

O pertuzumab e trastuzumab foram administrados nas doses padrão, num regime de 3 em 3 semanas. Os doentes foram tratados com pertuzumab e trastuzumab até à progressão da doença, retirada do consentimento ou toxicidade não controlável. O docetaxel foi administrado por perfusão intravenosa numa dose inicial de 75 mg/m^2 de 3 em 3 semanas durante, pelo menos, 6 ciclos. Ao critério do investigador, a dose de docetaxel podia ser aumentada até 100 mg/m^2 se a dose inicial tivesse sido bem tolerada.

O objetivo principal do estudo foi a PFS avaliada por um comité de revisão independente (IRC), e definida como o tempo ocorrido desde a data de aleatorização até à data da progressão da doença ou morte (por qualquer causa), se a morte tivesse ocorrido nas 18 semanas seguintes à última avaliação tumoral. Os objetivos secundários de eficácia foram a OS, a PFS (avaliada pelo investigador), a taxa de resposta objetiva (ORR), a duração da resposta, e o tempo até progressão dos sintomas de acordo com o questionário de Qualidade de Vida FACT B.

Aproximadamente metade dos doentes de cada grupo de tratamento apresentava doença com recetores hormonais positivos (definida como RE positivos e/ou RPg positivos) e aproximadamente metade dos doentes de cada grupo de tratamento tinha recebido tratamento adjuvante ou neoadjuvante anterior. A maioria destes doentes tinha recebido tratamento com antraciclinas anteriormente, e 11% de todos os doentes tinha recebido trastuzumab anteriormente. Um total de 43% dos doentes em ambos os grupos de tratamento tinha sido tratado previamente com radioterapia. No início do tratamento, a mediana da FEVE dos doentes foi de 65% (intervalo de 50% - 88%) em ambos os grupos.

Os resultados da eficácia do estudo CLEOPATRA encontram-se resumidos na Tabela 8. Foi demonstrada uma melhoria estatisticamente significativa da PFS avaliada pelo IRC no grupo tratado com pertuzumab, em comparação com o grupo tratado com placebo. Os resultados da PFS avaliada pelo investigador foram semelhantes aos observados na PFS avaliada pelo IRC.

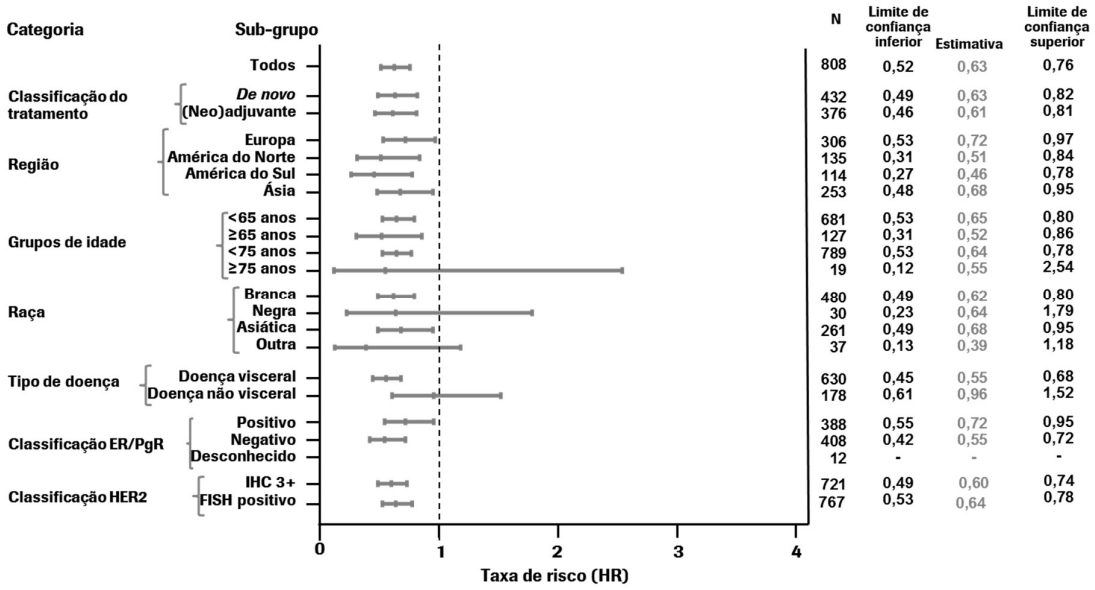
Tabela 8 Resumo de eficácia do estudo CLEOPATRA

Parâmetro	Placebo + trastuzumab + docetaxel n=406	pertuzumab + trastuzumab + docetaxel n=402	HR (IC de 95%)	valor de p
Sobrevivência livre de progressão (revisão independente) - objetivo primário*				
Nº de doentes com um acontecimento	242 (59%)	191 (47,5%)	0,62	< 0,0001
Mediana de meses	12,4	18,5	[0,51; 0,75]	
Sobrevivência global – objetivo secundário**				
Nº de doentes com um acontecimento	221 (54,4%)	168 (41,8%)	0,68	0,0002
Mediana de meses	40,8	56,5	[0,56;0,84]	
Taxa de resposta objetiva (ORR)^ - objetivo secundário				
Nº de doentes com doença mensurável	336	343	Diferença na ORR: 10,8% [4,2; 17,5]	0,0011
Respondedores***	233 (69,3%)	275 (80,2%)		
IC de 95% para a ORR	[64,1; 74,2]	[75,6; 84,3]		
Resposta completa (CR)	14 (4,2%)	19 (5,5%)		
Resposta parcial (PR)	219 (65,2%)	256 (74,6%)		
Doença estável (SD)	70 (20,8%)	50 (14,6%)		
Doença progressiva (PD)	28 (8,3%)	13 (3,8%)		
Duração da resposta †^				
n=	233	275		
Mediana das semanas	54,1	87,6		
IC de 95% para a mediana	[46; 64]	[71; 106]		

* Análise da sobrevivência livre de progressão primária, data de *cut-off* 13 maio 2011.
** Análise final da sobrevivência global por número de eventos, data de *cut-off* 11 fevereiro 2014.
*** Doentes com a melhor resposta global de CR ou PR confirmada por RECIST.
† Avaliada em doentes com a melhor resposta global de CR ou PR.
^ A taxa de resposta objetiva e a duração da resposta são baseadas em avaliações tumorais avaliadas pelo IRC.

Foram observados resultados consistentes nos subgrupos pré-especificados de doentes, incluindo os subgrupos baseados em fatores de estratificação por região geográfica e tratamento adjuvante/neoadjuvante anterior ou cancro da mama metastizado *de novo* (ver Figura 2). Uma análise exploratória *post hoc* revelou que a taxa de risco (HR) da PFS avaliada pelo IRC foi de 0,62 (IC 95%, 0,35; 1,07) nos doentes que tinham recebido trastuzumab anteriormente (n=88), em comparação com 0,60 (IC 95%, 0,43; 0,83) dos doentes que tinham recebido tratamento anterior que não incluía trastuzumab (n=288).

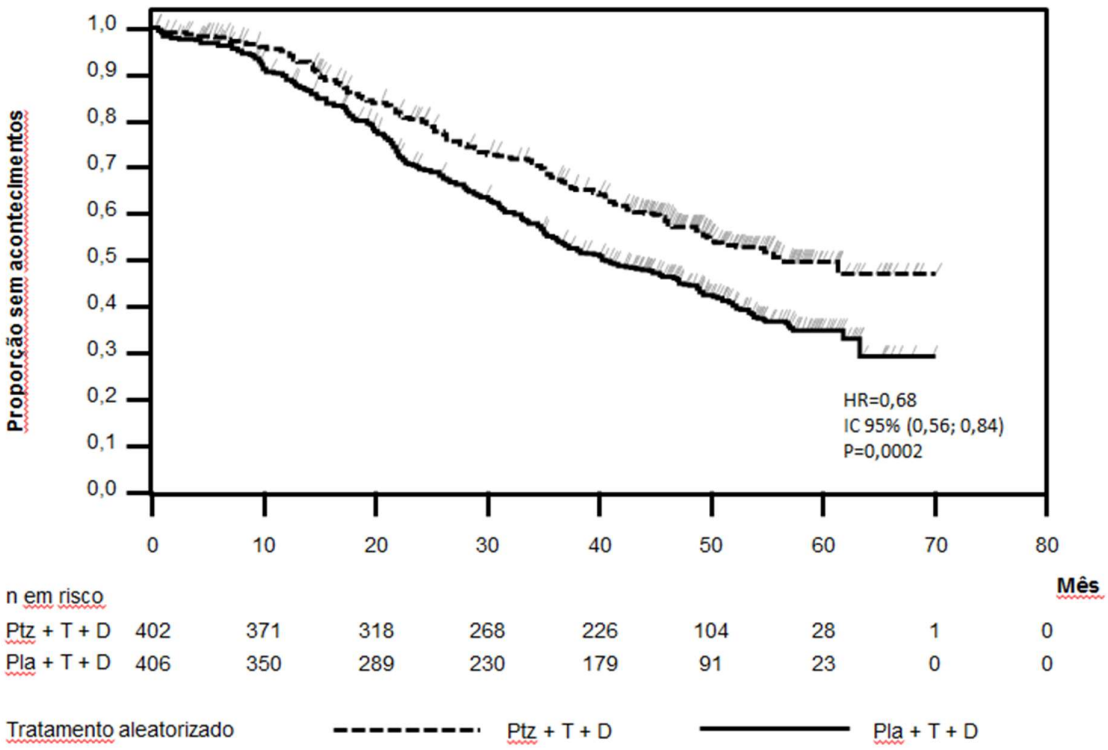
Figura 2 PFS avaliada pelo IRC por subgrupos de doentes



A análise final da OS por número de eventos foi realizada quando morreram 389 doentes (221 no grupo tratado com placebo e 168 no grupo tratado com pertuzumab). O benefício estatisticamente significativo de OS a favor do grupo tratado com pertuzumab, previamente observado na análise interina da OS (realizada um ano após a análise primária), foi mantido (HR = 0,68; p = 0,0002 teste *log-rank*). O tempo mediano até à morte foi de 40,8 meses no grupo tratado com placebo e de 56,5 meses no grupo tratado com pertuzumab (ver Tabela 8, Figura 3).

Uma análise descritiva da OS realizada no fim do estudo, quando morreram 515 doentes (280 no grupo tratado com placebo e 235 no grupo tratado com pertuzumab), demonstrou que o benefício estatisticamente significativo da OS a favor do grupo tratado com pertuzumab foi mantido ao longo do tempo, após um seguimento mediano de 99 meses (HR = 0,69; p < 0,0001 teste *log-rank*; tempo mediano até à morte 40,8 meses [grupo tratado com placebo] *versus* 57,1 meses [grupo tratado com pertuzumab]). As estimativas de sobrevivência aos 8 anos de referência foram de 37% no grupo tratado com pertuzumab e 23% no grupo tratado com placebo.

Figura 3 Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência global por número de eventos



HR = taxa de risco (hazard ratio); IC = intervalo de confiança; Pla= placebo; Ptz= pertuzumab ; T= trastuzumab; D= docetaxel.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de tratamento na Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde avaliada por escalas FACT-B TOI-PFB.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Phesgo em todos os subgrupos da população pediátrica no cancro da mama (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os resultados farmacocinéticos do objetivo primário, a C_{min} de pertuzumab no ciclo 7 (i.e., antes da administração no ciclo 8), demonstraram não inferioridade do pertuzumab contido em Phesgo (média geométrica 88,7 mcg/ml), em comparação com pertuzumab intravenoso (média geométrica 72,4 mcg/mL), com uma razão das médias geométricas de 1,22 (IC 90%: 1,14-1,31). O limite inferior do intervalo de confiança bilateral de 90% para a razão das médias geométricas do pertuzumab contido em Phesgo e de pertuzumab intravenoso foi de 1,14, i.e., superior à margem predefinida de 0,8.

Os resultados farmacocinéticos do objetivo secundário, a C_{min} de trastuzumab no ciclo 7 (i.e., antes da administração no ciclo 8), demonstraram não inferioridade do trastuzumab contido em Phesgo (média geométrica 57,5 mcg/ml), em comparação com trastuzumab intravenoso (média geométrica 43,2 mcg/ml), com uma razão das médias geométricas de 1,33 (IC 90%: 1,24-1,43).

Absorção

A mediana da concentração sérica máxima (C_{max}) do pertuzumab contido em Phesgo e o tempo até à concentração máxima (T_{max}) foi de 157 mcg/mL e 3,82 dias, respetivamente. Com base na análise

farmacocinética populacional, a biodisponibilidade absoluta foi de 0,712 e a constante da taxa de absorção de primeira ordem (Ka) é de 0,348 (1/dia).

A mediana da C_{max} do trastuzumab contido em Phesgo e o T_{max} foi de 114 mcg/ml e 3,84 dias, respetivamente. Com base na análise farmacocinética populacional, a biodisponibilidade absoluta foi de 0,771 e a Ka é de 0,404 (1/dia).

Distribuição

Com base na análise farmacocinética populacional, o volume de distribuição do compartimento central (V_c) do pertuzumab contido em Phesgo no doente comum foi de 2,77 litros.

Com base na análise farmacocinética populacional, o V_c do trastuzumab subcutâneo no doente comum foi de 2,91 litros.

Biotransformação

O metabolismo de Phesgo não foi diretamente estudado. Os anticorpos são depurados principalmente por catabolismo.

Eliminação

Com base na análise farmacocinética populacional, a depuração do pertuzumab contido em Phesgo foi de 0,163 l/dia e a semivida de eliminação ($t_{1/2}$) foi de cerca de 24,3 dias.

Com base na análise farmacocinética populacional, a depuração do trastuzumab contido em Phesgo foi de 0,111 l/dia. Estima-se que trastuzumab atinja concentrações de <1 mcg/ml (aproximadamente 3% da $C_{min,ss}$ prevista para a população ou um período de eliminação de cerca de 97%) em pelo menos 95% dos doentes, 7 meses após a última administração.

Idosos

Não foram realizados estudos para investigar a farmacocinética de Phesgo em doentes idosos.

Em análises farmacocinéticas populacionais do pertuzumab contido em Phesgo e de pertuzumab intravenoso, não se observou um efeito significativo da idade na farmacocinética de pertuzumab.

Em análises farmacocinéticas populacionais de trastuzumab subcutâneo ou intravenoso, a idade demonstrou não ter efeito na farmacocinética de trastuzumab.

Compromisso renal

Não foram realizados estudos para investigar a farmacocinética de Phesgo em doentes com compromisso renal.

Com base em análises farmacocinéticas populacionais do pertuzumab contido em Phesgo e de pertuzumab intravenoso, a presença de compromisso renal demonstrou não afetar a exposição a pertuzumab; contudo, as análises farmacocinéticas populacionais incluíram apenas dados limitados de doentes com compromisso renal grave.

Numa análise farmacocinética populacional de trastuzumab subcutâneo e intravenoso, o compromisso renal demonstrou não afetar a farmacocinética de trastuzumab.

Compromisso hepático

Não foi realizado um estudo farmacocinético formal em doentes com compromisso hepático. Com base em análises farmacocinéticas populacionais do pertuzumab contido em Phesgo, a presença de

compromisso hepático ligeiro demonstrou não afetar a exposição a pertuzumab. Contudo, as análises farmacocinéticas populacionais incluíram apenas dados limitados de doentes com compromisso hepático ligeiro. As moléculas IgG1, tais como o pertuzumab e trastuzumab, são catabolizadas por enzimas proteolíticas amplamente distribuídas, não restritas ao tecido hepático. Assim, é improvável que alterações na função hepática tenham efeito na eliminação de pertuzumab e trastuzumab.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos dedicados com a combinação de pertuzumab, trastuzumab e vorhialuronidase alfa por via subcutânea.

Pertuzumab

Não foram realizados estudos de fertilidade específicos em animais para avaliar o efeito de pertuzumab. Não se podem retirar conclusões definitivas dos efeitos adversos nos órgãos reprodutores masculinos de macacos cinomolgos em estudos de toxicidade de dose repetida.

Foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva em macacos cinomolgos fêmea grávidas (dia de gestação (GD) 19 até ao GD50), com doses iniciais entre 30 e 150 mg/kg, seguidas de doses entre 10 e 100 mg/kg, duas vezes por semana. Estes níveis de dose resultaram em exposições clinicamente relevantes 2,5 a 20 vezes superiores à dose subcutânea recomendada em humanos, com base na $C_{máx}$. A administração intravenosa de pertuzumab do GD19 até ao GD50 (período de organogénese) foi embriotóxica, com um aumento dose-dependente de mortes embrio-fetais entre o GD25 e o GD70. Em macacos fêmea grávidas tratadas duas vezes por semana com doses de pertuzumab de 10, 30 e 100 mg/kg (2,5 a 20 vezes superiores à dose recomendada em humanos, com base na $C_{máx}$), a incidência de perdas embrio-fetais foi de 33, 50 e 85%, respetivamente. Em todos os grupos com doses de pertuzumab, as cesarianas no GD100 revelaram oligoidrâmnios, diminuição do peso relativo dos pulmões e rins e evidência microscópica de hipoplasia renal, consistente com atraso no desenvolvimento renal. Adicionalmente, verificaram-se hipoplasia pulmonar (1 em 6 no grupo de 30 mg/kg e 1 em 2 no grupo de 100 mg/kg), defeitos dos septos ventriculares (1 em 6 no grupo de 30 mg/kg), parede ventricular fina (1 em 2 no grupo de 100 mg/kg) e defeitos menores no esqueleto (externos - 3 em 6 no grupo de 30 mg/kg), consistentes com restrições no crescimento fetal secundário a oligoidrâmnios. Foi notificada exposição a pertuzumab na descendência de todos os grupos tratados, com níveis de 29% a 40% dos níveis nos soros maternos em GD100.

Pertuzumab subcutâneo (250 mg/kg/semana durante 4 semanas) e pertuzumab intravenoso (até 150 mg/kg semanal até 26 semanas) foi bem tolerado em macacos cinomolgos (espécie de ligação), exceto em relação ao desenvolvimento de diarreia. Com doses iguais ou superiores a 15 mg/kg de pertuzumab intravenoso, observou-se diarreia ligeira intermitente associada ao tratamento. Num subgrupo de macacos, a posologia crónica (26 doses semanais) originou episódios de diarreia secretória grave. A diarreia foi controlada (com a exceção da eutanásia num animal, 50 mg/kg/dose) com cuidados de suporte, incluindo terapia intravenosa de substituição de líquidos.

Trastuzumab

Foram realizados estudos de reprodução em macacos cinomolgo através da via intravenosa, com doses até 16 vezes superiores à dose de manutenção de trastuzumab em humanos da formulação de 600 mg de Phesgo, que revelaram a inexistência de evidência de diminuição da fertilidade ou de dano para o feto. Observou-se que o trastuzumab atravessa a placenta durante o período inicial (dias 20-50 da gestação) e tardio (dias 120-150 da gestação) do desenvolvimento fetal.

Em estudos até 6 meses de duração, não se observaram indícios de toxicidade aguda ou de toxicidade relacionada com a administração de doses múltiplas, nem de toxicidade reprodutiva em estudos de teratogenicidade, de fertilidade da fêmea ou de toxicidade na fase tardia da gestação/passagem através da placenta. Trastuzumab é não genotóxico. Um estudo da trealose, um dos principais excipientes da formulação, não revelou toxicidade.

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

Um estudo realizado em macacos cinomolgos lactantes, com doses até 16 vezes superiores à dose de manutenção em humanos de 600 mg de trastuzumab da formulação de Phesgo, demonstrou que o trastuzumab é secretado no leite pós-parto. A exposição ao trastuzumab no útero e a presença de trastuzumab no plasma do macaco lactente não foi associada a qualquer efeito adverso no seu crescimento ou desenvolvimento entre o nascimento e 1 mês de idade.

Hialuronidase

A hialuronidase encontra-se na maioria dos tecidos do corpo humano. Os dados não clínicos respeitantes à hialuronidase humana recombinada não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, incluindo objetivos de farmacologia de segurança. Os estudos de toxicidade reprodutiva com vorhialuronidase alfa revelaram toxicidade embriofetal em ratinhos mediante exposição sistémica elevada, mas não demonstraram potencial teratogénico.

Foi realizado um estudo de dose única em coelhos e um estudo de toxicidade de dose repetida de 13 semanas em macacos cinomolgos com a formulação subcutânea de trastuzumab. O estudo em coelhos foi realizado para avaliar especificamente aspetos relacionados com a tolerância local. O estudo de 13 semanas foi realizado para confirmar que a mudança para a via de administração subcutânea e a utilização do excipiente vorhialuronidase alfa não tinham efeito nas características de segurança de trastuzumab. A formulação subcutânea de trastuzumab foi bem tolerada a nível local e sistémico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Vorhialuronidase alfa
L-histidina
Cloridrato de L-histidina monohidratado
Dihidrato de α,α-trealose
Sacarose
L-metionina
Polissorbato 20 (E432)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Phesgo é uma solução pronta a utilizar que não deve ser misturada ou diluída com outros produtos.

6.3 Prazo de validade

18 meses.

Após ser transferido do frasco para injetáveis para a seringa, o medicamento é física e químicamente estável durante 28 dias a 2ºC - 8ºC, protegido da luz, e durante 24 horas (tempo cumulativo no frasco para injetáveis e na seringa) à temperatura ambiente (máximo de 30ºC), exposto a luz solar difusa.

Dado que Phesgo não contém conservantes antimicrobianos, do ponto de vista microbiológico o medicamento deve ser utilizado 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 ºC a 8ºC, exceto se a preparação da seringa tiver ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C-8°C).
Não congelar.

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

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Phesgo 600 mg/600 mg solução injetável

Embalagem com um frasco para injetáveis de 15 mL, de vidro de borossilicato de tipo I afunilado, com uma tampa de borracha laminada com fluoro-resina, contendo 10 ml de solução de 600 mg de pertuzumab e 600 mg de trastuzumab.
A tampa é selada com alumínio e coberta por uma cápsula de fecho *flip-off* em plástico cor de laranja.

Phesgo 1200 mg/600 mg solução injetável

Embalagem com um frasco para injetáveis de 20 mL, de vidro de borossilicato de tipo I afunilado, com uma tampa de borracha laminada com fluoro-resina, contendo 15 mL de solução de 1200 mg de pertuzumab e 600 mg de trastuzumab.
A tampa é selada com alumínio e coberta por uma cápsula de fecho *flip-off* em plástico verde frio.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Phesgo deve ser inspecionado visualmente antes da administração para garantir que não existem partículas ou alteração da cor. Caso se observem partículas ou alteração da cor, o frasco para injetáveis deve ser eliminado de acordo com as normas locais de eliminação.

Não agitar o frasco para injetáveis.

Para retirar a solução de Phesgo do frasco para injetáveis e injetá-la por via subcutânea é necessária uma seringa, uma agulha de transferência e uma agulha de injeção. Phesgo pode ser injetado utilizando agulhas para injeção hipodérmica, com calibre entre 25G e 27G e comprimento entre 3/8"(10 mm)-5/8"(16 mm). Phesgo é compatível com aço inoxidável, polipropileno, policarbonato, polietileno, poliuretano, cloreto de polivinilo e etileno polipropileno fluorado.

Dado que Phesgo não contém conservantes antimicrobianos, do ponto de vista microbiológico o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, a preparação deve ocorrer em condições assépticas controladas e validadas. Após a transferência da solução para a seringa, recomenda-se a substituição da agulha de transferência por uma tampa de fecho de seringa, para evitar que a solução seque na seringa e para não comprometer a qualidade do medicamento. Rotular a seringa com a etiqueta autocolante. A agulha para injeção hipodérmica tem de ser colocada na seringa imediatamente antes da administração, seguindo-se o ajuste do volume para 15 ml se for utilizado Phesgo 1200 mg/600 mg, ou para 10 ml se for utilizado Phesgo 600 mg/600 mg.

Phesgo destina-se a utilização única apenas. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

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

EU/1/20/1497/001 (1200 mg/600 mg)
EU/1/20/1497/002 (600 mg/600 mg)

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

Data da primeira autorização: 21 de dezembro de 2020
Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

22 de setembro de 2025

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

ANEXO II

A. FABRICANTES DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS 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. FABRICANTES DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes das substâncias ativas de origem biológica

Pertuzumab

Genentech, Inc.
1 Antibody Way
Oceanside, CA 92056-5701
EUA

Trastuzumab

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Alemanha

Roche Singapore Technical Operations Pte. Ltd.
10 Tuas Bay Link
637394 Singapore
Singapura

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

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

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Phesgo 600 mg/600 mg solução injetável

pertuzumab/trastuzumab

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

Um frasco para injetáveis contém 600 mg de pertuzumab e 600 mg de trastuzumab em 10 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Vorhialuronidase alfa
L-histidina
cloridrato de L-histidina monohidratado
dihidrato de α,α-trealose
sacarose
polissorbato 20
L-metionina
água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
600 mg/600 mg em 10 ml
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para via subcutânea apenas

Não agitar

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

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

EU/1/20/1497/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

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

Phesgo 600 mg/600 mg solução injetável

pertuzumab/trastuzumab

Para via subcutânea apenas

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

600 mg/600 mg em 10 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Phesgo 1200 mg/600 mg solução injetável

pertuzumab/trastuzumab

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

Um frasco para injetáveis contém 1200 mg de pertuzumab e 600 mg de trastuzumab em 15 ml de solução.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Vorhialuronidase alfa
L-histidina
cloridrato de L-histidina monohidratado
dihidrato de α,α-trealose
sacarose
polissorbato 20
L-metionina
água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1200 mg/600 mg em 15 ml
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para via subcutânea apenas
Não agitar
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

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

EU/1/20/1497/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

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

Phesgo 1200 mg/600 mg solução injetável
pertuzumab/trastuzumab
Para via subcutânea apenas

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1200 mg/600 mg em 15 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Phesgo 600 mg/600 mg solução injetável

Phesgo 1200 mg/600 mg solução injetável

pertuzumab/trastuzumab

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Phesgo e para que é utilizado

Phesgo é um medicamento para o cancro que contém duas substâncias ativas: pertuzumab e trastuzumab.

- Pertuzumab e trastuzumab são "anticorpos monoclonais". São concebidos para se ligarem a um alvo específico nas células, designado de "recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano" (HER2).
- O HER2 encontra-se em grandes quantidades na superfície de algumas células cancerígenas e estimula o seu crescimento.
- Ao ligarem-se ao HER2 nas células cancerígenas, o pertuzumab e trastuzumab abrandam o seu crescimento ou provocam a sua morte.

Phesgo está disponível em duas dosagens diferentes. Consulte mais informações na secção 6.

Phesgo é utilizado para tratar doentes adultos com cancro da mama do tipo "HER-2 positivo" – o seu médico irá analisá-lo para isto. Pode ser utilizado quando:

- o cancro alastrou para outras partes do corpo, tais como os pulmões ou fígado (metastizou), ou o cancro reapareceu na mama e na área à volta da mama, mas não pode ser operado, e não foi administrado nenhum tratamento com medicamentos para o cancro (quimioterapia), nem com outros medicamentos que se destinam a ligar-se ao HER2.
- o cancro não alastrou para outras partes do corpo, e o tratamento será administrado antes da cirurgia (terapêutica neoadjuvante), ou depois da cirurgia (terapêutica adjuvante).

Como parte do seu tratamento com Phesgo, irá também receber outros medicamentos denominados de quimioterapia. A informação sobre estes medicamentos encontra-se descrita separadamente em outros folhetos informativos. Peça informação sobre esses outros medicamentos ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

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

Não poderá ser-lhe administrado Phesgo

- se tem alergia ao pertuzumab, ao trastuzumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Caso não tenha certeza, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Phesgo.

Advertências e precauções

Problemas de coração

O tratamento com Phesgo pode afetar o coração. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Phesgo se:

- alguma vez teve problemas de coração (tais como insuficiência cardíaca, tratamento para batimentos cardíacos irregulares graves, tensão arterial alta não controlada, ataque cardíaco recente). O seu médico irá fazer exames para verificar se o seu coração está a funcionar adequadamente, antes e durante o tratamento com Phesgo.
- alguma vez teve problemas de coração durante um tratamento anterior com um medicamento que contenha trastuzumab.
- alguma vez recebeu um medicamento de quimioterapia da classe de medicamentos para o cancro denominada de antraciclinas, por ex. doxorrubicina ou epirrubicina – estes medicamentos podem danificar o músculo cardíaco e aumentar o risco de problemas de coração com Phesgo.
- alguma vez fez radioterapia na zona do tórax, uma vez que isto pode aumentar o risco de problemas de coração.

Se alguma das situações acima se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Phesgo. Ver secção 4 “Efeitos indesejáveis graves” para mais detalhes sobre os sinais de problemas do coração a ter em atenção.

Reações à injeção

Pode ocorrer uma reação à injeção. Estas reações são reações alérgicas e podem ser graves.

Se tiver alguma reação grave, o seu médico poderá parar o tratamento com Phesgo. Para mais detalhes sobre reações relacionadas com a injeção às quais deve estar atento durante a injeção e após a mesma, consulte a secção 4 “Efeitos indesejáveis graves”.

O seu médico ou enfermeiro irão vigiar o aparecimento de efeitos indesejáveis durante a injeção e durante:

- 30 minutos após a primeira injeção de Phesgo.
- 15 minutos após injeções subsequentes de Phesgo.

Se tiver alguma reação grave, o seu médico poderá parar o tratamento com Phesgo.

Nível baixo de glóbulos brancos e febre (Neutropenia febril)

Quando Phesgo é administrado com medicamentos de quimioterapia, o número de glóbulos brancos pode baixar e pode desenvolver-se febre. Se tem inflamação do trato digestivo (ex. boca dorida ou diarreia), é mais provável que tenha este efeito indesejável. Caso a febre persista durante vários dias, isto pode ser um sinal de agravamento da sua doença e deverá contatar o seu médico.

Diarreia

O tratamento com Phesgo pode provocar diarreia grave. Os doentes com idade superior a 65 anos têm um risco superior de diarreia, em comparação com os doentes com menos de 65 anos. Se tiver diarreia grave enquanto estiver a fazer o seu tratamento do cancro, o seu médico poderá dar-lhe medicamentos

para controlar a diarreia. O seu médico poderá também parar o seu tratamento com Phesgo até que a diarreia esteja controlada.

Crianças e adolescentes

Phesgo não deve ser dado a doentes com menos de 18 anos de idade, uma vez que não existe informação sobre como o medicamento funciona neste grupo de idades.

Doentes com idade superior a 65 anos

Em comparação com os doentes com menos de 65 anos, os doentes com idade superior a 65 anos têm mais probabilidade de terem efeitos indesejáveis, tais como diminuição do apetite, diminuição do número de glóbulos vermelhos do sangue, perda de peso, cansaço, perda ou alteração do paladar, sensação de fraqueza, de dormência, de formigueiro ou de picadas, afetando principalmente os pés e pernas, e diarreia.

Outros medicamentos e Phesgo

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

Gravidez, amamentação e contraceção

Antes de iniciar o tratamento, tem de dizer ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se está grávida ou a amamentar, ou se pensa estar grávida ou planeia engravidar. Eles irão discutir consigo os benefícios e riscos, para si e para o seu bebé, de utilizar Phesgo durante a gravidez.

- Informe o seu médico imediatamente se ficar grávida durante o tratamento com Phesgo ou nos 7 meses seguintes ao fim do tratamento. Phesgo pode ser prejudicial ao bebé por nascer. Deve utilizar contraceção eficaz durante o tratamento com Phesgo e nos 7 meses a seguir ao fim do tratamento.
- Pergunte ao seu médico se pode amamentar durante ou após o tratamento com Phesgo.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Phesgo poderá afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Se, durante o tratamento, tiver sintomas como tonturas, arrepios, febre ou reações à injeção ou alérgicas, como descrito na secção 4, não deve conduzir ou utilizar máquinas até que estes sintomas desaparecerem.

Phesgo contém sódio

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

Phesgo contém polissorbato 20 (E432)

Phesgo contém polissorbato 20. Cada frasco para injetáveis de 15 ml de solução contém 6 mg de polissorbato 20. Cada frasco para injetáveis de 10 ml de solução contém 4 mg de polissorbato 20. O polissorbato pode causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

3. Como lhe é administrado Phesgo

Phesgo será administrado por um médico ou por um enfermeiro na forma de uma injeção sob a pele (injeção subcutânea). O tratamento será iniciado num hospital ou numa clínica. Se tolerar o tratamento, o seu médico pode decidir se receberá o Phesgo fora do hospital ou da clínica, por exemplo, em sua casa.

- As injeções serão administradas a cada três semanas.
- Receberá a injeção primeiro numa coxa, e depois na outra. Continuará a receber a injeção numa coxa e depois na outra.
- O seu médico ou enfermeiro certificará que cada injeção é administrada num local novo (afastado, pelo menos, 2,5 cm de qualquer local de injeção anterior), e onde a pele não esteja vermelha, com nódoas negras, dorida ou dura.
- Deverão ser utilizados locais de injeção diferentes para outros medicamentos.

Início do tratamento (dose de carga)

- Phesgo 1200 mg/600 mg será administrado sob a pele durante 8 minutos. O seu médico ou enfermeiro irá vigiar o aparecimento de efeitos indesejáveis durante a injeção e durante os 30 minutos seguintes.
- Ser-lhe-á também administrada quimioterapia.

Injeções subsequentes (doses de manutenção), que serão administradas se a primeira injeção não tiver causado efeitos indesejáveis graves:

- Phesgo 600 mg/600 mg será administrado sob a pele durante 5 minutos. O seu médico ou enfermeiro irá vigiar o aparecimento de efeitos indesejáveis durante a injeção e durante os 15 minutos seguintes.
- Ser-lhe-á também administrada quimioterapia, dependendo da prescrição do médico.
- O número de injeções a administrar depende:
  - da forma como responder ao tratamento
  - se está a receber tratamento antes da cirurgia, ou depois da cirurgia, ou para uma doença que se espalhou.

Para mais informação sobre as doses de carga e de manutenção, ver secção 6.

Para mais informação sobre as doses de quimioterapia (que também podem causar efeitos indesejáveis), por favor consulte o folheto informativo desses medicamentos. Caso tenha alguma questão sobre os mesmos, por favor pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Administração fora do contexto clínico

No final deste folheto, são fornecidas informações para profissionais de saúde sobre como preparar e administrar Phesgo.

Caso se tenha esquecido de utilizar Phesgo

Caso tenha falhado a consulta para administração de Phesgo, marque outra consulta o mais rapidamente possível. Dependendo de quanto tempo tenha passado entre as duas consultas, o seu médico decidirá que dose de Phesgo administrar.

Se parar de utilizar Phesgo

Não pare o seu tratamento com este medicamento sem falar com o seu médico primeiro. É importante que lhe sejam administradas todas as injeções, no tempo certo, a cada 3 semanas. Isto ajuda o medicamento a funcionar o melhor possível.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Informe imediatamente um médico ou enfermeiro se notar algum dos efeitos indesejáveis seguintes:

- **Problemas cardíacos:** um batimento cardíaco mais lento ou mais rápido do que o habitual ou palpitações, e sintomas que podem incluir tosse, falta de ar, inchaço (retenção de líquidos) nas pernas ou nos braços.
- **Reações relacionadas com a injeção:** estas podem ser ligeiras ou mais graves, podendo incluir náuseas, febre, arrepios, cansaço, dor de cabeça, perda de apetite, dor nas articulações e nos músculos e afrontamentos.
- **Diarreia:** pode ser ligeira ou moderada, mas pode ser diarreia muito grave ou duradoura, com mais de 7 defecações aquosas num dia.
- **Baixo número de glóbulos brancos**, verificado numa análise ao sangue. Isto pode ou não ocorrer juntamente com febre.
- **Reações alérgicas:** inchaço da face e da garganta, com dificuldade em respirar; isto pode ser um sinal de uma reação alérgica grave.

Informe imediatamente um médico ou enfermeiro se sentir algum dos efeitos indesejáveis acima.

Outros efeitos indesejáveis

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas):

- Queda de cabelo
- Erupção na pele
- Inflamação do trato digestivo (p.ex., boca dorida)
- Diminuição do número de glóbulos vermelhos e glóbulos brancos, observado numa análise ao sangue
- Fraqueza muscular
- Prisão de ventre
- Perda de paladar ou alteração do sabor das coisas
- Não ser capaz de dormir
- Sensações de fraqueza, de adormecimento, de formigueiro ou de picadas, afetando principalmente os pés, as pernas e as mãos
- Sangramento do nariz
- Azia
- Pele seca, com comichão ou tipo acneica
- Dor no local da injeção, pele avermelhada (eritema) e nódoas negras no local da injeção
- Problemas de unhas, tais como alteração da cor tipo estrias brancas ou escuras ou alteração da cor das unhas
- Dor de garganta, nariz vermelho, dorido ou com corrimento, sintomas do tipo gripal e febre, que podem levar a infeção do ouvido, nariz ou garganta
- Maior produção de lágrimas
- Dor no corpo, braços, pernas e barriga
- Dor aguda, latejante, congelante ou em ardor
- Sentir dor com algo que não devia ser doloroso, tal como um toque leve
- Perda de equilíbrio ou coordenação

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Dificuldade em respirar
- Redução da capacidade de sentir alterações de temperatura
- Inflamação do leito das unhas, onde as unhas e a pele se unem
- Doença na qual a parte esquerda do coração não funciona adequadamente, com ou sem sintomas
- Doença na qual o músculo cardíaco enfraquece, o que pode traduzir-se em dificuldade em respirar
- Reação alérgica que provoca uma variedade de sintomas, ligeiros a graves, tais como febre, arrepios, dor de cabeça e dificuldade em respirar.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Sintomas torácicos, tais como tosse seca ou falta de ar (sinais possíveis de doença pulmonar intersticial, uma doença que lesiona os tecidos ao redor dos alvéolos pulmonares)
- Líquido ao redor dos pulmões causando dificuldade em respirar

Foram observados efeitos indesejáveis raros, tais como síndrome de lise tumoral (em que as células cancerígenas morrem rapidamente) com pertuzumab intravenoso, mas não com Phesgo. Os sintomas de síndrome de lise tumoral podem incluir:
problemas de rins (os sinais incluem fraqueza, falta de ar, fadiga e confusão),
problemas de coração (os sinais incluem coração a vibrar ou um batimento do coração mais rápido ou mais lento),
convulsões, vómitos ou diarreia e formigueiro na boca, mãos ou pés.

Caso tenha algum dos efeitos indesejáveis acima, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Se sentir algum dos efeitos indesejáveis acima depois do tratamento com Phesgo ter terminado, deve contatar o seu médico imediatamente e informá-lo de que foi previamente tratado com Phesgo.

Alguns dos efeitos indesejáveis podem ser devidos ao cancro da mama. Se lhe for administrado Phesgo simultaneamente com quimioterapia, alguns efeitos indesejáveis podem também ser devido a estes outros medicamentos.

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 (ver detalhes a seguir). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

5. Como conservar Phesgo

Phesgo será armazenado por profissionais de saúde no hospital ou clínica. As condições de

conservação são as seguintes:
- 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 frasco para injetáveis após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2°C-8°C).
- Não congelar.
- Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
- Após a abertura do frasco para injetáveis, a utilize a solução imediatamente. Não utilize este medicamento se verificar algumas partículas no líquido ou se tiver uma cor alterada (ver secção 6).
- 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 Phesgo

As substâncias ativas são pertuzumab e trastuzumab.
- Um frasco para injetáveis com 10 ml de solução contém 600 mg de pertuzumab e 600 mg de trastuzumab. Cada ml contém 60 mg de pertuzumab e 60 mg de trastuzumab.
- Um frasco para injetáveis com 15 ml de solução contém 1200 mg de pertuzumab e 600 mg de trastuzumab. Cada ml contém 80 mg de pertuzumab e 40 mg de trastuzumab**.**

Os outros componentes são vorhialuronidase alfa, L-histidina, cloridrato de L-histidina monohidratado, dihidrato de α,α-trealose, sacarose, L-metionina, polissorbato 20 e água para preparações injetáveis (ver secção 2 “Phesgo contém sódio”, “Phesgo contém polissorbato”).

Qual o aspeto de Phesgo e conteúdo da embalagem

Phesgo é uma solução injetável. É uma solução límpida a opalescente, incolor a ligeiramente castanha, fornecida num frasco para injetáveis de vidro. Cada embalagem contém um frasco para injetáveis, com 10 ml ou 15 ml de solução.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

Fabricante

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

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

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

Este folheto foi revisto pela última vez em setembro de 2025.

Outras fontes de informação

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

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

Administração de Phesgo 600/600 mg solução injetável fora do contexto clínico.

Qualquer profissional de saúde que trate doentes fora do contexto clínico deve estar bem informado sobre o modo de administração e os riscos potenciais associados a Phesgo.

Os profissionais de saúde devem assegurar-se de que têm consigo, para utilização imediata, medicamentos adequados para a gestão de reações de hipersensibilidade, em conformidade com a prática clínica padrão local (por exemplo, dependendo da gravidade e do tipo de reação, epinefrina, beta-agonistas, anti-histamínicos e corticosteroides).

Phesgo deve ser conservado a 2 °C-8 °C na embalagem de origem até ao momento da utilização.

Instruções de utilização

Phesgo deve ser administrado apenas como uma injeção subcutânea. Phesgo não se destina a administração intravenosa.

Para prevenir erros de medicação é importante verificar o rótulo do frasco para injetáveis, de forma a garantir que o medicamento a ser preparado e administrado é Phesgo 600/600 mg (frasco para injetáveis de 15 ml, contendo uma solução de 10 ml).

Phesgo deve ser inspecionado visualmente antes da administração para garantir que não existem partículas ou alteração da cor. Caso se observem partículas ou alteração da cor, o frasco para injetáveis deve ser eliminado de acordo com as normas locais de eliminação. Não agitar o frasco para injetáveis. Antes da utilização, deixar o frasco para injetáveis de Phesgo à temperatura ambiente durante cerca de 15 minutos antes de preparar a injeção.

Para retirar a solução de Phesgo do frasco para injetáveis e injetá-la por via subcutânea é necessária uma seringa, uma agulha de transferência e uma agulha de injeção. Phesgo pode ser injetado utilizando agulhas para injeção hipodérmica, com calibre entre 25G e 27G e comprimento entre 3/8"(10 mm)-5/8"(16 mm). Phesgo é compatível com aço inoxidável, polipropileno, policarbonato, polietileno, poliuretano, cloreto de polivinilo e etileno polipropileno fluorado.

Dado que Phesgo não contém conservantes antimicrobianos, do ponto de vista microbiológico o medicamento deve ser utilizado imediatamente. A agulha para injeção hipodérmica tem de ser colocada na seringa imediatamente antes da administração, seguindo-se o ajuste do volume para 10 ml.
O local da injeção deve ser alternado apenas entre a coxa esquerda e a coxa direita. As novas injeções devem ser administradas em pele saudável a, pelo menos, 2,5 cm do local anterior e nunca em zonas onde a pele se apresente vermelha, com equimose, com sensibilidade dolorosa ou endurecida. A dose não deve ser dividida entre duas seringas ou entre dois locais de administração.

A dose deve ser administrada ao longo de 5 minutos. Pode reduzir-se a velocidade de administração ou interromper-se a injeção se o doente tiver sintomas relacionados com a injeção.

Recomenda-se um período de observação de 15 minutos após a conclusão da administração da injeção, para que os doentes sejam observados quanto a reações relacionadas com a injeção e reações de hipersensibilidade.

O doente deve receber indicações sobre como reconhecer os sintomas de reações de hipersensibilidade ou outros efeitos indesejáveis graves possíveis (como descrito na Secção 4 do folheto informativo), e deve ser recomendado o contacto com um profissional de saúde se os sintomas ocorrerem depois de o profissional de saúde ter deixado o doente.

Phesgo destina-se apenas a uma única utilização. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. O nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.