

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	TRASTUNATRELLE® (Trastuzumab)
Forma farmacéutica:	Liofilizado para solución concentrada para infusión IV.
Fortaleza:	150 mg/bulbo ó 440 mg/bulbo
Presentación:	Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro con 150 mg de liofilizado y 1 bulbo de vidrio incoloro con 10 mL de disolvente. Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro con 440 mg de liofilizado y 1 bulbo de vidrio incoloro con 20 mL de disolvente.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	NATRELLE PHARMA S.L.U., Madrid, España
Fabricante(s) del producto, ciudad(es), país(es):	HETERO BIOPHARMA LIMITED, Jadcherla, India. Bloque III-A (Planta baja) Ingrediente farmacéutico activo Formulación Bloque III-A (Primer piso) Llenado y envase
Número de Registro Sanitario:	B-24-017-L01
Fecha de Inscripción:	28 de marzo de 2024
Composición:	Cada bulbo de liofilizado contiene: Trastuzumab 150 mg 440 mg α, α -Trehalose dihydrate L-Histidine HCl monohidratada L-Histidine Polisorbato 20 Cada bulbo de disolvente contiene: Alcohol bencílico 0.11 mL Agua para inyección
Plazo de validez:	Producto sin reconstituir: 36 meses. Producto reconstituido: 28 días

Condiciones de almacenamiento: Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Cáncer de mama metastásico

Trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con metástasis HER2 positiva.

- Como monoterapia para el tratamiento de aquellos pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes de quimioterapia para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano a menos que los pacientes no sean aptos para estos tratamientos.
- Los pacientes con receptores hormonales positivos también deben haber fracasado en la terapia hormonal, a menos que los pacientes no sean adecuados para estos tratamientos.
- En combinación con paclitaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y para quienes una antraciclina no sea adecuada.
- En combinación con docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.
- En combinación con un inhibidor de aromatasa para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico con receptor hormonal positivo, no tratado previamente con trastuzumab.

Cáncer de mama temprano

Trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama precoz HER2 positivo.

- Después de la cirugía, quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si es aplicable).
- Después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino.
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de terapia adyuvante con Trastuzumab, para enfermedad localmente avanzada (incluida la inflamatoria) o tumores > 2 cm de diámetro.

Trastuzumab sólo debe usarse en pacientes con cáncer de mama metastásico o temprano cuyos tumores tienen sobreexpresión de HER2 o amplificación del gen HER2 según lo determinado por un ensayo preciso y validado.

Cáncer gástrico metastásico

Trastuzumab en combinación con capecitabina o 5-fluorouracilo y cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma de estómago metastásico HER2 positivo o unión gastroesofágica que no hayan recibido tratamiento anticancerígeno previo para su enfermedad metastásica.

Trastuzumab solo debe usarse en pacientes con cáncer gástrico metastásico cuyos tumores tienen sobreexpresión de HER2 según lo definido por IHC2+ y un resultado SISH o FISH confirmatorio, o por un resultado IHC 3+. Deben utilizarse métodos de ensayos precisos y validados.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a Trastuzumab, proteínas murinas o a alguno de los excipientes de este producto.

Disnea severa en reposo debido a complicaciones de malignidad avanzada o que requieren oxigenoterapia suplementaria.

Precauciones:**Cáncer de mama metastásico**

Trastuzumab y antraciclinas no se deben dar conjuntamente en CMM. Los pacientes con CMM que han recibido previamente antraciclinas también se encuentran en peligro de disfunción cardíaca con el tratamiento de Trastuzumab, aunque el riesgo sea más bajo que con el uso concurrente de Trastuzumab y de antraciclinas.

Cáncer de mama temprano

Para pacientes con cáncer de mama temprano, se deben repetir valoraciones cardíacas, según lo realizado en la línea de base, cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses seguidos a la discontinuación del tratamiento, hasta los 24 meses de la administración pasada de Trastuzumab. En los pacientes que reciben quimioterapia conteniendo antraciclina se recomienda una supervisión más larga, anualmente hasta 5 años de la administración pasada de Trastuzumab, o mayor si se observa una disminución continua de LVEF.

Pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiera atención médica, antecedentes o ICC existente (clase II-IV de la NYHA), FEVI de < 55 %, otras miocardiopatías, arritmia cardíaca que requiera tratamiento médico, enfermedad valvular cardíaca clínicamente significativa, hipertensión mal controlada (hipertensión estándar controlada por médicos elegibles para el tratamiento) y derrame pericárdico efectivo hemodinámico, fueron excluidos de los ensayos pivotaes de cáncer de mama temprano adyuvante y neoadyuvante con Trastuzumab y, por lo tanto, el tratamiento no se puede recomendar en tales pacientes.

Tratamiento adyuvante

Trastuzumab y antraciclinas no deben administrarse simultáneamente en combinación en el tratamiento adyuvante.

En pacientes con EBC se observó un aumento en la incidencia de eventos cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando se administró Trastuzumab después de quimioterapia conteniendo antraciclinas en comparación con la administración con un régimen sin antraciclinas de docetaxel y carboplatino y fue más marcado cuando se administró Trastuzumab conjuntamente con taxanos que cuando se administró secuencialmente a los taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos ocurrieron dentro de los primeros 18 meses. En uno de los 3 estudios pivotes realizados en los que se dispuso de una mediana de seguimiento de 5,5 años (BCIRG006) se observó un aumento continuo en la tasa acumulada de eventos sintomáticos cardíacos o FEVI en pacientes a los que se les administró Trastuzumab simultáneamente con un taxano después de la terapia con antraciclinas hasta el 2,37% en comparación con aproximadamente el 1% en los dos brazos de comparación (antraciclina más ciclofosfamida, seguida de taxano y taxano, carboplatino y Trastuzumab).

Los factores de riesgo de un evento cardíaco identificados en cuatro grandes estudios adyuvantes incluyeron edad (> 50 años), FEVI baja (<55%) al inicio, antes o después del inicio del tratamiento con paclitaxel, disminución de la FEVI de 10 a 15 puntos y uso previo o

concomitante de medicamentos antihipertensivos. En pacientes que reciben Trastuzumab después de completar la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció con una mayor dosis acumulativa de antraciclina administrada antes del inicio de Trastuzumab y un índice de masa corporal (IMC) $>25 \text{ kg/m}^2$.

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con EBC elegibles para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, Trastuzumab debe ser utilizado concurrentemente con antraciclinas sólo en pacientes que nunca han recibido quimioterapia y sólo con regímenes de antraciclina en dosis bajas, es decir, dosis acumuladas máximas de doxorubicina 180 mg/m^2 o epirubicina 360 mg/m^2 .

Si los pacientes han sido tratados simultáneamente con un ciclo completo de antraciclinas en dosis bajas y Trastuzumab en el entorno neoadyuvante, no se debe administrar quimioterapia citotóxica adicional después de la cirugía. En otras situaciones, la decisión de la necesidad de quimioterapia citotóxica adicional debe determinarse en base a factores individuales.

La experiencia de la administración concomitante de Trastuzumab con dosis bajas de antraciclina actualmente se limita a dos ensayos (MO16432 y BO22227).

En el ensayo pivotal MO16432, se administró Trastuzumab simultáneamente con tratamiento neoadyuvante conteniendo tres ciclos de doxorubicina (dosis acumulada 180 mg/m^2).

La incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue del 1,7 % en el grupo de Trastuzumab.

El ensayo pivotal BO22227 fue diseñado para demostrar la no inferioridad del tratamiento con la formulación subcutánea de Trastuzumab versus tratamiento con formulación intravenosa de Trastuzumab basado en farmacocinética coprimaria y criterios de valoración de eficacia (Trastuzumab C_{trough} a una pre-dosis del Ciclo 8 y tasa del pCR en la cirugía definitiva, respectivamente). En el ensayo pivotal BO22227, Trastuzumab fue administrada simultáneamente con quimioterapia neoadyuvante que contenía cuatro ciclos de epirubicina (dosis acumulativa 300 mg/m^2); en una mediana de seguimiento superior a 70 meses, la incidencia de insuficiencia cardíaca/insuficiencia cardíaca congestiva fue del 0,3 % en el grupo intravenoso del brazo de Trastuzumab.

Disfunción cardíaca

Los pacientes tratados con Trastuzumab tienen un mayor riesgo de desarrollar CHF (New York Heart Asociación [NYHA] Clase II-IV) o disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes que reciben tratamiento con Trastuzumab solo o en combinación con paclitaxel o docetaxel, particularmente después de una antraciclina (doxorubicina o epirubicina) conteniendo quimioterapia. Estos pueden ser de moderados a severos y se han asociado con muerte. Además, se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con mayor riesgo cardíaco, p.ej. hipertensión, enfermedad arterial coronaria documentada, insuficiencia cardíaca congestiva, FEVI $<55\%$, edad avanzada.

Todos los candidatos a tratamiento con Trastuzumab, pero especialmente aquellos con antraciclinas previas y la exposición a ciclofosfamida (AC), deben someterse a una evaluación cardíaca inicial que incluya anamnesis y exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y/o exploración de adquisición multigated (MUGA) o resonancia magnética. El monitoreo puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollan disfunción cardíaca. Evaluaciones cardíacas, tal como se realizan en basal, deben repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses después suspensión del tratamiento hasta 24 meses desde la última administración de Trastuzumab. Se debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación riesgo-beneficio antes de decidir el tratamiento con Trastuzumab.

Trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con Trastuzumab, basado en el análisis farmacocinético poblacional de todos los datos disponibles. Los pacientes que reciben antraciclinas después de dejar de Trastuzumab posiblemente tengan un mayor riesgo de disfunción cardíaca. Si es posible,

los médicos deben evitar la terapia basada en antraciclinas por hasta a 7 meses después de suspender Trastuzumab. Si se utilizan antraciclinas, la función del corazón del paciente debe ser monitoreada cuidadosamente.

Se debe considerar una evaluación cardiológica formal en pacientes en los que hay preocupaciones cardiovasculares después de la evaluación inicial. En todos los pacientes, la función cardíaca debe monitorizarse durante el tratamiento (por ejemplo, cada 12 semanas). El seguimiento puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollan disfunción cardíaca. Pacientes que desarrollan disfunción cardíaca asintomática pueden beneficiarse de un control más frecuente (p. ej., cada 6 a 8 semanas). Si los pacientes tienen una disminución continua de la función ventricular izquierda, pero permanecen asintomáticos, el médico debe considerar interrumpir el tratamiento si no se ha observado ningún beneficio clínico del tratamiento con Trastuzumab.

La seguridad de la continuación o reanudación de Trastuzumab en pacientes que experimentan problemas cardíacos, la disfunción no se ha estudiado prospectivamente. Si el porcentaje de FEVI cae = 10 puntos desde basal y por debajo del 50 %, se debe suspender el tratamiento y repetir la evaluación de la FEVI realizado en aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado, o ha disminuido más, o se ha desarrollado ICC sintomática, se debe recomendar encarecidamente la interrupción de Trastuzumab, a menos que se considere que los beneficios para el paciente individual superan los riesgos. Todos dichos pacientes deben ser derivados para evaluación por un cardiólogo y seguimiento.

Si se desarrolla una insuficiencia cardíaca sintomática durante el tratamiento con Trastuzumab, debe tratarse con medicamentos estándar para la ICC. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos y evidencia de un beneficio clínico del tratamiento con Trastuzumab continúan en terapia sin eventos cardíacos clínicos adicionales.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Trazabilidad

Para mejorar la rastreabilidad de productos medicinales biológicos, el nombre comercial y el número de lote del producto administrado deben ser registrados claramente.

La prueba HER2 se debe realizar en un laboratorio especializado que pueda asegurar la validación adecuada de los métodos de ensayo.

Reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) e hipersensibilidad

Se han informado RRP graves a la infusión de Trastuzumab, que incluyen disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, saturación de oxígeno reducida, anafilaxia, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema.

Se puede usar premedicación para reducir el riesgo de que ocurran estos eventos. La mayoría de estos eventos ocurren durante o dentro de las 2,5 horas posteriores al inicio de la primera infusión. Si se produce una reacción a la perfusión, se debe interrumpir la perfusión o reducir la velocidad de perfusión y el paciente debe ser monitoreado hasta la resolución de todos los síntomas observados. Estos síntomas pueden tratarse con un analgésico/antipirético como meperidina o paracetamol, o un antihistamínico como la difenhidramina. La mayoría de los pacientes experimentaron resolución de los síntomas y posteriormente recibieron más infusiones de Trastuzumab. Las reacciones graves han sido tratadas con éxito con terapia de apoyo como oxígeno, beta-agonistas y corticosteroides. En casos raros, estas reacciones se asocian con un curso clínico que culmina en un desenlace fatal. Los pacientes que experimentan disnea en reposo debido a complicaciones de neoplasia maligna avanzada y comorbilidades pueden tener un mayor riesgo de una reacción fatal a la infusión. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Trastuzumab.

También se ha informado mejoría inicial seguida de reacciones tardías con rápido deterioro clínico. Se han producido muertes en cuestión de horas y hasta una semana después de la infusión. En muy raras ocasiones, los pacientes han experimentado la aparición de

síntomas de infusión y síntomas pulmonares más de seis horas después del inicio de la infusión de Trastuzumab. Se debe advertir a los pacientes de la posibilidad de un inicio tan tardío y deben ser instruidos para contactar a su médico si se presentan estos síntomas.

Eventos pulmonares

Se han informado eventos pulmonares graves con el uso de Trastuzumab. Estos eventos, ocasionalmente, han sido fatales. Además, se han observado casos de enfermedad pulmonar intersticial que incluyen infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, angustia, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Los factores de riesgo asociados con la enfermedad pulmonar intersticial incluyen la terapia previa o concomitante con otras terapias antineoplásicas que se sabe que están asociadas con ella, como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Estos eventos pueden ocurrir como parte de un evento relacionado con reacción a la infusión o con un inicio tardío. Los pacientes que experimentan disnea en reposo debido a complicaciones de malignidad avanzada y comorbilidades pueden tener un mayor riesgo de eventos pulmonares. Por tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Trastuzumab. Se debe tener precaución para la neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos.

Toxicidad embrifetal

Trastuzumab puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Informes de post-comercialización demostraron que el uso de Trastuzumab durante el embarazo resultó en casos de oligohidramnios y secuencia de oligohidramnios, manifestados como hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal. Verificar el estado de preñez de las hembras con potencial reproductivo antes del inicio de Trastuzumab. Aconsejar a las mujeres embarazadas y a las mujeres en edad reproductiva que la exposición a Trastuzumab durante el embarazo o dentro de los 7 meses previos a la concepción puede resultar en daño fetal. Aconsejar a las mujeres en edad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante tratamiento y durante los 7 meses siguientes a la última dosis de Trastuzumab.

Exacerbación de la neutropenia inducida por quimioterapia

En ensayos clínicos aleatorizados y controlados, las incidencias por paciente de NCI-CTC Grado 3-4 neutropenia y de neutropenia febril fueron mayores en pacientes que recibieron Trastuzumab en combinación con quimioterapia mielosupresora en comparación con los que recibieron quimioterapia sola.

Efectos indeseables:

Las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de Trastuzumab solo o en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos pivotaes y en la etapa posterior a la comercialización se enumeran por clase de sistemas de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente manera:

muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clase de Sistema de Órganos	Frecuencia	Reacción Adversa
Infecciones e infestaciones	Muy comunes	Infección, Nasofaringitis.
	Común	Sepsis neutropénica, Cistitis, Herpes zoster Influenza, Sinusitis, Infección de la piel, Rinitis, Infección del tracto respiratorio superior, infección de Tracto urinario, erisipela, celulitis, faringitis.
	Poco comunes	Sepsis.

Neoplasias benignas, maligna y no especificada (incl. quistes y pólipos)	No conocida	Progresión de neoplasia maligna, progresión de neoplasia.
Trastornos de sistema Sanguíneo y linfático	Muy común	Neutropenia febril, anemia, neutropenia, Disminución del recuento de glóbulos blancos/leucopenia, Trombocitopenia.
	No conocida	Hipoprotrombinemia, trombocitopenia Inmune.
Trastornos del sistema inmunológico	Comunes	Hipersensibilidad
	No conocida	+Reacción anafiláctica, +Shock anafiláctico

Clase de Sistema de Órganos	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos del Metabolismo y nutrición	Muy comunes	Disminución de peso/pérdida de peso, anorexia
	No conocida	Hiperpotasemia
Trastornos psiquiátricos	Muy comunes	Insomnio
	Comunes	Ansiedad, Depresión, Pensamiento anormal
Trastornos del sistema nervioso	Muy comunes	¹ Temblor, Mareos, Dolor de cabeza, Parestesia, Disgeusia.
	Comunes	Neuropatía periférica, hipertonía, ataxia Somnolencia
	Rara	Paresia
	No conocida	Edema cerebral
Trastornos oculares	Muy comunes	Conjuntivitis, aumento del lagrimeo Ojo seco común
	No conocida	Papiledema, hemorragia retiniana
Trastornos del oído y laberinto	Poco comunes	Sordera
Trastornos cardiacos	Muy común	¹ Disminución de la presión arterial, ¹ Aumento de la Presión arterial, ¹ Latido cardiaco irregular, ¹ Palpitaciones, ¹ Aleteo cardíaco, disminución de la fracción de eyección*
	Común	+Insuficiencia cardiaca (congestiva), ⁺¹ Taquiarritmia supraventricular, Miocardiopatía.
	Poco comunes	Derrame pericárdico
	No conocida	Shock cardiogénico, pericarditis, bradicardia Ritmo de galope presente.
Trastornos vasculares	Muy comunes	Sofocos
	Comunes	⁺¹ Hipotensión, Vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino.	Muy común	⁺¹ Sibilancias, ⁺ Disnea, Tos, Epistaxis, Rinorrea.
	Comunes	⁺ Neumonía, asma, trastorno pulmonar, ⁺ efusión pleural
	Rara	Neumonitis
	No conocidos	⁺ Fibrosis pulmonar, ⁺ Dificultad respiratoria ⁺ Insuficiencia respiratoria, ⁺ Infiltración pulmonar, ⁺ Edema pulmonar agudo, ⁺ Síndrome de dificultad

		respiratoria aguda, ⁺ Broncoespasmo, ⁺ Hipoxia, ⁺ Disminución de la saturación de Oxígeno, Edema laríngeo, Ortopnea, Edema pulmonar, Enfermedad pulmonar Intersticial.
Trastornos gastrointestinales	Muy comunes	Diarrea, Vómitos, Náuseas, ¹ Hinchazón de los labios Dolor abdominal, Dispepsia, Estreñimiento Estomatitis.
	Comunes	Hemorroides, Sequedad de la boca.
Trastornos hepatobiliares	Comunes	Lesión hepatocelular, Hepatitis, Sensibilidad del Hígado.
	Rara	Ictericia
	No conocida	Insuficiencia hepática

Clase de Sistema de Órganos	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Muy común	Eritema, Erupción, ¹ Hinchazón de la cara, Alopecia Trastorno ungueal palmar-plantar, síndrome de eritrodisestesia.
	Común	Acné, Piel seca, Equimosis, Hiperhidrosis, Erupción maculopapular, Prurito, Onicoclasia, Dermatitis.
	Poco común	Urticaria.
	No conocida	Angioedema
Trastornos Musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy común	Artralgia
	Muy común	¹ Tensión muscular, Mialgia
	Común	Artritis, dolor de espalda, dolor de huesos, espasmos musculares, Dolor de cuello, dolor en las extremidades.
Trastornos renales y urinarios	Común	Trastorno renal común.
	No conocida	Glomerulonefritis membranosa, Glomerulonefropatía, Insuficiencia renal.
Embarazo, puerperio y condiciones perinatales	No conocida	Oligohidramnios, Hipoplasia renal, Hipoplasia pulmonar
Aparato reproductor y trastornos de la mama	Comunes	Inflamación de las mamas/mastitis.
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración.	Muy común	Astenia, Dolor torácico, Escalofríos, Fatiga, Síntomas de tipo gripal, reacción relacionada con la perfusión, dolor, pirexia, inflamación de la mucosa, edema periférico.
	Común	Malestar, Edema
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento	Comunes	Contusión.

Posología y modo de administración:

Cáncer de mama metastásico

Esquema de tres semanas

La dosis de carga inicial recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal durante 90 min por Infusión intravenosa (IV) el día 1 seguida de 6 mg/kg durante 30-90 min por infusión IV cada 3 semanas en dosis subsecuentes.

Esquema semanal

La dosis de carga inicial recomendada de trastuzumab es de 4 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento semanal recomendada de Trastuzumab es de 2 mg/kg de peso corporal, comenzando una semana después de la dosis de carga.

Cáncer de mama temprano

Esquema trisemanal y semanal

Como régimen de tres semanas, la dosis de carga inicial recomendada de Trastuzumab es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada de Trastuzumab a intervalos de tres semanas es de 6 mg/kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Como régimen semanal (dosis de carga inicial de 4 mg/kg seguida de 2 mg/kg cada semana) concomitantemente con paclitaxel después de la quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida.

Cáncer gástrico metastásico

Esquema de tres semanas

La dosis de carga inicial recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal 8 mg/kg como dosis de 90 minutos perfusión intravenosa seguida de dosis posteriores de 6 mg/kg como perfusión intravenosa durante 30 a 90 minutos cada tres semanas hasta la progresión de la enfermedad.

Cáncer de mama y cáncer gástrico

Duración del tratamiento

Los pacientes con cáncer de mama metastásico o cáncer gástrico metastásico deben ser tratados con Trastuzumab hasta la progresión de la enfermedad.

Los pacientes con cáncer de mama temprano deben ser tratados con Trastuzumab durante 1 año o hasta recurrencia de la enfermedad, lo que ocurra primero; no se recomienda extender el tratamiento en el cáncer de mama temprano más allá de un año.

Preparación para la Administración

Utilizar una técnica aséptica adecuada. Cada bulbo de Trastuzumab debe reconstituirse con 20 mL de agua bacteriostática para inyección (BWFI), que contiene alcohol bencílico al 1,1%, suministrado para producir una solución multidosis que contiene 21 mg/mL de Trastuzumab. Inmediatamente tras la reconstitución con BWFI, el bulbo de Trastuzumab debe etiquetarse en el área marcada "No usar después de:" con la fecha futura de 28 días a partir de la fecha de reconstitución.

Si el paciente tiene una hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, se debe administrar Trastuzumab reconstituido con agua estéril para inyección (SWFI). Trastuzumab que ha sido reconstituido con SWFI debe usarse inmediatamente y cualquier porción no utilizada debe desecharse. Debe evitarse el uso otros diluentes de reconstitución.

Trastuzumab debe manipularse con cuidado durante la reconstitución. La formación excesiva de espuma durante la reconstitución o agitación del Trastuzumab reconstituido puede provocar problemas con la cantidad de Trastuzumab que se puede extraer del bulbo.

Reconstitución

Con una jeringa estéril, inyecte lentamente 20 ml de BWFI o SWFI en el bulbo que contiene el Trastuzumab liofilizado, dirigiendo el diluyente hacia la torta liofilizada para producir una solución de 21 mg/ml de Trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6.

Una ligera formación de espuma del producto después de la reconstitución no es inusual. Dejar reposar el bulbo durante aproximadamente 5 minutos. El Trastuzumab reconstituido da como resultado una solución transparente e incolora a color amarillo pálido y debe estar esencialmente libre de partículas visibles.

Determinar el volumen en mL de solución de Trastuzumab necesario:

Esquema de 3 semanas: basado en una dosis de carga de 8 mg de Trastuzumab/kg de peso corporal, o una dosis subsecuente de 3 semanas de 6 mg de Trastuzumab/kg de peso corporal:

Volumen (mL) = [Peso corporal (kg) x Dosis (8 mg/kg para carga O 6 mg/kg para mantenimiento)] / 21 mg/mL (concentración de solución reconstituida)

Extraiga el volumen apropiado de solución calculado del bulbo y agréguelo a una bolsa de infusión conteniendo 250 mL de cloruro de sodio al 0,9%, USP. No se debe usar solución de dextrosa (5%) ya que provoca la agregación de la proteína. Para mezclar la solución y evitar la formación de espuma, invertir la bolsa suavemente. La preparación reconstituida da como resultado una solución transparente incolora a amarilla pálida. Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración. No se han observado incompatibilidades entre Trastuzumab y las bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno.

Trastuzumab no debe mezclarse ni diluirse con otros medicamentos. Las infusiones de Trastuzumab no deben administrarse ni mezclarse con soluciones de dextrosa.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Los pacientes que reciben antraciclinas después de suspender Trastuzumab pueden tener un mayor riesgo de disfunción cardíaca debido al período de lavado prolongado de Trastuzumab basado en la farmacocinética de análisis poblacional. Si es posible, los médicos deben evitar la terapia basada en antraciclinas hasta por 7 meses después de suspender Trastuzumab. Si se utilizan antraciclinas, la función cardíaca del paciente debe ser monitoreada cuidadosamente.

No se han observado interacciones clínicamente significativas entre Trastuzumab y los medicamentos concomitantes utilizados en los ensayos clínicos.

Uso en embarazo y lactancia:

Embarazo

Se han realizado estudios de reproducción en monos *Cynomolgus* a dosis de hasta 25 veces la dosis semanal de mantenimiento en humanos de 2 mg/kg de formulación intravenosa de Trastuzumab y no han revelado evidencia de alteración de la fertilidad o daño al feto. Se observó transferencia placentaria de Trastuzumab durante la etapa temprana (días 20 a 50 de gestación) y tardía (días 120 a 150 de gestación) del período de desarrollo fetal. No se sabe si Trastuzumab puede afectar la capacidad reproductiva. Dado que los estudios de reproducción animal no siempre predicen la reproducción humana Trastuzumab debe evitarse durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto.

En el contexto posterior a la comercialización, los casos de deterioro del crecimiento y/o función renal fetal en asociación con oligohidramnios, algunos asociados con hipoplasia pulmonar fatal del feto, se han notificado en mujeres embarazadas que reciben Trastuzumab. En las mujeres que se embaracen se debe advertir a la embarazada sobre la posibilidad de daño al feto. Si una mujer embarazada está tratada con Trastuzumab o si una paciente queda embarazada mientras recibe Trastuzumab o dentro de los 7 meses siguientes a la última dosis de Trastuzumab, es recomendable un seguimiento estrecho por parte de un equipo multidisciplinario.

Madres lactantes

Un estudio realizado en monos *Cynomolgus* lactantes a dosis 25 veces superiores a la dosis semanal de mantenimiento en humanos de 2 mg/kg de formulación intravenosa de Trastuzumab, demostró que Trastuzumab se secreta en la leche.

La presencia de Trastuzumab en el suero del lactante monos no se asoció con ningún efecto adverso en su crecimiento o desarrollo a partir de nacimiento hasta 1 mes de edad. No se sabe si Trastuzumab se excreta en la leche humana. Como la IgG1 humana se secreta en la leche humana y se desconoce el potencial de daño al lactante, las mujeres no deben amamantar durante la terapia con Trastuzumab y durante los 7 meses posteriores a la última dosis.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Herceptin puede tener una pequeña influencia sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Debe recomendarse a los pacientes que experimenten síntomas relacionados con la administración, que no conduzcan ni usen máquinas hasta que los síntomas disminuyan.

Sobredosis:

No hay experiencia con sobredosis en ensayos clínicos en humanos. Dosis únicas de Trastuzumab de más de 10 mg/kg no se han administrado en los ensayos clínicos. Dosis hasta ésta fueron bien toleradas.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01FD01

Grupo farmacoterapéutico: L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L01: Agentes antineoplásicos, L01F: Anticuerpos monoclonales y conjugados anticuerpos-fármacos, L01FD: Inhibidores del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.

Trastuzumab, es un anticuerpo monoclonal humanizado derivado del ácido desoxirribonucleico recombinante (ADNr), anticuerpo (inmunoglobulina G1kappa (IgG1 kappa)) que se dirige selectivamente al tejido extracelular, es capaz de inhibir el dominio del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Se ha encontrado que está sobre expresado en 20 a 30% de los cánceres de mama humanos. HER-2 es miembro de erbB, familia de tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico.

Trastuzumab se une con alta afinidad y especificidad al subdominio IV, una yuxtamembrana de la región del dominio extracelular de HER2. La unión de trastuzumab a HER2 inhibe el ligando y la señalización independiente de HER2 y previene la escisión proteolítica de su dominio extracelular. Se ha demostrado que trastuzumab, tanto en estudios in vitro como en animales inhiben la proliferación de células tumorales humanas que sobre expresan HER2. Además, trastuzumab es un potente mediador de la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC). In vitro, se ha demostrado que la ADCC mediada por

trastuzumab se ejerce preferentemente sobre las células cancerosas que sobre expresan HER2 en comparación con las células cancerosas no sobre expresan HER2.

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

La farmacocinética de Trastuzumab se evaluó en una población farmacocinética agrupada (PK) modelo de análisis de 1,582 sujetos principalmente con cáncer de mama y cáncer gástrico metastásico (MGC) recibieron Trastuzumab intravenoso. El aclaramiento total de Trastuzumab aumentó con la disminución de las concentraciones debido a vías de eliminación lineales y no lineales paralelas.

Aunque la exposición promedio a Trastuzumab fue mayor después del primer ciclo en pacientes con cáncer de mama que recibieron el programa de tres semanas en comparación con el programa semanal de Trastuzumab, la exposición promedio en estado estacionario fue esencialmente la misma en ambas dosis. La exposición media al Trastuzumab tras el primer ciclo y en estado estacionario, así como el tiempo en estado estacionario fue mayor en pacientes con cáncer de mama en comparación con pacientes con MGC a la misma dosis; sin embargo, se desconoce el motivo de esta diferencia de exposición. Adicionalmente, en las tablas a continuación, se describen la exposición al Trastuzumab y los parámetros farmacocinéticos después del primer ciclo de Trastuzumab, respectivamente. Simulaciones basadas en farmacocinética poblacional indican que después de la interrupción de Trastuzumab, las concentraciones en al menos el 95% de los pacientes con cáncer de mama y MGC disminuirán a aproximadamente el 3% de la población, concentración sérica mínima en estado estacionario prevista (aproximadamente 97 % de lavado) a los 7 meses.

Tabla 1. Exposiciones de PK del Ciclo 1 previstas para la población (Mediana con percentiles 5 a 95) en Pacientes con cáncer de mama y MGC.

Esquema	Tipo de Tumor Primario	N	C _{mín} (µg/mL)	C _{máx} (µg/mL)	AUC _{0-21 días} (µg.día/mL)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	Cáncer de mama	1195	29.4 (5.8-59.5)	178 (117-291)	13.73 (736-2245)
	MGC	274	23.1 (6.1-50.3)	132 (84.2-225)	1109 (588-1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	Cáncer de mama	1195	37.7 (12.3-70.9)	88.3 (58-144)	1066 (586-1754)

Exposiciones PK en Estado Estacionario previstas para la población (mediana con percentiles 5 a 95) en Pacientes con cáncer de mama y MGC.

Esquema	Tipo de Tumor Primario	N	C _{mín,ss} ^a (µg/mL)	C _{máx,ss} ^b (µg/mL)	ABC _{máx,0-21 días} µg.día/mL	Tiempo al Estado Estacionario (semana)	Rango Total CL Estado Estacionario (L/día)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	Cáncer de mama	1195	47.4 (5-115)	179 (107-309)	17.94 (673-3618)	12	0.173 - 0.283
	MGC	274	32.9 (6.1-88.9)	131 (72.5-251)	1338 (557-2875)	9	0.189 - 0.337
4 mg/kg + 2 mg/kg	Cáncer de	1195	66.1 (14.9-142)	109 (51.0-209)	1765 (647-3578)	12	0.201 - 0.244

qw	mama						
----	------	--	--	--	--	--	--

^a Concentración sérica mínima en estado estacionario de Trastuzumab.

^b Concentración sérica máxima en estado estacionario de Trastuzumab.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Almacenar entre 2 °C y 8 °C antes de la reconstitución y protegido de la luz. Mantener fuera del alcance de los niños.

Los bulbos no deben utilizarse más allá de la fecha de caducidad estampada en el bulbo, la solución reconstituida se debe usar inmediatamente y cualquier porción no utilizada se debe desechar.

NO CONGELAR EL MEDICAMENTO QUE HA SIDO RECONSTITUIDO.

La solución del fármaco para perfusión diluida en bolsas/frascos que contienen cloruro de sodio al 0,9 % para inyección, USP, se puede almacenar de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F) hasta 24 horas antes de su uso.

Vida de estante de la solución reconstituida de 440 mg/150 mg (bulbos multidosis).

La solución reconstituida con agua bacteriostática para inyección para bulbos de 440 mg/150 mg de Trastuzumab, tal como se suministra, es estable durante 28 días cuando se refrigera entre 2°C y 8°C. La solución reconstituida contiene conservantes y, por lo tanto, es adecuada para múltiples usos. Cualquier solución reconstituida restante debe desecharse después de 28 días.

No congelar la solución reconstituida.

Vida de estante de la solución para perfusión que contiene el producto reconstituido.

La solución para perfusión (solución de cloruro de sodio al 0,9 %) que contiene el producto reconstituido es física y químicamente estable durante 48 horas (no conservar a temperatura superior a 30°C).

Desde un punto de vista microbiológico, la solución para perfusión de Trastuzumab debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no sería más de 24 horas entre 2°C y 8°C, a menos que la reconstitución y la dilución hayan tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

Se debe utilizar una técnica aséptica adecuada. Debe evitarse el uso de otros solventes de reconstitución. Los detalles de reconstitución se dan en la siguiente tabla.

Detalles de reconstitución de los bulbos de 150 mg y 440 mg (Uso multidosis)

Tipo de bulbo (Uso Multidosis)	Reconstitución	Trastuzumab (mg/mL)	pH
150 mg	7.2 mL de BWFI (Conteniendo 1,1% de alcohol bencílico)	21	~ 6.0
440 mg	20 mL de BWFI (Conteniendo 1,1% de alcohol bencílico)	21	~ 6.0

BWFI: Agua Bacteriostática para Inyección.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 28 de marzo de 2024.