CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS,EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	HERZUMA® ® (Trastuzumab)
Forma farmacéutica:	Polvo para concentrado para solución para infusión IV.
Fortaleza:	150 y 440 mg
Presentación:	Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro de liofilizado con 150 mg. Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro de liofilizado con 440 mg, 1 bulbo de vidrio incoloro con 20 ml de disolvente.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	CELLTRION,INC Incheon, República de Corea
Fabricante del producto terminado, ciudad, país:	CELLTRION INC., Incheon, República de Corea Planta II IFA Producto terminado Disolvente
Número de Registro Sanitario.	B-19-034-L01
Fecha de Inscripción:	23 de mayo de 2019.
Composición:	Cada bulbo de 150 o 440 mg contiene: Trastuzumab 150 mg 440 mg Fabricante
Plazo de validez:	Producto sin reconstituir:36 mese Producto reconstituido:48 horas
Condiciones de almacenamiento:	Producto sin reconstituir: Almacenar de 2 a 8 °C. Producto reconstituido: Almacenar de 2 a 8 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico

HERZUMA® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico (CMM) HER2 positivo:

- en monoterapia para el tratamiento de aquellos pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano a menos que estos tratamientos no estén indicados en los pacientes. Los pacientes con receptores hormonales positivos también deben haber fracasado al tratamiento hormonal a menos que este no esté indicado.

- en combinación con paclitaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y en los cuales no esté indicado un tratamiento con antraciclinas.

- 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 la aromatasa para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con CMM y receptor hormonal positivo, que no hayan sido previamente tratadas con trastuzumab.

Cáncer de mama precoz

HERZUMA® está indicado para el tratamiento de cáncer de mama precoz (CMP) en pacientes adultos con HER2 positivo:

- después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si procede);

- 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 seguido de tratamiento en adyuvancia con HERZUMA® para enfermedad localmente avanzada (incluyendo enfermedad inflamatoria) o tumores > 2 cm de diámetro.

HERZUMA® debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer de mama metastásico o cáncer de mama precoz, cuyos tumores sobreexpresen HER2 o tengan amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado.

Cáncer gástrico metastásico

HERZUMA® en combinación con capecitabina o 5-fluorouracilo y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o unión gastroesofágica metastásico, HER2-positivo, que no hayan recibido un tratamiento previo para metástasis.

HERZUMA® debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer gástrico metastásico (CGM), cuyos tumores sobreexpresen HER2, definida por IHQ2+ y confirmada por un resultado SISH o FISH o por un resultado IHQ3+. Se deben emplear métodos de valoración exactos y validados.

Contraindicaciones:

•Hipersensibilidad al trastuzumab, a las proteínas murinas o a alguno de los excipientes incluidos.

•Disnea grave en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno.

Precauciones: Ver Advertencias especiales y precauciones de uso.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar (o indicar) claramente el nombre comercial y el número de lote del medicamento administrado en la historia clínica del paciente.

La determinación de HER2 debe llevarse a cabo en un laboratorio especializado que pueda asegurar una adecuada validación de los procedimientos de valoración.

Actualmente no hay datos disponibles de ensayos clínicos sobre el retratamiento en pacientes que hayan sido previamente tratados con HERZUMA® como adyuvante.

Disfunción cardíaca

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con HERZUMA® tienen un riesgo mayor de desarrollar ICC (New York Heart Association [NYHA] Clase II-IV) o disfunción cardíaca asintomática. Estos acontecimientos se han observado en pacientes tratados con trastuzumab en monoterapia o en combinación con paclitaxel o docetaxel, en particular tras quimioterapia con una antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Estos pueden ser de moderados a graves y se han asociado a muerte. Además, se debe tener precaución cuando se traten pacientes con un mayor riesgo cardíaco, ej. hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias documentada, ICC, FEVI < 55%, edad avanzada.

Todos los candidatos para el tratamiento con HERZUMA®, pero especialmente aquellos tratados previamente con antraciclina y ciclofosfamida (AC), deben ser sometidos a examen cardíaco basal incluyendo historial y exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y/o angiografía radioisotópica (MUGA) o resonancia magnética. La monitorización puede ayudar a identificar a pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Las evaluaciones cardíacas, realizadas antes de iniciar el tratamiento, se deben repetir cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras la interrupción del tratamiento hasta los 24 meses desde la última administración de HERZUMA® . Se debe efectuar una cuidadosa evaluación del beneficio-riesgo antes de decidir el tratamiento con HERZUMA®.

Trastuzumab puede persistir en el torrente circulatorio hasta 7 meses tras la finalización del tratamiento con HERZUMA®, en base al análisis farmacocinético poblacional de todos los datos disponibles. Tras la supresión de HERZUMA®, los pacientes que reciban antraciclinas pueden

posiblemente tener un mayor riesgo de padecer disfunción cardíaca. Si fuera posible, el especialista debe evitar el tratamiento basado en antraciclinas hasta 7 meses tras finalizar el tratamiento con HERZUMA®. En caso de que se empleen antraciclinas, se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes que tras el cribado basal presenten acontecimientos cardiovasculares, deberían ser sometidos a una evaluación cardiológica más exhaustiva. La función cardíaca debe ser monitorizada en todos los pacientes durante el tratamiento (p.ej. cada 12 semanas). La monitorización puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca asintomática se pueden beneficiar al realizarles una monitorización más frecuente (p.ej. cada 6-8 semanas). Si los pacientes tienen una disminución continuada de la función ventricular izquierda, pero permanece asintomática, el especialista debe valorar la interrupción del tratamiento en caso que no se observe beneficio clínico con la terapia con HERZUMA®.

No se ha estudiado de forma prospectiva la seguridad tras continuar o reanudar el tratamiento con HERZUMA® en pacientes que presenten disfunción cardíaca. Si el porcentaje de FEVI desciende ≥ 10 puntos respecto al valor inicial Y la FEVI por debajo del 50%, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más, o se ha desarrollado una ICC sintomática, se debe considerar seriamente suspender el tratamiento con HERZUMA®, a menos que los beneficios para un paciente concreto sean considerados mayores que los riesgos.

Si se desarrolla insuficiencia cardíaca sintomática durante la terapia con HERZUMA®, debe tratarse con los medicamentos habituales para la ICC. En la mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC o disfunción cardíaca asintomática en los ensayos pivotales mejoraron con el estándar de tratamiento para la ICC, que incluía un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o un bloqueante del receptor de angiotensina y un betabloqueante. La mayoría de los pacientes que presentaron síntomas cardíacos y una evidencia de beneficio clínico con el tratamiento con trastuzumab, continuaron el tratamiento sin presentar acontecimientos clínicos cardíacos adicionales.

Cáncer de mama metastásico

No se debe administrar HERZUMA® y antraciclinas simultáneamente en combinación para el tratamiento de CMM.

Los pacientes con CMM a los que previamente se les haya administrado antraciclinas, tienen también riesgo de presentar disfunción cardíaca al ser tratados con HERZUMA®, aunque este riesgo es menor si se administra HERZUMA® y antraciclinas simultáneamente.

Cáncer de mama precoz

En los pacientes con CMP, se debe repetir una evaluación cardiológica, como la realizada al inicio, cada 3 meses durante el tratamiento, y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento, hasta 24 meses desde la última administración. En los pacientes que reciben

quimioterapia con antraciclina se recomienda más seguimiento, y debe hacerse cada año hasta 5 años, desde la última administración, o más tiempo si se observa un descenso continuo de la FEVI.

Los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiera tratamiento con medicamentos, antecedentes de ICC o existencia de ICC (NYHA Clase II-IV), FEVI < 55% otras miocardiopatías, arritmia cardíaca que requiera tratamiento con medicamentos, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, hipertensión mal controlada (hipertensión controlada con el medicamento estándar de elección) y con derrame pericárdico con compromiso hemodinámico fueron excluidos de los ensayos pivotales de trastuzumab en adyuvancia y neoadyuvancia del cáncer de mama precoz y, por lo tanto, el tratamiento no se puede recomendar en estos pacientes.

Tratamiento adyuvante
No se debe administrar HERZUMA® y antraciclinas simultáneamente en combinación para el tratamiento adyuvante.

En los pacientes con CMP se observó un aumento en la incidencia de acontecimientos cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando se administró trastuzumab tras la quimioterapia con antraciclina en comparación con la administración de un régimen sin antraciclinas de docetaxel y carboplatino. Este aumento en la incidencia de acontecimientos cardíacos fue más marcado cuando trastuzumab se administró simultáneamente con taxanos, que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los acontecimientos cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses. En uno de los tres estudios pivotales realizados, con una mediana de seguimiento disponible de 5,5 años (BCIRG006), se observó un aumento continuo de la tasa acumulada de acontecimientos cardíacos sintomáticos o FEVI, en los pacientes a los que se les administró trastuzumab simultáneamente con un taxano, después del tratamiento con antraciclinas; el aumento fue de hasta 2,37% en comparación con, aproximadamente, el 1% en los dos grupos de comparación (antraciclina y ciclofosfamida seguido de taxano y taxanos, carboplatino y trastuzumab).

Los factores de riesgo para los acontecimientos cardíacos identificados en cuatro grandes ensayos adyuvantes fueron pacientes de edad avanzada (> 50 años), baja FEVI basal (< 55%) antes o tras el comienzo del tratamiento con paclitaxel, descenso en la FEVI de 10-15 puntos, y tratamiento previo o concomitante con medicamentos antihipertensivos. En los pacientes que reciben trastuzumab tras la finalización de quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunciones cardíacas se asoció con una mayor dosis acumulada de antraciclinas administrada antes del comienzo con trastuzumab y un índice de masa corporal (IMC) > 25 kg/m^2.

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante
En pacientes con CMP elegibles para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, HERZUMA® debe ser administrado simultáneamente con antraciclinas solo en pacientes no tratados previamente con quimioterapia y solo con regímenes de antraciclinas a dosis bajas es decir, dosis máximas

acumulativas de doxorubicina 180 mg/m^2 o epirubicina 360 mg/m^2.

Si los pacientes han sido tratados simultáneamente con un ciclo completo de dosis bajas de antraciclinas y HERZUMA® en el tratamiento de neoadyuvancia, después de la cirugía no se les debe administrar quimioterapia citotóxica. En otras situaciones, la decisión de si es necesaria quimioterapia adicional citotóxica se determina en base a factores individuales.

La experiencia de la administración simultánea de trastuzumab con regímenes de antraciclinas a dosis bajas se limita a un ensayo (MO16432).

En el ensayo pivotal MO16432, trastuzumab fue administrado simultáneamente con quimioterapia neoadyuvante que contenía tres ciclos de doxorubicina (dosis acumulativa de 180 mg/m^2).

La incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue 1,7% en el brazo de trastuzumab.

La experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años de edad es limitada.

<u>Reacciones asociadas a la perfusión e hipersensibilidad</u>
Se han notificado reacciones graves asociadas a la perfusión con HERZUMA® las cuales incluyeron disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, disminución de la saturación de oxígeno, anafilaxia, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema. Se puede utilizar medicación previa para reducir el riesgo de aparición de estos acontecimientos. La mayoría de estas reacciones ocurren durante o dentro de las 2,5 horas siguientes al comienzo de la primera perfusión. Si aparece una reacción a la perfusión, se debe interrumpir o administrarse de forma más lenta y el paciente debe ser monitorizado hasta la resolución de todos los síntomas observados. Estos síntomas pueden ser tratados con un analgésico/antipirético como meperidina o paracetamol, o un antihistamínico como difenhidramina. La mayoría de los pacientes presentaron resolución de los síntomas y posteriormente recibieron perfusiones adicionales de trastuzumab. Las reacciones graves se trataron satisfactoriamente con terapia de apoyo tal como oxígeno, beta-agonistas y corticoides. En raras ocasiones, estas reacciones se asocian a una trayectoria clínica que culmina con la muerte del paciente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de una reacción fatal a la perfusión. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con HERZUMA®.

También se ha notificado una mejora inicial seguida de un deterioro clínico y reacciones tardías con un rápido deterioro clínico. Se han producido fallecimientos en horas y hasta una semana después de la perfusión. En muy raras ocasiones, los pacientes han experimentado la aparición de síntomas relacionados con la perfusión y síntomas pulmonares más de seis horas después del inicio de la perfusión de trastuzumab. Los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de un inicio tardío y deben ser instruidos para contactar con su médico si aparecen estos síntomas.

Reacciones pulmonares

Durante el periodo de poscomercialización, se han comunicado reacciones pulmonares graves con el uso de trastuzumab. Estas reacciones han sido mortales en algunas ocasiones. Adicionalmente, se han observado casos de enfermedad pulmonar intersticial incluyendo infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, 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 anti-neoplásicas asociadas conocidas, tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Estas reacciones pueden darse como parte de una reacción relacionada con la perfusión o aparecer tardíamente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de reacciones pulmonares. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con HERZUMA®. Debe prestarse especial atención a las neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos.

Efectos indeseables:

Resumen del perfil de seguridad

Entre las reacciones adversas más graves y/o frecuentes comunicadas hasta la fecha con el uso de trastuzumab se encuentran disfunción cardíaca, reacciones relacionadas con la perfusión, hematotoxicidad (en particular neutropenia), infecciones y reacciones adversas pulmonares.

Tabla de reacciones adversas

En esta sección, se definen las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000), “frecuencia no conocida”, (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

En la Tabla 1 siguiente se presentan las reacciones adversas notificadas en relación con el uso de trastuzumab intravenoso, solo o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotales y en la fase de poscomercialización.

Todos los términos incluidos se basan en los porcentajes más altos observados en los ensayos clínicos pivotales.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas con trastuzumab intravenoso en monoterapia o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos pivotales (N = 8.386) y en la poscomercialización

Sistema de clasificación de órganos	**Reacción adversa**	**Frecuencia**
Infecciones e infestaciones	Infección	Muy frecuentes
	Nasofaringitis	Muy frecuentes
	Sepsis neutropénica	Frecuentes
	Cistitis	Frecuentes
	Herpes zoster	Frecuentes
	Gripe	Frecuentes
	Sinusitis	Frecuentes
	Infección cutánea	Frecuentes
	Rinitis	Frecuentes
	Infección del tracto respiratorio superior	Frecuentes
	Infección del tracto urinario	Frecuentes
	Erisipela	Frecuentes
	Celulitis	Frecuentes
	Faringitis	Frecuentes
	Sepsis	Poco frecuentes
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Progresión de la neoplasia maligna	Frecuencia no conocida
	Progresión de la neoplasia	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril	Muy frecuentes
	Anemia	Muy frecuentes
	Neutropenia	Muy frecuentes
	Disminución del recuento de células blancas/leucopenia	Muy frecuentes
	Trombocitopenia	Muy frecuentes
	Hipoprotrombinemia	Frecuencia no conocida
	Trombocitopenia inmune	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes
	[+]Reacción anafiláctica	Frecuencia no conocida

Sistema de clasificación de órganos	**Reacción adversa**	**Frecuencia**
	[+]Shock anafiláctico	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso/Pérdida de peso	Muy frecuentes
	Anorexia	Muy frecuentes
	Hiperpotasemia	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuentes
	Ansiedad	Frecuentes
	Depresión	Frecuentes
	Pensamiento anormal	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	[1]Temblor	Muy frecuentes
	Vértigo	Muy frecuentes
	Cefalea	Muy frecuentes
	Parestesia	Muy frecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes
	Neuropatía periférica	Frecuentes
	Hipertonía	Frecuentes
	Somnolencia	Frecuentes
	Ataxia	Frecuentes
	Paresia	Raras
	Edema cerebral	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Conjuntivitis	Muy frecuentes
	Aumento del lagrimeo	Muy frecuentes
	Sequedad ocular	Frecuentes
	Papiloedema	Frecuencia no conocida
	Hemorragia retinal	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	[1]Disminución de la presión sanguínea	Muy frecuentes
	[1]Aumento de la presión sanguínea	Muy frecuentes
	[1]Latido irregular del corazón	Muy frecuentes
	[1]Palpitaciones	Muy frecuentes
	[1]Aleteo cardíaco	Muy frecuentes
	Disminución de la fracción de eyección*	Muy frecuentes
	[+]Fallo cardíaco (congestivo)	Frecuentes

Sistema de clasificación de órganos	**Reacción adversa**	**Frecuencia**
	[+1]Taquiarritmia supraventricular	Frecuentes
	Cardiomiopatía	Frecuentes
	Derrame pericárdico	Poco frecuentes
	Shock cardiogénico	Frecuencia no conocida
	Pericarditis	Frecuencia no conocida
	Bradicardia	Frecuencia no conocida
	Ritmo de galope	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Sofocos	Muy frecuentes
	[+1]Hipotensión	Frecuentes
	Vasodilatación	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	[+1]Sibilancia	Muy frecuentes
	[+]Disnea	Muy frecuentes
	Tos	Muy frecuentes
	Epistaxis	Muy frecuentes
	Rinorrea	Muy frecuentes
	[+]Neumonía	Frecuentes
	Asma	Frecuentes
	Alteración pulmonar	Frecuentes
	[+]Derrame pleural	Frecuentes
	Neumonitis	Raras
	[+]Fibrosis pulmonar	Frecuencia no conocida
	[+]Dificultad respiratoria	Frecuencia no conocida
	[+]Fallo respiratorio	Frecuencia no conocida
	[+]Infiltración pulmonar	Frecuencia no conocida
	[+]Edema pulmonar agudo	Frecuencia no conocida
	[+]Síndrome respiratorio agudo	Frecuencia no conocida
	[+]Broncoespasmo	Frecuencia no conocida

Sistema de clasificación de órganos	**Reacción adversa**	**Frecuencia**
	[+]Hipoxia	Frecuencia no conocida
	[+]Descenso en la saturación de oxígeno	Frecuencia no conocida
	Edema laríngeo	Frecuencia no conocida
	Ortopnea	Frecuencia no conocida
	Edema pulmonar	Frecuencia no conocida
	Enfermedad pulmonar intersticial	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes
	Vómitos	Muy frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes
	[1]Hinchazón labial	Muy frecuentes
	Dolor abdominal	Muy frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes
	Estreñimiento	Muy frecuentes
	Estomatitis	Muy frecuentes
	Pancreatitis	Frecuentes
	Hemorroides	Frecuentes
	Sequedad de boca	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Lesión hepatocelular	Frecuentes
	Hepatitis	Frecuentes
	Dolor con la palpación del hígado	Frecuentes
	Ictericia	Raras
	Fallo hepático	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Muy frecuentes
	Rash	Muy frecuentes
	[1]Hinchazón de cara	Muy frecuentes
	Alopecia	Muy frecuentes
	Alteración de las uñas	Muy frecuentes
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuentes
	Acné	Frecuentes
	Sequedad de piel	Frecuentes
	Equimosis	Frecuentes

Sistema de clasificación de órganos	**Reacción adversa**	**Frecuencia**
	Hiperhidrosis	Frecuentes
	Erupción maculopapular	Frecuentes
	Prurito	Frecuentes
	Onicoclasia	Frecuentes
	Dermatitis	Frecuentes
	Urticaria	Poco frecuentes
	Angioedema	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy frecuentes
	[1]Tensión muscular	Muy frecuentes
	Mialgia	Muy frecuentes
	Artritis	Frecuentes
	Dolor de espalda	Frecuentes
	Dolor óseo	Frecuentes
	Espasmos musculares	Frecuentes
	Dolor de cuello	Frecuentes
	Dolor en una extremidad	Frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Trastorno renal	Frecuentes
	Glomerulonefritis membranosa	Frecuencia no conocida
	Glomerulonefropatía	Frecuencia no conocida
	Fallo renal	Frecuencia no conocida
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Oligohidramnios	Frecuencia no conocida
	Hipoplasia renal	Frecuencia no conocida
	Hipoplasia pulmonar	Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Inflamación de la mama /mastitis	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Muy frecuentes
	Dolor torácico	Muy frecuentes
	Escalofrío	Muy frecuentes
	Fatiga	Muy frecuentes
	Síntomas gripales	Muy frecuentes
	Reacción relacionada con la perfusión	Muy frecuentes

Sistema de clasificación de órganos	**Reacción adversa**	**Frecuencia**
	Dolor	Muy frecuentes
	Fiebre	Muy frecuentes
	Inflamación de la mucosa	Muy frecuentes
	Edema periférico	Muy frecuentes
	Malestar	Frecuentes
	Edema	Frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Contusión	Frecuentes

[+]Indica reacciones adversas que han sido comunicados asociados a un desenlace de muerte.
[1]Indica reacciones adversas que han sido comunicados mayoritariamente asociados con reacciones relacionadas con la perfusión. Los porcentajes específicos para estas reacciones no están disponibles.
*Observado con la quimioterapia combinada seguida de antraciclinas y combinado con taxanos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Disfunción cardíaca

Insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA Clase II-IV), es una reacción adversa frecuente asociada al uso de HERZUMA® y se ha asociado a fallecimientos. Se han observado signos y síntomas de disfunción cardíaca tales como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope S3 o disminución de la fracción de eyección del ventrículo en los pacientes tratados con trastuzumab.

En 3 ensayos clínicos pivotales de trastuzumab adyuvante administrado en combinación con quimioterapia, la incidencia de alteración cardíaca grado 3/4 (concretamente Insuficiencia Cardíaca Congestiva sintomática) fue similar a la de los pacientes que recibieron quimioterapia sola (es decir, no recibieron trastuzumab) y en pacientes a los que se les administró trastuzumab secuencialmente después de un taxano (0,3-0,4%). La tasa fue mayor en los pacientes a los que se les administró trastuzumab simultáneamente con un taxano (2,0%). En el tratamiento neoadyuvante, la experiencia de la administración simultánea de trastuzumab con regímenes de antraciclinas a dosis bajas es limitada.

Cuando se administró trastuzumab tras terminar la quimioterapia adyuvante, se observó fallo cardíaco NYHA Clase III-IV en un 0,6% de las pacientes en el grupo de un año después de una mediana de seguimiento de 12 meses. En el estudio BO16348, después de una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC grave (NYHA Clase III y IV) tras 1 año de tratamiento

en el brazo de trastuzumab fue de 0,8%, y la tasa de disfunción ventricular izquierda asintomática y sintomática leve fue de 4,6%.

La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de al menos dos valores consecutivos de FEVI ≥ 50% después de un acontecimiento) fue evidente para el 71,4% de los pacientes tratados con trastuzumab. La reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda asintomática y sintomática leve se demostró para el 79,5% de los pacientes. Aproximadamente un 17% de los acontecimientos relacionados con disfunción cardíaca, ocurrieron después de terminar con trastuzumab.

En los ensayos pivotales en metástasis de trastuzumab intravenoso, la incidencia de alteración cardíaca varió entre 9% y 12% cuando se dio en combinación con paclitaxel comparado con 1% - 4% para paclitaxel solo. En monoterapia, la incidencia fue 6% - 9%. La tasa mayor de disfunción cardíaca se observó en los pacientes que estaban recibiendo trastuzumab simultáneamente con antraciclinas/ciclofosfamida (27%), y fue significativamente mayor que con antraciclinas/ciclofosfamida sola (7% - 10%). En un ensayo posterior con monitorización prospectiva de la función cardíaca, la incidencia de ICC sintomática fue de 2,2% en los pacientes que estaban recibiendo trastuzumab y docetaxel, comparado con 0% en los pacientes que recibían solo docetaxel. La mayoría de los pacientes (79%) que desarrollaron disfunción cardíaca en estos ensayos experimentaron una mejoría después de recibir el estándar de tratamiento para la ICC.

Reacciones a la perfusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad

Cuando hay metástasis se estima que aproximadamente el 40% de los pacientes tratados con trastuzumab presentarán alguna reacción relacionada con la perfusión. Sin embargo, la mayoría de estas reacciones son de intensidad leve a moderada (sistema de graduación NCI-CTC) y tienden a ocurrir al inicio del tratamiento, es decir en la primera, segunda o tercera perfusión, reduciéndose su frecuencia en las perfusiones posteriores. Estas reacciones incluyen escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, dificultad respiratoria, rash, náuseas, vómitos y cefalea. La tasa de reacciones relacionadas a la perfusión de todos los niveles varía entre los ensayos dependiendo de la indicación, metodología de la recogida de datos, y si trastuzumab fue administrado simultáneamente con quimioterapia o como monoterapia.

Las reacciones anafilácticas graves que requieren intervención inmediata adicional, pueden ocurrir durante la primera o segunda perfusión de trastuzumab y han sido asociadas con un desenlace de muerte.

Se han observado reacciones anafilactoides en casos aislados.

Hematotoxicidad
Muy frecuentemente ocurre neutropenia febril, leucopenia, anemia, trombocitopenia y neutropenia. La frecuencia de aparición de la hipoprotrombinemia es no conocida. El riesgo de neutropenia puede verse ligeramente incrementado cuando trastuzumab se administra con docetaxel seguido de un tratamiento con antraciclina.

Reacciones pulmonares
Se producen reacciones adversas pulmonares graves con el uso de trastuzumab y se han asociado a un desenlace mortal. Entre estas se incluyen, pero no se limitan: infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria.

Inmunogenicidad
En el marco del tratamiento neoadyuvante-adyuvante del CMP, el 8,1% (24/296) de los pacientes tratados con trastuzumab intravenoso desarrollaron anticuerpos frente a trastuzumab (independientemente de la presencia de anticuerpos antes de iniciar el tratamiento). Se detectaron anticuerpos anti-trastuzumab neutralizantes en muestras posteriores a las iniciales en 2 de 24 pacientes tratados con trastuzumab intravenoso.

No se conoce la relevancia clínica de estos anticuerpos. Sin embargo, la farmacocinética, la eficacia (determinada por la respuesta patológica completa [RpC]) y la seguridad determinada por la aparición de reacciones relacionadas con la administración (RRAs) de trastuzumab intravenoso, no parecieron verse afectadas negativamente por estos anticuerpos.

No hay datos disponibles de inmunogenicidad para trastuzumab en cáncer gástrico.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Posología y modo de administración:

Es obligatorio realizar el test para estudiar el HER2 antes de iniciar la terapia. El tratamiento con HERZUMA® únicamente debe iniciarse por un especialista con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica, y únicamente debe ser administrado por un profesional sanitario.

Para evitar errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento que se está preparando y administrando es HERZUMA® (trastuzumab) y no Kadcyla (trastuzumab emtansina).

Posología

Cáncer de mama metastásico

Pauta cada 3 semanas

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

Pauta semanal

La dosis de inicio recomendada de HERZUMA® es de 4 mg/kg de peso. La dosis semanal de mantenimiento recomendada de HERZUMA® es de 2 mg/kg de peso, comenzando una semana después de la dosis de inicio.

Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel

En los estudios pivotales (H0648 g, M77001), el paclitaxel o el docetaxel fueron administrados el día siguiente tras la dosis de inicio de trastuzumab (para información acerca de las dosis, ver la Ficha Técnica del Producto de paclitaxel o docetaxel) e inmediatamente tras las dosis siguientes de trastuzumab si la dosis precedente de trastuzumab fue bien tolerada.

Administración en combinación con un inhibidor de la aromatasa

En el estudio pivotal (BO16216) se administró trastuzumab junto con anastrozol desde el día 1. No hubo restricciones acerca de cómo administrar en el tiempo trastuzumab y anastrozol.

Cáncer de mama precoz

Pauta semanal y cada 3 semanas

En la pauta cada tres semanas la dosis de inicio recomendada de HERZUMA® es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada de HERZUMA® es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

En la pauta semanal se debe administrar una dosis inicial de 4 mg/kg seguida de 2 mg/kg cada semana, de forma concomitante con paclitaxel tras quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida.

Para tratamiento de combinación con quimioterapia.

Cáncer gástrico metastásico

Pauta cada 3 semanas

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

Cáncer de mama y cáncer gástrico

Duración del tratamiento

Los pacientes con CMM o CGM deben ser tratados con HERZUMA® hasta progresión de la enfermedad. Los pacientes con CMP deben ser tratados con HERZUMA® durante 1 año o

hasta recaída de la enfermedad, lo que ocurra primero; no se recomienda prolongar el tratamiento en CMP más de un año.

Reducción de dosis
Durante los ensayos clínicos no se efectuó ninguna reducción de dosis de HERZUMA®. Los pacientes pueden continuar la terapia durante los periodos reversibles de mielosupresión inducida por quimioterápicos, pero deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles complicaciones debidas a la neutropenia durante estos periodos. Consulte la Ficha Técnica de paclitaxel, docetaxel o inhibidor de la aromatasa para información sobre cómo reducir o retrasar las administraciones de estos medicamentos.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) desciende ≥ 10 puntos respecto al valor inicial Y hasta por debajo del 50%, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más, o si se ha desarrollado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática se debe considerar seriamente interrumpir el tratamiento con HERZUMA®, a menos que los beneficios para un paciente concreto sean considerados mayores que los riesgos. Tales pacientes deben ser derivados para su evaluación y seguimiento por un cardiólogo.

Dosis omitidas
Si al paciente no se le ha administrado alguna de las dosis de HERZUMA® y ha transcurrido una semana o menos, debe administrársele tan pronto como sea posible la dosis habitual de mantenimiento (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 6 mg/kg). El paciente al que no se le ha administrado la dosis no debe esperar al siguiente ciclo. Las dosis de mantenimiento posteriores se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con la pauta semanal o con la pauta cada tres semanas, respectivamente.

Si al paciente no se le ha administrado alguna de las dosis de HERZUMA® y ha transcurrido más de una semana, debe volver a administrársele la dosis inicial durante aproximadamente 90 minutos (régimen semanal: 4 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 8 mg/kg) tan pronto como sea posible. Las dosis de mantenimiento posteriores de HERZUMA® (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 6 mg/kg respectivamente) se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con la pauta semanal o con la pauta cada tres semanas, respectivamente.

Poblaciones especiales
No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en pacientes de edad avanzada ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En un análisis farmacocinético de la población, la edad y la insuficiencia renal no afectaban la biodisponibilidad de trastuzumab.

Población pediátrica
El uso de HERZUMA® en la población pediátrica no es relevante.

Forma de administración

La dosis de inicio de HERZUMA® se debe administrar como perfusión intravenosa durante 90 minutos. No se debe administrar como pulso o bolo intravenoso. La perfusión intravenosa de HERZUMA® debe ser administrada por un profesional sanitario entrenado en el manejo de anafilaxis y con un dispositivo de emergencia disponible. Se debe observar a los pacientes durante al menos seis horas desde el comienzo de la primera perfusión y durante dos horas desde el comienzo de las siguientes perfusiones, para detectar síntomas tales como fiebre y escalofríos u otros síntomas relacionados con la perfusión. La interrupción o la disminución del ritmo de la perfusión pueden ayudar a controlar estos síntomas. Puede reanudarse la perfusión cuando los síntomas disminuyan.

Si la dosis de inicio es bien tolerada, las dosis siguientes pueden administrarse en perfusión de 30 minutos.

Para consultar las instrucciones de reconstitución de la formulación de HERZUMA® intravenoso antes de la administración.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se han realizado estudios formales de interacciones de medicamentos. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre HERZUMA® y los medicamentos concomitantes usados en los ensayos clínicos.

Efecto de trastuzumab en la farmacocinética de otros fármacos antineoplásicos

Los datos de farmacocinética de los ensayos BO15935 y M77004 en mujeres con CMM HER2-positivo sugirieron que la exposición a paclitaxel y doxorubicina (y sus principales metabolitos 6-α hidroxil-paclitaxel, OH-P, y doxorubicinol, DOL) no se alteraban por la presencia de trastuzumab (dosis de inicio de 8 mg/kg o 4 mg/kg por vía intravenosa seguidos de 6 mg/kg cada 3 semanas o 2 mg/kg por vía intravenosa cada semana, respectivamente). Sin embargo, trastuzumab podría aumentar la exposición total de un metabolito de la doxorubicina, (7-deoxi-13 dihidro-doxorubicinona, D7D). La bioactividad de D7D y el impacto clínico del aumento de este metabolito no estaba claro.

Los datos del ensayo con un grupo único JP16003 de trastuzumab (dosis de inicio de 4 mg/kg por vía intravenosa y 2 mg/kg por vía intravenosa cada semana) y docetaxel (60 mg/m² por vía intravenosa) en mujeres japonesas con CMM HER2-positivo, sugirieron que la administración concomitante de trastuzumab no afectaba a la farmacocinética de la dosis única de docetaxel. El estudio JP19959 era un subestudio del BO18255 (ToGA) realizado en mujeres y hombres japoneses con cáncer gástrico avanzado para estudiar la farmacocinética de capecitabina y cisplatino cuando se administran con o sin trastuzumab. Los resultados de este subestudio sugirieron que la exposición a los metabolitos bioactivos de capecitabina (por ej., 5-FU) no estaba afectada por la administración concomitante de cisplatino, ni por la administración concomitante de cisplatino más trastuzumab. Sin embargo, la capecitabina por sí misma mostró concentraciones más altas y una semivida mayor cuando se combinaba con trastuzumab. Los

datos también sugirieron que la farmacocinética de cisplatino no estaba afectada por el uso concomitante de capecitabina ni por el uso concomitante de capecitabina más trastuzumab.

Los datos farmacocinéticos del ensayo H4613g/GO01305 en pacientes con cáncer HER2-positivo metastásico o localmente avanzado inoperable sugirieron que trastuzumab no tuvo impacto en la farmacocinética de carboplatino.

Efecto de los fármacos antineoplásicos en la farmacocinética de trastuzumab
En la comparación de las concentraciones séricas simuladas de trastuzumab después de trastuzumab en monoterapia (inicio con 4 mg/kg por vía intravenosa y 2 mg/kg por vía intravenosa cada semana) y las concentraciones séricas observadas en mujeres japonesas con CMM HER2-positivo (ensayo JP16003), no se encontró evidencia de un efecto farmacocinético de la administración concomitante de docetaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

La comparación de los resultados farmacocinéticos en mujeres con CMM HER2-positivo de dos ensayos Fase II (BO15935 y M77004) y un ensayo Fase III (H0648g) en los cuales las pacientes fueron tratadas concomitantemente con trastuzumab y paclitaxel y de dos ensayos Fase II en los cuales trastuzumab se administró en monoterapia (W016229 y MO16982), indica que las concentraciones séricas mínimas de trastuzumab individuales y la media variaron dentro y entre los ensayos, pero no hubo ningún efecto claro de la administración concomitante de paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab. La comparación de los datos farmacocinéticos de trastuzumab del ensayo M77004 en el que mujeres con CMM HER2-positivo fueron tratadas de forma concomitante con trastuzumab, paclitaxel y doxorubicina con los datos farmacocinéticos de trastuzumab de los estudios donde trastuzumab se administró en monoterapia (H0649g) o en combinación con antraciclina más ciclofosmamida o paclitaxel (ensayo H0648g), sugirieron que doxorubicina y paclitaxel no tienen efecto en la farmacocinética de trastuzumab.

Los datos farmacocinéticos del ensayo H4613g/GO01305 sugirieron que carboplatino no tuvo impacto en la farmacocinética de trastuzumab.
La administración concomitante de anastrozol no pareció que influyera en la farmacocinética de trastuzumab.

Uso en embarazo y lactancia:

Mujeres en edad fértil
Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con HERZUMA® y durante 7 meses después de finalizar el tratamiento.

Embarazo
Se han llevado a cabo estudios de reproducción en macacos cangrejeros (*cynomolgus*) a dosis hasta 25 veces la dosis semanal de mantenimiento en humanos de 2 mg/kg de la formulación intravenosa de trastuzumab sin que se haya revelado evidencia alguna de alteración de la fertilidad o daño al feto. Se ha observado transferencia placentaria de trastuzumab durante la

fase temprana de gestación (días 20-50 de gestación) y tardía (días 120-150 de gestación). No se conoce si trastuzumab puede afectar la capacidad reproductiva. Dado que los estudios de reproducción animal no son siempre predictivos de la respuesta en humanos, se debe evitar trastuzumab durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto.

En el periodo poscomercialización se han notificado casos de, retraso del crecimiento renal y/o insuficiencia renal en el feto asociado con oligohidramnios, algunos asociados con hipoplasia pulmonar fetal, en mujeres embarazadas en tratamiento con trastuzumab. Si se produjera un embarazo, se debe advertir a la paciente, acerca de la posibilidad de daño fetal. Si se trata a una mujer embarazada con HERZUMA®, o si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento con HERZUMA® o durante los 7 meses posteriores a la última dosis de HERZUMA®, es deseable realizar un seguimiento estrecho por un equipo multidisciplinario.

Lactancia

Un estudio llevado a cabo en macacos Cynomolgus lactantes a dosis 25 veces la dosis de mantenimiento semanal en humanos de 2 mg/kg de la formulación intravenosa de trastuzumab demostró que trastuzumab se excreta en la leche. La presencia de trastuzumab en el suero de monos lactantes no se ha asociado con ninguna reacción adversa en su crecimiento o desarrollo desde el nacimiento al mes de edad. Se desconoce si trastuzumab se secreta en la leche humana. Dado que la IgG humana se secreta en la leche humana, y el potencial de daño para el niño es desconocido, se debe evitar la lactancia durante la terapia y hasta los 7 meses tras finalizar dicha terapia.

Fertilidad

No hay datos disponibles de la fertilidad.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

La influencia de HERZUMA® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, los pacientes que presenten síntomas relacionados con la perfusión deben ser avisados para que no conduzcan o manejen maquinaria hasta que los síntomas remitan.

Sobredosis:

No hay experiencia de sobredosis en ensayos clínicos con humanos. En los ensayos clínicos no se han administrado dosis superiores a 10 mg/kg de HERZUMA® solo. En un ensayo clínico en pacientes con cáncer gástrico metastásico, se ha estudiado una dosis de mantenimiento de 10 mg/kg cada tres semanas tras una dosis de carga de 8mg/kg. Hasta este límite, las dosis fueron bien toleradas.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01XC03
Grupo farmacoterapéutico: L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L01: Agentes antineoplásicos, L01X: Otros agentes antineoplásicos, L01XC: Anticuerpos monoclonales.

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). La sobreexpresión de HER2 se observa en el 20%-30% de los cánceres de mama primarios. Estudios de las tasas de positividad de HER2 en cáncer gástrico (CG) cuando se utiliza tinción inmunohistoquímica (IHQ) e hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) o hibridación *in situ* por colorimetría (CISH) han mostrado que existe una gran variación en la tasa de positividad de HER2, que oscila entre un 6,8% y un 34,0% para IHQ y entre un 7,1% y un 42,6% para FISH. Los ensayos indican que los pacientes con cáncer de mama, cuyos tumores sobreexpresan HER2 tienen una supervivencia libre de enfermedad más corta si se compara con los pacientes cuyos tumores no sobreexpresan HER2. El dominio extracelular del receptor (ECD, p105) puede liberarse en el torrente sanguíneo y ser medido en muestras de suero.

Mecanismo de acción

Trastuzumab se une con una alta afinidad y especificidad al subdominio IV, una región yuxtamembrana del dominio extracelular de HER2. La unión del trastuzumab a HER2 inhibe la vía de señalización de HER2 independiente del ligando y previene la división proteolítica de su dominio extracelular, un mecanismo de activación de HER2. Como resultado trastuzumab ha demostrado, tanto en ensayos *in vitro* como en animales, que inhibe la proliferación de células humanas tumorales que sobreexpresan HER2. Además, trastuzumab es un potente mediador de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células (ADCC). Se ha demostrado *in vitro*, que la ADCC mediada por trastuzumab se ejerce preferentemente sobre células que sobreexpresan HER2 si se compara con células cancerosas que no sobreexpresan HER2.

Diagnóstico de la sobreexpresión de HER2 o de la amplificación del gen HER2

Diagnóstico de la sobreexpresión de HER2 o de la amplificación del gen HER2 en cáncer de mama

HERZUMA® debe ser empleado únicamente en pacientes cuyos tumores sobreexpresen la proteína HER2 o presenten amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado. La sobreexpresión de HER2 puede ser detectada empleando una evaluación basada en técnicas inmunohistoquímicas (IHC) de bloques tumorales fijados. La amplificación del gen HER2 puede ser detectada usando hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) o hibridación *in situ* por colorimetría (CISH) de bloques tumorales fijados Los pacientes se elegirán para ser tratados con HERZUMA® si muestran fuerte sobreexpresión de HER2, descrita como una calificación 3+ por IHC o como resultado positivo por FISH o CISH.

Para asegurar resultados exactos y reproducibles, el test debe ser realizado en un laboratorio especializado que pueda garantizar la validación de los procedimientos de valoración.
El sistema de valoración recomendado para evaluar los patrones de tinción por IHC es como se muestra en la Tabla 2:

Tabla 2: Sistema de puntuación recomendado para evaluar los patrones de tinción IHC en cáncer de mama

Puntuación	**Patrón de tinción**	**Evaluación de la sobreexpresión de HER2**
0	No se observa tinción o la tinción de membrana se observa en < 10% de las células tumorales.	Negativo
1+	Se observa una ligera/levemente perceptible tinción de membrana en > 10% de las células tumorales. Las células se tiñen solamente en una parte de la membrana.	Negativo
2+	Se detecta una tinción completa de la membrana débil a moderada en > 10% de las células tumorales.	Dudosa
3+	Se detecta una tinción completa de la membrana en > 10% de las células tumorales.	Positiva

En general, el resultado se considera positivo por FISH si la relación entre el número de copias del gen HER2 por célula tumoral es mayor o igual a 2 veces el número de copias del cromosoma 17 o bien que el número de copias del gen HER2 por célula tumoral sea mayor de 4 en el caso de que no se emplee el cromosoma 17 como control.

Por norma general, se considera un resultado positivo por CISH si existen más de 5 copias del gen HER2 por núcleo en más del 50% de las células tumorales.

Para instrucciones más completas sobre la realización de los ensayos y la interpretación de los resultados consulte la información incluida en los envases de ensayos FISH y CISH que hayan sido validados. Las recomendaciones oficiales sobre el ensayo de HER2 pueden ser también aplicadas.

En cualquier método que se emplee para la evaluación de la proteína HER2 o la expresión del gen, los análisis deben ser realizados únicamente en laboratorios que puedan asegurar el uso de métodos validados y adecuados al conocimiento científico actual. Estos métodos deben ser inequívocamente precisos y exactos para demostrar la sobreexpresión de HER2 y deben ser capaces de distinguir entre la sobreexpresión de HER2 moderada (o, lo que es lo mismo, 2+) y fuerte (3+).

Diagnóstico de la sobreexpresión de HER2 o de la amplificación del gen HER2 en cáncer gástrico
Sólo se deberá usar un método exacto y validado para determinar la sobreexpresión de HER2 o la amplificación del gen HER2. Se recomienda el test IHQ como primera opción y en el caso que también se requiera conocer el status de la amplificación del gen HER2, se debe usar cualquier técnica, hibridación *in situ* con plata (SISH) o FISH. Sin embargo, para poder evaluar en paralelo la histología y la morfología del tumor se recomienda utilizar la técnica SISH. Para asegurar los procedimientos de validación del test y la obtención de resultados exactos y reproducibles, el test debe realizarse en un laboratorio con personal entrenado para ello. Para instrucciones más completas sobre la realización de

los ensayos y la interpretación de los resultados, consulte la información incluida en los ensayos para determinar HER2.

En el ensayo ToGA (BO18255), los pacientes cuyos tumores fueron ICQ3+ o FISH positivos fueron definidos como HER2 positivos y por lo tanto fueron incluidos en el ensayo. Según los resultados de ensayos clínicos, los efectos beneficiosos se limitaron a los pacientes con el nivel más alto de la sobreexpresión de la proteína HER2, definida como una calificación 3 + por IHQ, ó 2+ por IHQ y como un resultado de FISH positivo.

En un estudio comparativo (estudio D008548) se observó un alto grado de concordancia (> 95%) entre las técnicas SISH y FISH, para la detección de la amplificación del gen HER2, en pacientes con cáncer gástrico.

La sobreexpresión de HER2 debe ser detectada empleando una evaluación basada en técnicas inmunohistoquímicas (IHQ) de bloques tumorales fijados y la amplificación del gen HER2 debe ser detectada usando hibridación *in situ* por fluorescencia usando SISH o FISH de bloques tumorales fijados.

El sistema de valoración recomendado para evaluar los patrones de tinción por IHC es como se muestra en la Tabla 3:

Tabla 3: Sistema de puntuación recomendado para evaluar los patrones de tinción IHC en cáncer gástrico

Puntuación	**Muestra quirúrgica - patrón de tinción**	**Muestra de biopsia - patrón de tinción**	**Evaluación de la sobreexpresión de HER2**
0	No reactividad o reactividad membranosa en < 10% de las células tumorales	No reactividad o reactividad membranosa en ninguna célula tumoral	Negativo
1+	Reactividad membranosa débil o apenas perceptible en ≥ 10% de las células tumorales; las células son reactivas solamente en una parte de su membrana	Agregado de células tumorales con una reactividad membranosa débil o apenas perceptible con independencia del porcentaje de células tumorales teñidas	Negativo

Puntuación	Muestra quirúrgica - patrón de tinción	Muestra de biopsia - patrón de tinción	Evaluación de la sobreexpresión de HER2
2+	Reactividad membranosa completa de débil a moderada, basolateral o lateral en ≥ 10% de las células tumorales	Agregado de células tumorales con una reactividad membranosa completa de débil a moderada, basolateral o lateral con independencia del porcentaje de células tumorales teñidas	Dudosa
3+	Reactividad membranosa completa intensa, basolateral o lateral en ≥ 10% de las células tumorales	Agregado de células tumorales con una reactividad membranosa completa intensa, basolateral o lateral con independencia del porcentaje de células tumorales teñidas	Positivo

En general, el resultado se considera positivo por SISH o FISH si la relación del número de copias del gen HER2 por célula tumoral es mayor o igual a 2 veces el número de copias del cromosoma 17.

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer de mama metastásico

Trastuzumab se ha empleado en monoterapia en ensayos clínicos con pacientes con CMM cuyos tumores sobreexpresaban HER2 y que hubieran recaído a uno o más regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica (trastuzumab solo).

Se ha utilizado también trastuzumab en combinación con paclitaxel o docetaxel para el tratamiento de pacientes que no habían recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica. Los pacientes que habían recibido quimioterapia adyuvante previa con antraciclinas fueron tratados con paclitaxel (175 mg/m^2 perfundido en 3 horas) con o sin trastuzumab. En el estudio pivotal de docetaxel (100 mg/m^2 perfundido en 1 hora) con o sin trastuzumab, el 60% de los pacientes habían recibido quimioterapia adyuvante previa con antraciclinas. Los pacientes fueron tratados con trastuzumab hasta progresión de la enfermedad.

No ha sido estudiada la eficacia de trastuzumab en combinación con paclitaxel en pacientes que no han recibido tratamiento adyuvante previo con antraciclinas. Sin embargo, el tratamiento con trastuzumab más docetaxel fue eficaz en los pacientes, independientemente de que hubieran recibido o no terapia adyuvante previa con antraciclinas.

La técnica para evaluar la sobreexpresión del HER2 empleada para determinar la elegibilidad de los

pacientes en los ensayos clínicos pivotales de monoterapia con trastuzumab y de trastuzumab más paclitaxel fue por tinción inmunohistoquímica para HER2 de material fijado de tumores de mama empleando los anticuerpos monoclonales murinos CB11 y 4D5. Los tejidos se fijaron en formalina o fijador de Bouin. Este ensayo clínico investigacional llevado a cabo en un laboratorio central empleaba una escala de 0 a 3+. Los pacientes clasificados con tinción 2+ o 3+ fueron incluidos mientras que aquellos con 0 o 1+ fueron excluidos. Más del 70% de los pacientes incluidos tenían sobreexpresión 3+. Los datos sugieren que los efectos beneficiosos fueron superiores entre los pacientes con mayores niveles de sobreexpresión de HER2 (3+).

La principal técnica utilizada para determinar la positividad de HER2 en los estudios pivotales con docetaxel, con o sin trastuzumab, fue la inmunohistoquímica. Una minoría de los pacientes fueron evaluados mediante hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH). En este estudio, el 87% de los pacientes incluidos eran IHC3+ y el 95% de los pacientes era IHC3+ y/o FISH-positivo.

Dosificación semanal para cáncer de mama metastásico
Los resultados de eficacia provenientes de los estudios en monoterapia y en combinación se resumen en la Tabla 4:

Tabla 4: Resultados de eficacia de los ensayos de tratamiento de monoterapia y de combinación

Parámetro	**Monoterapia**	**Tratamiento de combinación**			
	Trastuzumab[1] **N = 172**	**Trastuzumab más paclitaxel[2]** **N = 68**	**Paclitaxel[2]** **N = 77**	**Trastuzumab más docetaxel[3]** **N = 92**	**Docetaxel[3]** **N = 94**
Tasa de respuesta (95%CI)	18% (13 - 25)	49% (36 - 61)	17% (9 - 27)	61% (50 - 71)	34% (25 - 45)
Duración de la respuesta (Mediana, meses) (95%CI)	9,1 (5,6 - 10,3)	8,3 (7,3 - 8,8)	4,6 (3,7 - 7,4)	11,7 (9,3 - 15,0)	5,7 (4,6 - 7,6)
TTP (Mediana, meses) (95%CI)	3,2 (2,6 - 3,5)	7,1 (6,2 - 12,0)	3,0 (2,0 - 4,4)	11,7 (9,2 - 13,5)	6,1 (5,4 - 7,2)
Supervivencia (Mediana, meses) (95%CI)	16,4 (12,3 - ne)	24,8 (18,6 - 33,7)	17,9 (11,2 - 23, 8)	31,2 (27,3 - 40,8)	22,74 (19,1 - 30, 8)

TTP = time to progression (tiempo hasta progresión); “ne” indica que no pudo ser estimado o que no se

ha alcanzado aún.

1. Estudio H0649g: subgrupo de pacientes IHC3+
2. Estudio H0648g: subgrupo de pacientes IHC3+
3. Estudio M77001: grupo completo de análisis (por intención de tratamiento) resultados a 24 meses

Tratamiento de combinación con trastuzumab y anastrozol

Trastuzumab ha sido estudiado en combinación con anastrozol como tratamiento de primera línea en pacientes posmenopaúsicas con CMM, que sobreexpresan HER2 y con receptor hormonal positivo (es decir, para el receptor de estrógenos [ER] y/o el receptor de progesterona [PR]). La supervivencia libre de progresión fue del doble en el grupo de trastuzumab y anastrozol comparado con el grupo de anastrozol (4,8 meses frente a 2,4 meses). En el resto de los parámetros las mejorías observadas para la combinación fueron en la respuesta global (16,5% frente a 6,7%); tasa de beneficio clínico (42,7% frente a 27,9%) y en tiempo hasta progresión (4,8 meses frente a 2,4 meses). No se ha registrado ninguna diferencia en el tiempo hasta respuesta y en la duración de ésta, entre ambos grupos. La mediana de supervivencia global aumentó en 4,6 meses para los pacientes que recibían la combinación. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa, sin embargo más de la mitad de los pacientes que pertenecían al grupo que sólo recibía anastrozol pasaron a recibir el tratamiento que contenía trastuzumab tras la progresión de la enfermedad.

Dosificación cada tres semanas para cáncer de mama metastásico

Los resultados de eficacia procedentes de los estudios en monoterapia (no comparativos) y en combinación se resumen en la Tabla 5:

Tabla 5: Resultados de eficacia de los ensayos no comparativos de tratamiento de monoterapia y de combinación

Parámetros	**Monoterapia**		**Tratamiento de combinación**	
	Trastuzumab[1] **N = 105**	**Trastuzumab[2]** **N = 72**	**Trastuzumab mas paclitaxel[3]** **N = 32**	**Trastuzumab mas docetaxel[4]** **N = 110**
Tasa de respuesta (95%CI)	24% (15 - 35)	27% (14 - 43)	59% (41 - 76)	73% (63 - 81)
Mediana de la duración de la respuesta (meses) (rango)	10,1 (2,8 - 35,6)	7,9 (2,1 - 18,8)	10,5 (1,8 - 21)	13,4 (2,1 - 55,1)
Mediana TTP (meses) (95%CI)	3,4 (2,8 - 4,1)	7,7 (4,2 - 8,3)	12,2 (6,2 - ne)	13,6 (11 - 16)

Parámetros	Monoterapia		Tratamiento de combinación	
Mediana supervivencia (meses) (95%CI)	ne	Ne	ne	47,3 (32 - ne)

TTP = time to progression (tiempo hasta progresión); “ne” indica que no pudo ser estimado o que no se ha alcanzado aún.

1. Estudio WO16229 dosis de inicio 8 mg/kg seguida de 6 mg/kg pauta cada 3 semanas
2. Estudio MO16982 dosis de inicio 6 mg/kg semanal x 3; seguida de 6 mg/kg pauta cada 3 semanas
3. Estudio BO15935
4. Estudio MO16419

Localizaciones de progresión

La frecuencia de la progresión en el hígado se redujo significativamente en pacientes tratados con la combinación de trastuzumab y paclitaxel en comparación con paclitaxel sólo (21,8% frente 45,7%; p = 0,004). Más pacientes tratados con trastuzumab y paclitaxel progresaron más en el sistema nervioso central que los tratados con paclitaxel solo (12,6% frente 6,5%; p = 0,377).

Cáncer de mama precoz (tratamiento adyuvante)

El cáncer de mama precoz se define como carcinoma invasivo, primario, no metastásico de mama. Para el tratamiento adyuvante, trastuzumab se ha investigado en 4 grandes estudios multicéntricos, aleatorizados.

-El ensayo BO16348 fue diseñado para comparar un año y dos años de tratamiento de trastuzumab cada tres semanas ver su observación, en pacientes con CMP con HER2 positivo después de cirugía, quimioterapia establecida y radioterapia (si procede). Además, se realizó una comparación entre el tratamiento con trastuzumab de un año frente al tratamiento con trastuzumab de dos años. Los pacientes a los que se les asignó tratamiento con trastuzumab se les administró una dosis de inicio de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg cada tres semanas bien durante uno o dos años.

-Los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831, que comprenden un análisis conjunto, fueron diseñados para investigar la utilidad clínica de la combinación del tratamiento de trastuzumab con paclitaxel después de la quimioterapia AC. Además, en el estudio NCCTG N9831 también se investigó la adición secuencial de trastuzumab a quimioterapia AC→P en pacientes con CMP HER2 positivo después de cirugía.

-El estudio BCIRG 006 fue diseñado para investigar la combinación del tratamiento de trastuzumab con docetaxel tanto después de la quimioterapia AC o bien en combinación con docetaxel y carboplatino en pacientes con CMP HER2 positivo después de cirugía.

En el estudio HERA (cáncer de mama precoz) se limitó a adenocarcinoma de mama invasivo, primario,

operable, con ganglios axilares positivos o ganglios axilares negativos, si los tumores son de al menos 1 cm de diámetro.

En el análisis conjunto de los estudios NSABP-B31 y NCCTG N9831, el CMP se limitó a mujeres con cáncer de mama operable de alto riesgo, definido como HER2 positivo y ganglio linfático axilar positivo o HER2 positivo y ganglio linfático axilar negativo con características de alto riesgo (tamaño del tumor > 1 cm y RE negativo o tamaño del tumor > 2 cm, independientemente del estado hormonal).

En el estudio BCIRG 006, HER2 positivo, el CMP se limitó a pacientes con ganglio linfático positivo o a pacientes con ganglio negativo de alto riesgo (se define como ganglio linfático envolvente negativo (pN0), y al menos 1 de los siguientes factores: tamaño de tumor mayor de 2 cm, receptor negativo de estrógeno y progesterona, grado histológico y/o nuclear 2-3, o edad < 35 años).

Los resultados de eficacia del ensayo BO16348 tras una mediana de seguimiento de 12 meses* y 8 años** están resumidos en la Tabla 6:

Tabla 6: Resultados de eficacia del ensayo BO16348

	Mediana de seguimiento 12 meses*		Mediana de seguimiento 8 años**	
Parámetro	Observación N = 1.693	Trastuzumab 1 Año N = 1.693	Observación N = 1.697***	Trastuzumab 1 Año N = 1.702***
Supervivencia libre de enfermedad - Nº pacientes con evento - Nº pacientes sin evento Valor de p frente observación Tasa de riesgo frente observación	219 (12,9%) 1.474 (87,1%) < 0,0001 0,54	127 (7,5%) 1.566 (92,5%)	570 (33,6%) 1.127 (66,4%) < 0,0001 0,76	471 (27,7%) 1.231 (72,3%)
Supervivencia libre de recaída - Nº pacientes con evento - Nº pacientes sin evento Valor de p frente observación Tasa de riesgo frente observación	208 (12,3%) 1.485 (87,7%) < 0,0001 0,51	113 (6,7%) 1.580 (93,3%)	506 (29,8%) 1.191 (70,2%) < 0,0001 0,73	399 (23,4%) 1.303 (76,6%)
Supervivencia libre de enfermedad a distancia - Nº pacientes con evento	184 (10,9%) 1.508 (89,1%)	99 (5,8%) 1.594 (94,6%)	488 (28,8%) 1.209 (71,2%)	399 (23,4%) 1.303 (76,6%)

- Nº pacientes sin evento Valor de p frente observación Tasa de riesgo frente observación	< 0,0001 0,50		< 0,0001 0,76	
Supervivencia global (muerte) - Nº pacientes con evento - Nº pacientes sin evento Valor de p frente observación Tasa de riesgo frente observación	40 (2,4%) 1.653 (97,6%) 0,24 0,75	31 (1,8%) 1.662 (98,2%)	350 (20,6%) 1.347 (79,4%) 0,0005 0,76	278 (16,3%) 1.424 (83,7%)

*La variable coprimaria de SLE de 1 año frente observación cumplió el límite estadístico predefinido
**El análisis final (incluyendo el cruce de tratamiento del 52% de los pacientes del grupo de observación al de trastuzumab)
***Existe una discrepancia en el tamaño de la muestra global debido a un pequeño número de pacientes que fueron aleatorizados después de la fecha de corte para el análisis de la mediana de seguimiento a 12 meses

Los resultados de eficacia del análisis intermedio de eficacia cruzaron el límite estadístico preespecificado para la comparación de 1 año de trastuzumab frente observación. Después de una mediana de seguimiento de 12 meses, la tasa de riesgo para la supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue de 0,54% (IC 95% 0,44 - 0,67) expresado en beneficio absoluto, en términos de supervivencia libre de enfermedad a 2 años, es de 7,6 puntos porcentuales (85,8% frente 78,2%) a favor del grupo de trastuzumab.

El análisis final se realizó después de una mediana de seguimiento de 8 años, y mostró que 1 año de tratamiento con trastuzumab está asociado con una reducción del riesgo del 24% comparada con observación solo (Tasa de riesgo = 0,76, IC 95% 0,67 - 0,86). Esto se traduce en un beneficio absoluto en términos de una tasa de supervivencia libre de enfermedad a 8 años de 6,4 puntos porcentuales a favor de 1 año de tratamiento con trastuzumab.

En este análisis final, la prolongación del tratamiento con trastuzumab a una duración de dos años no mostró beneficio adicional sobre el tratamiento a 1 año [HR de SLE en la población por intención de tratar (ITT) de 2 años frente a 1 año = 0,99 (IC 95%: 0,87 - 1,13), valor de p = 0,90 y tasa de riesgo de SG = 0,98 (0,83 - 1,15); valor de p = 0,78]. La tasa de disfunción cardíaca asintomática se incrementó en el grupo de 2 años de tratamiento (8,1% frente a 4,6% en el grupo de 1 año de tratamiento). Más pacientes experimentaron al menos un acontecimiento adverso de grado 3 o 4 en el grupo de 2 años de tratamiento (20,4%) comparado con el grupo de 1 año de tratamiento (16,3%).

En los estudios NSAPB B-31 y NCCTG N9831, trastuzumab fue administrado en combinación con paclitaxel, después de quimioterapia AC.

Doxorubicina y ciclofosfamida fueron administraros concomitantemente de la siguiente forma:

-doxorubicina por bolo intravenoso, en 60 mg/m^2 administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos.

-ciclofosfamida intravenoso en 600 mg/m^2 administrado en 30 minutos, cada tres semanas durante 4 ciclos.

Paclitaxel en combinación con trastuzumab, se administró de la siguiente manera:

-paclitaxel intravenoso - 80 mg/m^2 como perfusión intravenosa continua, administrada cada semana durante 12 semanas.
o
-paclitaxel intravenoso - 175 mg/m^2 como perfusión intravenosa continua, administrada cada tres semanas durante 4 ciclos (día 1 de cada ciclo).

Los resultados de eficacia del análisis conjunto de los ensayos NSABP B-31 y NCCTG N9831 en el momento del análisis definitivo de SLE* están resumidos en la Tabla 7. La mediana de duración del seguimiento fue de 1,8 años para los pacientes en el grupo AC → P y 2,0 años para pacientes en el grupo AC → PH.

Tabla 7: Resumen de los resultados de eficacia del análisis conjunto de los ensayos NSABP B-31 y NCCTG 9831 en el momento del análisis definitivo de SLE*

Parámetros	AC→P (n = 1.679)	AC→PH (n = 1.672)	Tasa de riesgo frente AC→P (95% IC) valor-p
Supervivencia libre de enfermedad No. pacientes con evento (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001
Recaídas a distancia No. pacientes con evento	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) p < 0,0001
Muerte (casos SG): No. pacientes con evento (%)	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92) p = 0,014**

A: doxorubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; H: trastuzumab
* En la mediana de duración del seguimiento de 1,8 años para los pacientes en el grupo de AC→P y 2,0 años para los pacientes en el grupo AC→PH
** El valor de p para la SG no cruzó el límite estadístico preespecificado para la comparativa de AC→PH frente a AC→P

Para la variable primaria, SLE, la adición de trastuzumab a paclitaxel dio lugar a un descenso del 52% del riesgo de recaídas de la enfermedad. La tasa de riesgo se traduce en un beneficio absoluto, en términos de tasa de supervivencia libre de enfermedad a 3 años, de 11,8% (87,2% frente 75,4%) en el

grupo AC→PH (trastuzumab).

En el momento de la actualización de los datos de seguridad después de una mediana de 3,5 a 3,8 años de seguimiento, un análisis de la SLE reconfirma la magnitud del beneficio mostrado en el análisis definitivo de la SLE. A pesar del cruce a trastuzumab en el grupo control, la adición de trastuzumab a la quimioterapia con paclitaxel dio lugar a una disminución del 52% en el riesgo de recurrencia de la enfermedad. La adición de trastuzumab a la quimioterapia con paclitaxel también dio lugar a una disminución del 37% en el riesgo de muerte.

El análisis final planificado anticipadamente de SG del análisis conjunto de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831 se realizó cuando habían ocurrido 707 muertes (mediana de seguimiento de 8,3 años en el grupo AC→PH). El tratamiento con AC→PH resultó en una mejora estadísticamente significativa en SG comparada con AC→P (Tasa de riesgo estratificado = 0,64; 95% IC [0,55, 0,74]; valor de p log-rank < 0,0001). A los 8 años, se estimó una tasa de supervivencia de 86,9% en el grupo AC→PH y 79,4% en el grupo AC→P, con un beneficio absoluto de 7,4% (95% IC 4,9%, 10,0%).
Los resultados finales de SG del análisis conjunto de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831 se resumen en la Tabla 8 de abajo:

Tabla 8 Análisis final de la supervivencia global del análisis conjunto de los ensayos NSABP B-31 y NCCTG N9831

Parámetro	AC→P (N = 2.032)	AC→PH (N = 2.031)	valor de p frente a AC→P	Tasa de riesgo frente a AC→P (IC 95%)
Muerte (evento SG): Nº pacientes con evento (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

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

El análisis de SLE se realizó también en el análisis final de SG del análisis conjunto de los ensayos NSABP B-31 y NCCTG N9831. Los resultados del análisis de SLE actualizados (HR estratificado = 0,61; 95% IC [0,54, 0,69]) mostraron un beneficio de SLE similar comparado con el análisis de SLE primario definitivo, a pesar de que el 24,8% de los pacientes en el grupo AC→P pasaron a recibir trastuzumab. A los 8 años, se estimó una tasa de supervivencia libre de enfermedad del 77,2% (95% IC: 75,4, 79,1) en el grupo de AC→PH, con un beneficio absoluto del 11,8% comparado con el grupo AC→P.

En el estudio BCIRG 006, trastuzumab fue administrado tanto en combinación con docetaxel, después de la quimioterapia AC (AC→DH) como en combinación con docetaxel y carboplatino (DCarbH).

Docetaxel fue administrado de la siguiente forma:

-docetaxel intravenoso - 100 mg/m^2 como perfusión intravenosa durante 1 hora, administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos (día 2 del primer ciclo de docetaxel, a continuación, día 1 de cada ciclo posterior).
o
-docetaxel intravenoso - 75 mg/m^2 como perfusión intravenosa durante 1 hora, administrado cada tres semanas durante 6 ciclos (día 2 del ciclo 1, a continuación día 1 de cada ciclo posterior).

que fue seguido de:
-carboplatino –AUC = 6 mg/ml/min administrado como perfusión intravenosa durante 30-60 minutos repetido cada 3 semanas durante un total de seis ciclos.

Trastuzumab fue administrado semanalmente con quimioterapia y cada 3 semanas después durante un total de 52 semanas.

Los resultados de eficacia procedentes de BCIRG 006 están resumidos en las Tablas 9 y 10. La mediana de duración del seguimiento fue 2,9 años en el grupo de AC→D y 3,0 años mediana de duración en cada uno de los grupos AC→DH y DCarbH.

Tabla 9: Esquema de los análisis de eficacia de BCIRG 006 AC→D frente a AC→DH

Parámetros	AC→D (N = 1.073)	AC→DH (N = 1.074)	Tasa de riesgo frente AC→D (95% IC) valor-p
Supervivencia libre de enfermedad Nº pacientes con evento	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001
Recaídas a distancia Nº pacientes con evento	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p < 0,0001
Muerte (Evento supervivencia global) Nº pacientes con evento	80	49	0,58 (0,40, 0,83) p = 0,0024

AC→D = doxorubicina más ciclofosfamida, seguido de docetaxel; AC→DH = doxorubicina más ciclofosfamida, seguido de docetaxel más trastuzumab; CI = intervalo de confianza

Tabla 10: Esquema de los análisis de eficacia de BCIRG 006 AC→D frente DCarbH

Parámetros	AC→D (N = 1.073)	DCarbH (N = 1.074)	Tasa de riesgo frente AC→D (95% IC)[a] valor-p
Supervivencia libre de enfermedad Nº pacientes con evento	195	145	0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003
Recaídas a distancia Nº pacientes con evento	144	103	0,65 (0,50, 0,84) p = 0,0008
Muerte (evento SG) Nº pacientes con evento	80	56	0,66 (0,47, 0,93) p = 0,0182

AC→D = doxorubicina más ciclofosfamida, seguido de docetaxel; DCarbH = docetaxel, carboplatino y trastuzumab; CI = intervalo de confianza

En el estudio BCIRG 006, para el objetivo primario, SLE, la tasa de riesgo se traduce en un beneficio absoluto, en términos de tasa de supervivencia libre de enfermedad a 3 años, de 5,8% (86,7% frente 80,9%) en el grupo AC→DH (trastuzumab) y de 4,6% (85,5% frente 80,9%) en el grupo de DCarbH (trastuzumab) comparado con AC→D.

En el estudio BCIRG 006, 213/1075 pacientes en el grupo DCarbH (TCH), 221/1.074 pacientes en el grupo AC→DH (AC→TH) y 217/1073 en el grupo AC→D (AC→T) tuvieron un estatus en la escala de Karnofsky de ≤ 90 (bien 80 o 90). No se observó beneficio en la SLE en el subgrupo de pacientes (Tasa de riesgo = 1,16, IC 95% [0,73 - 1,83] para DCarbH (TCH) frente AC→D (AC→T); Tasa de riesgo = 0,97, IC 95% [0,60 - 1,55] para AC→DH (AC→TH) frente AC→D).

Además, se llevó a cabo un análisis exploratorio post-hoc de los datos del análisis conjunto (AC) de los ensayos NSABP B-31/NCCTG N9831* y BCIRG006 combinando los eventos de SLE y los acontecimientos cardíacos sintomáticos y se resume en la Tabla 11:

Tabla 11: Resultados del análisis exploratorio post-hoc del análisis conjunto de los ensayos clínicos NSABP B-31/NCCTG N9831* y BCIRG006 combinando eventos de SLE y acontecimientos cardíacos sintomáticos

Parámetros	AC→PH (frente AC→P) (NSABP B-31 y NCCTG N9831)*	AC→DH (frente AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (frente AC→D) (BCIRG 006)
Análisis primario de eficacia SLE Tasa de riesgo (IC 95%) Valor-p	0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003
Análisis de eficacia seguimiento a largo plazo** SLE Tasa de riesgo (IC 95%) Valor-p	0,61 (0,54, 0,69) p < 0,0001	0,72 (0,61, 0,85) p < 0,0001	0,77 (0,65, 0,90) p = 0,0011
Análisis exploratorio post-hoc con SLE y efectos sintomáticos cardíacos Seguimiento a largo plazo** Tasa de riesgo (IC 95%)	0,67 (0,60, 0,75)	0,77 (0,66, 0,90)	0,77 (0,66, 0,90)

A: doxorubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; D: docetaxel; Carb: carboplatino; H: trastuzumab IC = intervalo de confianza

* En el momento del análisis definitivo de SLE. La mediana de duración del seguimiento fue de 1,8 años en el grupo de AC→P y 2,0 años en el grupo AC→PH

** La mediana de duración del seguimiento a largo plazo para el análisis conjunto de los ensayos clínicos fue 8,3 años (rango: 0,1 a 12,1) para el brazo AC→PH y 7,9 años (rango: 0,0 a 12,2) para el brazo AC→P; La mediana de duración del seguimiento a largo plazo para el estudio BCIRG 006 fue 10,3 años tanto en el brazo AC→D (rango: 0,0 a 12,6) como en el brazo DCarbH (rango: 0,0 a 13,1), y fue 10,4 años (rango: 0,0 a 12,7) en el brazo AC→DH

Cáncer de mama precoz (tratamiento neoadyuvante-adyuvante)

Hasta el momento, no hay resultados disponibles que comparen la eficacia de trastuzumab administrado con quimioterapia en el tratamiento adyuvante con la eficacia obtenida en el tratamiento neo-adyuvante/adyuvante.

En el tratamiento neoadyuvante-adyuvante, en el ensayo MO16432, ensayo multicéntrico aleatorizado, que fue diseñado para investigar la eficacia clínica de la administración simultánea de trastuzumab con quimioterapia neoadyuvante, que incluye antraciclinas y taxanos, seguido de trastuzumab en adyuvancia, hasta una duración total de 1 año de tratamiento. En el estudio se reclutó a pacientes con un diagnóstico reciente de cáncer de mama localmente avanzado (estadio III) o CMP inflamatorio. Los

pacientes con tumores HER2 + se aleatorizaron para recibir quimioterapia neoadyuvante simultáneamente con trastuzumab neoadyuvante-adyuvante o quimioterapia neoadyuvante sola.

En el estudio MO16432, se administró trastuzumab (8 mg/kg de dosis de inicio, seguido de 6 mg/kg de mantenimiento cada 3 semanas) simultáneamente con 10 ciclos de quimioterapia neoadyuvante tal como sigue:

•Doxorubicina 60 mg/m^2 y paclitaxel 150 mg/m^2, administrado cada 3 semanas durante 3 ciclos, seguido de:

•Paclitaxel 175 mg/m^2 administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguido de:

•CMF el 1er y 8º día de cada 4 semanas durante 3 ciclos, el cual fue seguido después de cirugía de:

•ciclos adicionales de trastuzumab en adyuvancia (hasta completar 1 año de tratamiento)

Los resultados de eficacia del ensayo MO16432 se resumen en la Tabla 12. La duración mediana del seguimiento el grupo de trastuzumab fue 3,8 años.

Tabla 12: Resultados de eficacia del MO16432

Parámetro	Quimio + trastuzumab (n = 115)	Quimio solo (n = 116)	
Supervivencia libre de eventos			Tasa de riesgo (95% IC)
Nº pacientes con eventos	46	59	0,65 (0,44, 0,96) p = 0,0275
Total de respuesta patológica completa* (IC 95%)	40% (31,0, 49,6)	20,7% (13,7, 29,2)	P = 0,0014
Supervivencia global			Tasa de riesgo (95% IC)
Nº Pacientes con eventos	22	33	0,59 (0,35, 1,02) p = 0,0555

*definida como la ausencia de cualquier tipo de cáncer invasivo, tanto en mama como en ganglios axilares.

Se estimó un beneficio absoluto de 13 puntos porcentuales a favor del grupo de trastuzumab en términos de tasa de supervivencia libre de eventos a los tres años (65% frente 52%).

Cáncer gástrico metastásico

Trastuzumab se ha estudiado en el ensayo ToGA (BO18255) de Fase III, aleatorizado, abierto, en

combinación con quimioterapia frente a quimioterapia sola.

La quimioterapia se administró de la siguiente manera:

-capecitabina - 1000 mg/m^2 diarios, por vía oral dos veces al día durante 14 días, cada 3 semanas durante 6 ciclos (desde la noche del día 1 a la mañana del día 15 de cada ciclo).
o
-5-fluorouracilo intravenoso - 800 mg/m^2/día, en perfusión intravenosa continua durante 5 días, cada 3 semanas durante 6 ciclos (del día 1 al 5 día de cada ciclo).

Cualquiera de los tratamientos anteriores se administró junto con:

-cisplatino - 80 mg/m^2 cada 3 semanas durante 6 ciclos el primer día de cada ciclo.

Los resultados de eficacia del ensayo BO18255, se resumen en la Tabla 13:

Tabla 13: Resultados de eficacia del BO18225

Parámetros	**FP N = 290**	**FP + H N = 294**	**HR (95% IC)**	**Valor de p**
Mediana de supervivencia global (meses)	11,1	13,8	0,74 (0,60 - 0,91)	0,0046
Mediana de supervivencia libre de progresión, (meses)	5,5	6,7	0,71 (0,59 - 0,85)	0,0002
Mediana del tiempo hasta progresión de la enfermedad (meses)	5,6	7,1	0,70 (0,58 - 0,85)	0,0003
Tasa de respuesta global (%)	34,5%	47,3%	1,70[a] (1,22, 2,38)	0,0017
Mediana de duración de respuesta (meses)	4,8	6,9	0,54 (0,40 - 0,73)	< 0,0001

FP+H: Fluoropirimidina/cisplatino + trastuzumab
FP: Fluoropirimidina/cisplatino
a: Odds ratio

Los pacientes que fueron reclutados en el ensayo, que no habían sido tratados previamente para el adenocarcinoma de estómago o unión gastroesofágica HER2 positivo, localmente avanzado o recurrente y/o metastásico e inoperable, no eran susceptibles de tratamiento curativo. La variable principal de eficacia fue supervivencia global, definida como, el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de fallecimiento, por cualquier causa. En el momento del análisis, un total de 349 pacientes aleatorizados habían fallecido: 182 pacientes (62,8%) en el grupo control y 167 pacientes (56,8%) en el grupo de tratamiento. La mayoría de los fallecimientos fueron debidos a eventos relacionados con el cáncer subyacente.

Posteriores análisis por subgrupos, indican que el efecto positivo del tratamiento está limitado a aquellos tumores diana con mayores niveles de proteína HER2 (IHQ 2+/FIS+ o IHQ 3+). La mediana de supervivencia global para el grupo con alta expresión de HER2 fue de 11,8 meses frente a 16 meses, HR 0,65 (95% IC 0,51-0,83) y la mediana de Supervivencia Libre de Progresión fue 5,5 meses frente a 7,6 meses, HR 0,64 (95% IC 0,51-0,79) para FP frente a FP+H, respectivamente. Para la supervivencia global, el HR fue de 0,75 (95% IC 0,51-1,11) en el grupo de IHQ2+/FISH+ y de 0,58 (95% IC 0,41-0,81) en el grupo de IHQ3+/FISH+.

En un análisis exploratorio por subgrupos llevado a cabo en el ensayo ToGA (BO18255), no se observó un beneficio aparente en la supervivencia global, con la adición de trastuzumab en pacientes con ECOG PS 2 en el estado basal [HR 0,96 (IC 95% 0,51-1,79)], no medible [HR 1,78 (IC 95% 0,87-3,66)] y con enfermedad localmente avanzada [HR 1,20 (IC 95% 0,29-4,97)].

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

La farmacocinética de trastuzumab se evaluó en un análisis de un modelo farmacocinético poblacional utilizando un conjunto de datos de 1.582 sujetos, incluyendo pacientes con CMM, CMP, CGA HER2 positivo u otros tipos de tumor y voluntarios sanos, en 18 ensayos clínicos Fase I, II y III donde recibieron trastuzumab intravenoso. Un modelo bicompartimental con eliminación lineal paralela y no lineal desde el compartimento central describió el perfil de trastuzumab concentración-tiempo. Debido a la eliminación no lineal, el aclaramiento total aumentó con la disminución de la concentración. Por lo tanto, no se puede deducir un valor constante de la semivida de trastuzumab. El $t_{1/2}$ disminuye con la disminución de las concentraciones dentro de un intervalo de dosis (ver Tabla 16). Pacientes con CMM y CMP tuvieron parámetros farmacocinéticos (ej. aclaramiento [Cl], volumen del compartimento central [V_c]) y valores de exposición en el estado estacionario ($C_{mín,}$ $C_{máx}$ y AUC) similares a los obtenidos en la población predictora. El aclaramiento lineal fue de 0,136 l/día para CMM, 0,112 l/día para CMP y 0,176 l/día para CGA. Los valores de los parámetros de eliminación no lineal fueron 8,81 mg/día para la tasa de eliminación máxima ($V_{máx}$) y 8,92 µg/ml para la constante de Michaelis-Menten (K_m) para los pacientes con CMM, CMP y CGA. El volumen del compartimento central fue de 2,62 l para los pacientes con CMM y CMP y de 3,63 l para pacientes con CGA. En el modelo farmacocinético poblacional final, además del tipo de tumor primario, el peso corporal y la aspartato aminotransferasa y albúmina séricas fueron identificadas como covariables estadísticamente significativas que afectaban la exposición a trastuzumab. Sin embargo, la magnitud del efecto de estas covariables en la exposición a trastuzumab indica que no es probable que estas covariables tengan un efecto clínicamente significativo en las concentraciones de trastuzumab.

Los valores de exposición PK de la población predictora (mediana con percentiles 5º - 95º) y los valores de los parámetros PK a concentraciones clínicamente relevantes ($C_{máx}$ y $C_{mín}$) para los pacientes con CMM, CMP y CGA tratados con los regímenes posológicos semanal y cada 3 semanas autorizados se muestran a continuación en la Tabla 14 (Ciclo 1), Tabla 15 (estado estacionario) y Tabla 16 (parámetros PK).

Tabla 14 Valores de exposición PK del Ciclo 1 de la población predictora (mediana con percentiles 5º - 95º) para regímenes posológicos de trastuzumab intravenoso en pacientes con CMM, CMP y CGA

Régimen	Tipo de tumor primario	N	$C_{mín}$ (µg/ml)	$C_{máx}$ (µg/ml)	$AUC_{0\text{-}21\ días}$ (µg.día/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	CMM	805	28,7 (2,9 - 46,3)	182 (134 - 280)	1376 (728 - 1998)
	CMP	390	30,9 (18,7 - 45,5)	176 (127 - 227)	1390 (1039 - 1895)
	CGA	274	23,1 (6,1 - 50,3)	132 (84,2 - 225)	1109 (588 - 1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	CMM	805	37,4 (8.7 - 58.9)	76,5 (49,4 - 114)	1073 (597 - 1584)
	CMP	390	38,9 (25,3 - 58,8)	76,0 (54,7 - 104)	1074 (783 - 1502)

Tabla 15 Valores de exposición PK en el estado estacionario de la población predictora (con percentiles 5º - 95º) para regímenes posológicos de trastuzumab intravenoso en pacientes con CMM, CMP y CGA

Régimen	Tipo de tumor primario	N	$C_{min,ee}$ (µg/ml)	$C_{max,ee}$ (µg/ml)	$AUC_{ee,\ 0\text{-}21\ días}$ (µg.día/ml)	Tiempo para el estado estacionario (semana)***
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	CMM	805	44,2 (1,8 - 85,4)	179 (123 - 266)	1736 (618 - 2756)	12
	CMP	390	53.8 (28,7 - 85,8)	184 (134 - 247)	1927 (1332 - 2771)	15
	CGA	274	32.9 (6,1 - 88,9)	131 (72,5 - 251)	1338 (557 - 2875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	CMM	805	63,1 (11,7 - 107)	107 (54,2 - 164)	1710 (581 - 2715)	12
	CMP	390	72,6 (46 - 109)	115 (82,6 - 160)	1893 (1309 - 2734)	14

*$C_{min,ee}$ = C_{min} en el estado estacionario
**$C_{max,ee}$ =C_{max} en el estado estacionario
*** tiempo hasta el 90% del estado estacionario

Tabla 16 Valores de los parámetros PK en el estado estacionario de la población predictora para regímenes posológicos de trastuzumab intravenoso en pacientes con CMM, CMP y CGA

Régimen	Tipo de tumor primario	N	Rango de Cl total desde $C_{max,ee}$ hasta $C_{min,ee}$ (l/día)	Rango de t1/2 desde $C_{max,ee}$ hasta $C_{min,ee}$ (día)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	CMM	805	0,183 - 0,302	15,1 - 23,3
	CMP	390	0,158 - 0,253	17,5 - 26,6
	CGA	274	0,189 - 0,337	12,6 - 20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	CMM	805	0,213 - 0,259	17,2 - 20,4
	CMP	390	0,184 - 0,221	19,7 - 23,2

Lavado de trastuzumab

El periodo de lavado de trastuzumab se valoró tras la administración intravenosa semanal o cada 3 semanas utilizando el modelo farmacocinético poblacional. Los resultados de estas simulaciones indican que al menos el 95% de los pacientes alcanzarán concentraciones que son < 1 µg/ml (aproximadamente 3% de $C_{mín,ee}$ de la población predictora, o alrededor del 97% del lavado) en 7 meses.

HER2-ECD circulante (Shed)

El análisis exploratorio de las covariables con información en sólo un subconjunto de pacientes indicó que los pacientes con mayor nivel de HER2-ECD circulante tuvieron un aclaramiento no lineal más rápido (menor K_m) ($p < 0,001$). Había una correlación entre el antígeno circulante y los niveles de SGOT/AST; parte del impacto del antígeno circulante en el aclaramiento se puede explicar por los niveles de SGOT/AST.

Se observó que los niveles basales de HER2-ECD (shed) en pacientes con CGM eran comparables a los de los pacientes de CMM y CMP y no se observó ningún efecto aparente sobre el aclaramiento de trastuzumab.

Datos preclínicos sobre seguridad

No existió evidencia de toxicidad aguda o asociada a dosis múltiples en estudios de hasta 6 meses o en toxicidad reproductiva en teratología, fertilidad en hembras o en estudios de toxicidad gestacional tardía/transferencia placentaria. HERZUMA® no es genotóxico. Un estudio de trehalosa, un excipiente principal de la formulación, no reveló ninguna toxicidad.

No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales para establecer el potencial carcinogénico de HERZUMA® o para determinar sus efectos sobre la fertilidad en machos.

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

Se deben emplear métodos asépticos adecuados. Cada vial de HERZUMA® se reconstituye con 7,2 ml de agua estéril para preparación inyectable (no suministrada). Se debe evitar el empleo de otros disolventes para reconstitución.
Esto produce una solución de 7,4 ml para dosis única que contiene 21 mg/ml de trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,0. Una sobrecarga de volumen del 4% permite que la dosis de 150 mg reflejada en la etiqueta pueda ser extraída de cada vial.

Se debe manejar cuidadosamente el HERZUMA® durante la reconstitución. Si se produce espuma excesiva durante la reconstitución o se agita la solución reconstituida puede causar problemas con la cantidad de HERZUMA® que se pueda extraer del vial.

La solución reconstituida no se debe congelar.

Instrucciones para la reconstitución y la dilución:

1) Con una jeringa estéril, inyecte lentamente 7,2 ml de agua estéril para preparación inyectable en el vial que contiene el HERZUMA® liofilizado, dirigiendo el flujo hacia el liofilizado.
2) Mueva el vial en círculos con suavidad para ayudar la reconstitución. ¡NO LO AGITE!

La formación de una ligera espuma tras la reconstitución es usual. Deje el vial en reposo durante aproximadamente 5 minutos. El HERZUMA® reconstituido es una solución transparente de incolora a amarillo pálido y debe estar esencialmente exenta de partículas visibles.

Se determinará el volumen de solución requerida:
- en base a la dosis inicial de 4 mg de trastuzumab/kg de peso o dosis semanales subsiguientes de 2 mg de trastuzumab/kg de peso:

Volumen (ml) = **Peso corporal** (kg) x **dosis** (**4** mg/kg dosis inicial o **2** mg/kg para dosis sucesivas)
21 (mg/ml, concentración de la solución reconstituida)

- en base a la dosis inicial de 8 mg de trastuzumab/kg de peso o dosis cada 3 semanas de 6 mg de trastuzumab/kg de peso:

Volumen (ml) = **Peso corporal** (kg) x **dosis** (**8** mg/kg dosis inicial o **6** mg/kg para dosis sucesivas)
21 (mg/ml, concentración de la solución reconstituida)

La cantidad apropiada de solución se deberá extraer del vial y añadirse a una bolsa de perfusión que contenga 250 ml de cloruro sódico al 0,9%. No se debe emplear soluciones de glucosa. La bolsa debe invertirse suavemente para mezclar la solución y evitar la formación de espuma. Se debe administrar la perfusión inmediatamente después de haber sido preparada. Si la dilución es aséptica, puede conservarse 24 horas (no conservar por encima de 30ºC).

Antes de su administración, los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente

para detectar partículas y decoloración.

HERZUMA® es para un único uso, por no contener conservantes. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

No se han observado incompatibilidades entre HERZUMA® y bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno.

Fecha de aprobación: 2025-04-28.