

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	HERTICAD® (Trastuzumab)
Forma farmacéutica:	Polvo para concentrado para solución para infusión IV
Fortaleza:	21 mg/mL
Presentación:	Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro con 150 mg. Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro con 440 mg y 1 bulbo de vidrio incoloro del solvente con 20 mL.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	BIOCAD S.A.C., San Petersburgo, Federación de Rusia
Fabricante del producto terminado ciudad, país:	BIOCAD S.A.C., San Petersburgo, Federación de Rusia. Edificio de Producción 2 Ingrediente farmacéutico activo Producto terminado
Número de Registro Sanitario:	B-20-052-L01
Fecha de inscripción:	25 de junio de 2020
Composición:	Cada bulbo de polvo para concentrado contiene: Trastuzumab 150 mg ó 440 mg Clorhidrato de histidina monohidrato Histidina Dihidrato de trehalosa Polisorbato 20 Cada bulbo de solvente contiene: Alcohol de bencílico 11,0 mg Agua para inyección
Plazo de validez:	Producto sin reconstituir: 48 meses. Producto reconstituido con el solvente incluido: 28 días Producto reconstituido con agua para inyección: 24 horas
Condiciones de almacenamiento:	Producto sin reconstituir: Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar. Protéjase de la luz. Producto reconstituido: Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar. Protéjase de la luz.
Indicaciones terapéuticas:	<u>Cáncer de mama</u> <u>Cáncer de mama metastásico</u>

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

- como monoterapia para el tratamiento de los pacientes que han recibido al menos dos regímenes de quimioterapia para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido al menos antraciclina y taxano, a menos que este tratamiento no sea adecuado para los pacientes. Los pacientes con receptores hormonales positivos también deben haber presentado la falta de respuesta al tratamiento hormonal, a menos que este tratamiento no sea adecuado.
- en combinación con paclitaxel para el tratamiento de los pacientes que no han recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y para quienes antraciclina no es adecuada.
- en combinación con docetaxel para el tratamiento de los pacientes que no han recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.
- en combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de las pacientes posmenopáusicas con CMM positivo del receptor hormonal, no tratadas previamente con trastuzumab.

Cáncer de mama temprano

Herticad® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama temprano (CMT) HER2 positivo.

- tras la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y la radioterapia (si procede)
- tras quimioterapia adyuvante con doxorrubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- en combinación con quimioterapia adyuvante que consiste en docetaxel y carboplatino.
- en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de terapia adyuvante con trastuzumab, para enfermedad localmente avanzada (incluida la inflamatoria) o tumores >de 2 cm de diámetro.

Herticad® solo debe utilizarse en pacientes con cáncer de mama metastásico o temprano, cuyos tumores presenten sobreexpresión de HER2 o amplificación del gen HER2 según se determine por un ensayo preciso y validado.

Cáncer gástrico metastásico

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

Herticad® solo debe utilizarse en pacientes con cáncer gástrico metastásico (CGM) cuyos tumores presenten sobreexpresión de HER2 definida por IHC2+ y un resultado confirmatorio de SISH o FISH, o por un resultado de IHC 3+. Deben utilizarse métodos de ensayo precisos y validados.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a Herticad®, a las proteínas murinas o a cualquiera de los excipientes
- Disnea grave en reposo debida a complicaciones de neoplasia maligna avanzada o que requiera oxigenoterapia suplementaria.

Precauciones:

Ver Advertencias especiales y precauciones de uso.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, deben registrarse claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado.

Las pruebas de HER2 deben realizarse en un laboratorio especializado que pueda garantizar la validación adecuada de los procedimientos de prueba.

Actualmente no se dispone de datos de ensayos clínicos sobre el retratamiento de pacientes con exposición previa a trastuzumab en el entorno adyuvante.

Disfunción cardíaca

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con trastuzumab presentan un mayor riesgo de desarrollar ICC (clase II-IV de la New York Heart Association [NYHA]) o disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes que reciben tratamiento con trastuzumab solo o en combinación con paclitaxel o docetaxel, en particular tras quimioterapia con antraciclinas (doxorrubicina o epirubicina). Estos eventos pueden ser de moderados a graves y se han asociado con la muerte. Además, hay que actuar con precaución en el tratamiento de pacientes con riesgo cardíaco aumentado, por ejemplo, hipertensión, enfermedad coronaria documentada, ICC, FEVI de $< 55\%$, edad avanzada.

Todos los candidatos a tratamiento con Herticad®, pero especialmente aquellos con exposición previa a antraciclinas y ciclofosfamida (AC), deben someterse a una evaluación cardíaca basal que incluya anamnesis y exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y/o ventriculograma radioisotópico (MUGA) o resonancia magnética. La monitorización puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollan una disfunción cardíaca. Las evaluaciones cardíacas, tal y como se realizaron al inicio, deben repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras la interrupción del mismo hasta los 24 meses desde la última administración de Herticad®. Antes de iniciar el tratamiento con Herticad®, debe realizarse una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios.

Trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de interrumpir el tratamiento, según el análisis farmacocinético poblacional de todos los datos disponibles. Los pacientes que reciben antraciclinas después de suspender el trastuzumab posiblemente presenten un mayor riesgo de disfunción cardíaca. Si es posible, los médicos deben evitar la terapia basada en antraciclinas hasta 7 meses después de suspender el trastuzumab. Si se utilizan antraciclinas, debe vigilarse cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

Debe considerarse una evaluación cardiológica formal en pacientes en los que existan preocupaciones cardiovasculares tras la selección basal. En todos los pacientes debe controlarse la función cardíaca durante el tratamiento (por ejemplo, cada 12 semanas). La monitorización puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollan una disfunción cardíaca. Los pacientes que desarrollan una disfunción cardíaca asintomática pueden tener un control más frecuente (por ejemplo, cada 6–8 semanas). Si los pacientes presentan una disminución continua de la función del ventrículo izquierdo, pero no presentan síntomas, el médico debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento, si no se ha observado ningún beneficio clínico del tratamiento con Herticad®.

No se ha estudiado prospectivamente la seguridad de la continuación o reanudación de trastuzumab en pacientes que experimentan disfunción cardíaca. Si el porcentaje de FEVI desciende ≥ 10 puntos con respecto al valor basal Y por debajo del 50% , debe suspenderse el tratamiento y repetirse la evaluación de la FEVI en un plazo aproximado de 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado, ha seguido disminuyendo, o se ha desarrollado una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática, debe considerarse seriamente la posibilidad de interrumpir Herticad®, a menos que se considere que los beneficios para un paciente individual superan los riesgos. Todos estos pacientes deben ser derivados a un cardiólogo para su evaluación y seguimiento.

Si se produce una insuficiencia cardíaca sintomática durante el tratamiento con Herticad®, debe tratarse con los medicamentos habituales para la ICC. La mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC o disfunción cardíaca asintomática en ensayos pivotaes mejoraron con el tratamiento estándar de la ICC consistente en un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un bloqueante de los receptores de angiotensina (ARA-II) y un betabloqueante. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos y evidencia de un beneficio clínico del tratamiento con trastuzumab continuaron con el tratamiento sin eventos cardíacos clínicos adicionales.

Cáncer de mama metastásico

Herticad® y antraciclinas no deben administrarse simultáneamente en una combinación en el caso de CMM.

Los pacientes con CMM que han recibido previamente antraciclinas también corren el riesgo de sufrir una disfunción cardíaca con el tratamiento de trastuzumab, aunque el riesgo es menor que con el uso simultáneo de trastuzumab y antraciclinas.

Cáncer de mama temprano

Para los pacientes con CMT, las evaluaciones cardíacas, como se realizaron al inicio, deben repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras la interrupción del mismo hasta los 24 meses desde la última administración de Herticad®. En los pacientes que reciben quimioterapia con antraciclinas se recomienda un control adicional que debe realizarse anualmente hasta 5 años después de la última administración de Herticad®, o más tiempo si se observa una disminución continua de FEVI.

Los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiera tratamiento farmacológico, antecedentes de ICC o ICC existente (NYHA Clase II–IV), FEVI de < 55 %, otra miocardiopatía, arritmia cardíaca que requiera tratamiento farmacológico, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, hipertensión mal controlada (hipertensión controlada mediante tratamiento farmacológico estándar elegible) y derrame pericárdico afectante a la hemodinámica fueron excluidas de los ensayos pivotaes adyuvantes y neoadyuvantes de CMT con trastuzumab y, por tanto, no puede recomendarse el tratamiento en dichos pacientes.

Tratamiento adyuvante

Herticad® y antraciclinas no deben administrarse simultáneamente en una combinación en el entorno adyuvante.

En pacientes con CMT se observó un aumento de la incidencia de eventos cardíacos sintomáticos y asintomáticos, cuando se administró trastuzumab después de la quimioterapia con antraciclinas, en comparación con la administración por un régimen sin antraciclinas de docetaxel y carboplatino, y la diferencia fue más significativa cuando se administró trastuzumab simultáneamente con taxanos, que cuando se administró secuencialmente a taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses. En uno de los 3 ensayos pivotaes, en el que se disponía de una mediana de seguimiento de 5,5 años (BCIRG006), se observó un aumento continuo de la tasa acumulativa de eventos cardíacos sintomáticos o de FEVI hasta el 2,37 % en los pacientes, a los que se administró trastuzumab simultáneamente con taxano tras el tratamiento con antraciclina, en comparación con aproximadamente el 1 % en los dos grupos de comparación (antraciclina más ciclofosfamida seguido de taxano y taxano, carboplatino y trastuzumab).

Los factores de riesgo de un evento cardíaco identificados en cuatro grandes ensayos adyuvantes incluían la edad avanzada (> 50 años), una FEVI baja (< 55 %) al inicio del ensayo, antes o después del inicio del tratamiento con paclitaxel, un descenso de la FEVI de 10–15 puntos y el uso previo o simultáneo de medicamentos antihipertensivos. En los pacientes que recibieron trastuzumab tras la finalización de la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció a una mayor dosis acumulada de antraciclina administrada antes de iniciar trastuzumab y a un índice de masa corporal (IMC) > 25 kg/m².

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con CMT elegible para el tratamiento neoadyuvante, Herticad® debe utilizarse simultáneamente con antraciclinas solo en pacientes que no hayan recibido quimioterapia y solo por regímenes de antraciclinas de dosis bajas, es decir, dosis máximas acumuladas de doxorubicina de 180 mg/m² o epirubicina de 360 mg/m².

Si los pacientes han sido tratados simultáneamente con un ciclo completo de dosis bajas de antraciclinas y Herticad® en la pauta neoadyuvante, no debe administrarse quimioterapia citotóxica adicional después de la cirugía. En otras situaciones, la decisión

sobre la necesidad de quimioterapia citotóxica adicional se determina en función de factores individuales.

La experiencia de la administración simultánea de trastuzumab con regímenes de antraciclinas a dosis bajas se limita actualmente por dos ensayos. En el ensayo pivotal MO16432 trastuzumab se administró simultáneamente con quimioterapia neoadyuvante que contenía tres ciclos de doxorubicina (dosis acumulada de doxorubicina 180 mg/m²). La incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue baja en los grupos de trastuzumab (hasta el 1,7 %).

La experiencia clínica es limitada por pacientes mayores de 65 años.

Reacciones relacionadas con la infusión (RRI) e hipersensibilidad

Se han notificado las RRI graves tras la infusión de trastuzumab, incluyendo disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, reducción de la saturación de oxígeno, anafilaxia, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema. Se puede utilizar una premedicación para reducir riesgo de aparición de estos eventos. La mayoría de estos eventos ocurren durante o dentro de las 2,5 horas siguientes al inicio de la primera infusión. Si se produce una reacción a la infusión, debe interrumpirse la infusión o reducirse la velocidad de infusión y el paciente debe ser monitorizado hasta la resolución de todos los síntomas observados. Estos síntomas pueden tratarse con un analgésico/antipirético como la meperidina o el paracetamol, o un antihistamínico como la difenhidramina. La mayoría de los pacientes experimentaron la resolución de los síntomas y luego recibieron posteriores infusiones de trastuzumab. Las reacciones graves se han tratado con éxito con terapia de mantenimiento como oxígeno, beta-agonistas y corticosteroides. En raras ocasiones, estas reacciones se asocian a un curso clínico que culmina en un desenlace fatal. Los pacientes con disnea de reposo debida a complicaciones de neoplasias avanzadas y comorbilidades pueden tener un mayor riesgo de sufrir una reacción fatal a la perfusión. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Herticad®.

También se ha informado de una mejora inicial seguida de un deterioro clínico y de reacciones retardadas con un rápido deterioro clínico. Se han producido muertes a las pocas horas y hasta una semana después de la perfusión. 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 una aparición tardía y se les debe indicar que se pongan en contacto con su médico si se presentan estos síntomas.

Eventos pulmonares

Se han notificado eventos pulmonares graves con el uso de trastuzumab en el periodo posterior a la comercialización. En ocasiones, estos eventos han sido mortales. Además, se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial, que incluyen infiltrados pulmonares, síndrome de distrés respiratorio agudo, neumonía, neumonitis, derrame pleural, distrés respiratorio, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Los factores de riesgo asociados a la enfermedad pulmonar intersticial incluyen la terapia previa o concomitante con otras terapias antineoplásicas que se sabe que están asociadas a ella, como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y la radioterapia. Estos eventos pueden ocurrir como parte de una reacción relacionada con la infusión o con un inicio retardado. Los pacientes con disnea de reposo debida a complicaciones de neoplasias malignas avanzadas y comorbilidades pueden presentar un mayor riesgo de eventos pulmonares. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Herticad®. Debe tenerse precaución en caso de neumonitis, especialmente en pacientes en tratamiento concomitante con taxanos.

Efectos indeseables:**Resumen del perfil de seguridad**

Entre las reacciones adversas más graves y/o comunes notificadas en el uso de trastuzumab hasta la fecha se encuentran la disfunción cardíaca, las reacciones relacionadas con la infusión, la toxicidad hematológica (en particular la neutropenia), las infecciones y las reacciones adversas pulmonares.

Lista tabulada de reacciones adversas

En esta sección, se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia desconocida (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 se presentan las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de trastuzumab intravenoso solo o en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos pivotaes y en el periodo posterior a la comercialización.

Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto observado en ensayos clínicos pivotaes. Además, en la Tabla 1 se incluyen los términos notificados en el periodo posterior a la comercialización.

Tabla 1. Eventos adversos notificados con uso de trastuzumab intravenoso en monoterapia o en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos pivotaes (N = 8386) y en el periodo posterior a la comercialización.

Clase del sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección	Muy frecuente
	Nasofaringitis	Muy frecuente
	Sepsis neutropénica	Frecuente
	Cistitis	Frecuente
	Influenza	Frecuente
	Sinusitis	Frecuente
	Infección cutánea	Frecuente
	Rinitis	Frecuente
	Infección del tracto respiratorio superior	Frecuente
	Infección del tracto urinario	Frecuente
	Faringitis	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Progresión de neoplasias malignas	Frecuencia desconocida
	Progresión de neoplasia	Frecuencia desconocida
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Neutropenia febril	Muy frecuente
	Anemia	Muy frecuente
	Neutropenia	Muy frecuente
	Disminución del recuento de glóbulos blancos/leucopenia	Muy frecuente
	Trombocitopenia	Muy frecuente
	Hipoprotrombinemia	Frecuencia desconocida
	Trombocitopenia inmunitaria	Frecuencia desconocida

Clase del sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	Frecuente
	*Reacción anafiláctica	Rara
	*Shock anafiláctico	Rara
Trastornos de metabolismo y nutrición	Disminución del peso/Pérdida de peso	Muy frecuente
	Anorexia	Muy frecuente
	Síndrome de lisis tumoral	Frecuencia desconocida
	Hiperpotasemia	Frecuencia desconocida
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuente
	Ansiedad	Frecuente
	Depresión	Frecuente

Clase del sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	¹ Temblor	Muy frecuente
	Mareos	Muy frecuente
	Dolor de cabeza	Muy frecuente
	Parestesia	Muy frecuente
	Disgeusia	Muy frecuente
	Neuropatía periférica	Frecuente
	Hipertonía	Frecuente
	Somnolencia	Frecuente
Trastornos oculares	Conjuntivitis	Muy frecuente
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo	Muy frecuente
	Ojo seco	Frecuente
	Papiledema	Frecuencia desconocida
	Hemorragia retiniana	Frecuencia desconocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	¹ Disminución de la presión arterial	Muy frecuente
	¹ Aumento de la presión arterial	Muy frecuente
	¹ Latidos irregulares	Muy frecuente
	¹ Aleteo cardíaco	Muy frecuente
	Disminución de la fracción de eyección*	Muy frecuente
	+Insuficiencia cardíaca (congestiva)	Frecuente
	+ ¹ Taquiarritmia supraventricular	Frecuente
	Cardiomiopatía	Frecuente
	¹ Palpitaciones	Frecuente
	Derrame pericárdico	Poco frecuente
	Shock cardiogénico	Frecuencia desconocida
	Ritmo de galope presente	Frecuencia desconocida
Trastornos vasculares	Sofoco	Muy frecuente
	+ ¹ Hipotensión	Frecuente
	Vasodilatación	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	+ Disnea	Muy frecuente
	Tos	Muy frecuente

Clase del sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos respiratorios, Torácicos y mediastínicos.	Epistaxis	Muy frecuente
	Rinorrea	Muy frecuente
	*Neumonía	Frecuente
	Asma	Frecuente
	Trastorno pulmonar	Frecuente
	*Derrame pleural	Frecuente
	* ¹ Sibilancias	Poco frecuente
	Neumonitis	Poco frecuente
	*Fibrosis pulmonar	Frecuencia desconocida
	*Dificultad respiratoria	Frecuencia desconocida
	*Insuficiencia respiratoria	Frecuencia desconocida
	*Infiltración pulmonar	Frecuencia desconocida
	*Edema pulmonar agudo	Frecuencia desconocida
	+Síndrome de dificultad respiratoria aguda	Frecuencia desconocida
	*Broncoespasmo	Frecuencia desconocida
	*Hipoxia	Frecuencia desconocida
	*Saturación de oxígeno disminuida	Frecuencia desconocida
	Edema laríngeo	Frecuencia desconocida
	Ortopnea	Frecuencia desconocida
	Edema pulmonar	Frecuencia desconocida
	Enfermedad pulmonar intersticial	Frecuencia desconocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente
	Vómitos	Muy frecuente
	Náuseas	Muy frecuente
	* ¹ Hinchazón de los labios	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Dispepsia	Muy frecuente
	Estreñimiento	Muy frecuente
	Estomatitis	Muy frecuente
	Hemorroides	Frecuente
	Boca seca	Frecuente
Trastornos hepatobiliares	Lesión hepatocelular	Frecuente

Clase del sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis	Frecuente
	Sensibilidad hepática	Frecuente
	Ictericia	Rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.	Eritema	Muy frecuente
	Erupción	Muy frecuente
	* ¹ Hinchazón de la cara	Muy frecuente
	Alopecia	Muy frecuente
	Trastorno ungueal	Muy frecuente
	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	Muy frecuente
	Acné	Frecuente
	Piel seca	Frecuente
	Equimosis	Frecuente
	Hiperhidrosis	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		

	Erupción maculopapular	Frecuente
	Prurito	Frecuente
	Onicoclasia	Frecuente
	Dermatitis	Frecuente
	Urticaria	Poco frecuente
	Angioedema	Frecuencia desconocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.	Artralgia	Muy frecuente
	¹ Rigidez muscular	Muy frecuente
	Mialgia	Muy frecuente
	Artritis	Frecuente
	Dolor de espalda	Frecuente
	Dolor de huesos	Frecuente
	Espasmos musculares	Frecuente
	Dolor de cuello	Frecuente
	Dolor en la extremidad	Frecuente
Trastornos renales y urinarios	Trastorno renal	Frecuente
	Glomerulonefritis membranosa	Frecuencia desconocida
	Glomerulonefropatía	Frecuencia desconocida
	Insuficiencia renal	Frecuencia desconocida

Clase del sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Embarazo, puerperio y condiciones perinatales	Oligohidramnios	Frecuencia desconocida
	Hipoplasia renal	Frecuencia desconocida
	Hipoplasia pulmonar	Frecuencia desconocida
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Inflamación mamaria/mastitis	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Muy frecuente
	Dolor torácico	Muy frecuente
	Escalofríos	Muy frecuente
	Fatiga	Muy frecuente
	Síntomas gripales	Muy frecuente
	Reacción relacionada con la infusión	Muy frecuente
	Dolor	Muy frecuente
	Pirexia	Muy frecuente
	Inflamación de mucosas	Muy frecuente
	Edema periférico	Muy frecuente
	Malestar	Frecuente
	Edema	Frecuente
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento	Contusión	Frecuente

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Disfunción cardíaca

La insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-IV de NYHA) es una reacción adversa frecuente asociada al uso de trastuzumab y se ha asociado con un desenlace fatal. Se han observado signos y síntomas de disfunción cardíaca como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope S3 o reducción de la fracción de eyección ventricular, en pacientes tratados con trastuzumab.

En 3 ensayos clínicos pivotaes de trastuzumab adyuvante administrado en combinación con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca de grado 3/4 (específicamente insuficiencia cardíaca congestiva sintomática) fue similar en las pacientes a las que se les administró quimioterapia sola (es decir, no recibieron trastuzumab) y en las pacientes a las que se les administró trastuzumab sucesivamente después de taxano (0,3 %-0,4 %). La tasa fue más alta en los pacientes a los que se les administró trastuzumab simultáneamente con taxano (2,0 %). En el entorno neoadyuvante, la experiencia de la administración simultánea de trastuzumab y un régimen de dosis bajas de antraciclinas es limitada.

Cuando se administró trastuzumab tras finalizar la quimioterapia adyuvante, se observó insuficiencia cardíaca de clase III-IV de NYHA en el 0,6 % de los pacientes del grupo de un año tras una mediana de seguimiento de 12 meses. En el ensayo BO16348, tras una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC grave (clases III y IV de la NYHA) en el grupo de tratamiento de 1 año con trastuzumab fue del 0,8 %, y la tasa de disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática fue del 4,6 %.

La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de al menos dos valores consecutivos de FEVI ≥ 50 % tras el evento) fue evidente en el 71,4 % de los pacientes tratados con trastuzumab. Se demostró la reversibilidad de la disfunción del ventrículo izquierdo leve sintomática y asintomática en el 79,5 % de los pacientes. Aproximadamente el 17 % de los eventos relacionados con la disfunción cardíaca se produjeron tras la finalización de trastuzumab.

En los ensayos pivotaes metastásicos de trastuzumab intravenoso, la incidencia de disfunción cardíaca osciló entre el 9 % y el 12 % cuando se combinó con paclitaxel, frente al 1 % - 4 % de paclitaxel solo. En monoterapia, la tasa fue del 6 % - 9 %. La mayor tasa de disfunción cardíaca se observó en pacientes que recibieron trastuzumab simultáneamente con antraciclina/ciclofosfamida (27 %), y fue significativamente superior a la de la antraciclina/ciclofosfamida sola (7 % - 10 %). En un ensayo posterior con seguimiento prospectivo de la función cardíaca, la incidencia de ICC sintomática fue del 2,2 % en pacientes que recibieron trastuzumab y docetaxel, frente al 0 % en pacientes que recibieron docetaxel solo. La mayoría de los pacientes (79 %) que desarrollaron una disfunción cardíaca en estos ensayos presentaron una mejora tras recibir el tratamiento estándar para la ICC.

Reacciones a la infusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad

Se estima que aproximadamente el 40 % de los pacientes tratados con trastuzumab experimentarán algún tipo de reacción relacionada con la infusión. Sin embargo, la mayoría de las reacciones relacionadas con la infusión son de intensidad leve a moderada (sistema de clasificación NCI-CTC) y tienden a producirse al principio del tratamiento, es decir, durante las infusiones uno, dos y tres, y disminuyen en frecuencia en las infusiones posteriores. Las reacciones incluyen escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, reducción de la saturación de oxígeno, dificultad respiratoria, erupción cutánea, náuseas, vómitos y dolor de cabeza. La tasa de reacciones relacionadas con la infusión de todos los grados varió entre los ensayos en función de la indicación, la metodología de recogida de datos y si el trastuzumab se administró simultáneamente con quimioterapia o como monoterapia.

Las reacciones anafilácticas graves que requieren una intervención adicional inmediata pueden producirse normalmente durante la primera o la segunda infusión de trastuzumab y se han asociado con un desenlace fatal.

Se han observado reacciones anafilácticas en casos aislados.

Hematotoxicidad

Con mucha frecuencia se produjeron neutropenia febril, leucopenia, anemia, trombocitopenia y neutropenia. Se desconoce la frecuencia de hipoprotrombinemia. El riesgo de neutropenia puede aumentarse ligeramente cuando se administra trastuzumab con docetaxel después de un tratamiento con antraciclinas.

Eventos pulmonares

Las reacciones adversas pulmonares graves se producen en asociación con el uso de trastuzumab y se han asociado con un desenlace fatal. Estos incluyen, entre otros, infiltrados pulmonares, síndrome de distrés respiratorio agudo, neumonía, neumonitis, derrame pleural, distrés respiratorio, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria.

Los detalles de las medidas de minimización de riesgos que son coherentes con el Plan de Gestión de Riesgos se presentan en Advertencias y precauciones.

Inmunogenicidad

En el ensayo neoadyuvante-adyuvante de CMT, en una mediana de seguimiento superior a 70 meses, el 10,1 % (30/296) de los pacientes tratados con trastuzumab intravenoso desarrollaron anticuerpos contra el trastuzumab. Se detectaron anticuerpos neutralizantes anti-trastuzumab en muestras posteriores al inicio en 2 de 30 pacientes del grupo de trastuzumab intravenoso. Se desconoce la relevancia clínica de estos anticuerpos. La presencia de anticuerpos anti-trastuzumab no influyó en la farmacocinética, la eficacia (determinada por la respuesta patológica completa [RPC] y la supervivencia sin eventos [SSE]) y la seguridad, determinada por la aparición de reacciones relacionadas con la administración (RRA) de trastuzumab intravenoso.

No se dispone de datos de inmunogenicidad del trastuzumab en el cáncer gástrico.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite un seguimiento continuado del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales sanitarios que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa a través del sistema nacional de notificación.

Posología y modo de administración:

Cáncer de mama metastásico

Pauta de tres semanas

La dosis de carga inicial recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada en intervalos de tres semanas es de 6 mg/kg de peso corporal, empezando tres semanas después de la dosis de carga.

Pauta semanal

La dosis de carga inicial recomendada de Herticad® es de 4 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento semanal recomendada de Herticad® es de 2 mg/kg de peso corporal, empezando una semana después de la dosis de carga.

Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel

En los ensayos pivotaes (H0648g, M77001), paclitaxel o docetaxel se administró al día siguiente de la primera dosis de trastuzumab (ver la dosis en el Resumen de las Características del Producto (SmPC) de paclitaxel o docetaxel) e inmediatamente después de las dosis subsiguientes de trastuzumab si la dosis anterior de trastuzumab se toleró bien.

Administración en combinación con inhibidor de la aromatasa

En el ensayo pivotal (BO16216) trastuzumab y anastrozol se administraron desde el primer día. No había restricciones respecto al tiempo interrelacionado de administración de

trastuzumab y el anastrozol (véase las dosis de anastrozol u otros inhibidores de la aromatasa en el SmPC).

Cáncer de mama temprano

Pauta de tres semanas y pauta semanal

Para la pauta de tres semanas la dosis de carga inicial recomendada de Herticad® es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada de Herticad® en intervalos de tres semanas es de 6 mg/kg de peso corporal, empezando tres semanas después de la dosis de carga.

En caso de la pauta semanal (dosis inicial de carga 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

Pauta de tres semanas

La dosis de carga inicial recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada en intervalos de tres semanas es de 6 mg/kg de peso corporal, empezando tres semanas después de la dosis de carga.

Cáncer de mama y cáncer gástrico

Duración del tratamiento

Los pacientes con CMM o CGM deben ser tratados con Herticad® hasta la progresión de la enfermedad.

Los pacientes con CMT deben ser tratados con Herticad® durante 1 año o hasta la recaída de la enfermedad, lo que ocurra primero; no se recomienda prolongar el tratamiento en caso de CMT por más de un año.

Reducción de dosis

Durante los ensayos clínicos no se redujo la dosis de Herticad®. Los pacientes pueden continuar el tratamiento durante los periodos de mielosupresión reversible inducida por la quimioterapia, pero deben ser vigilados cuidadosamente para detectar complicaciones de la neutropenia durante este periodo. Consulte el SmPC de paclitaxel, docetaxel o inhibidor de la aromatasa para obtener información sobre la reducción de dosis o el retraso de la dosis.

Si el porcentaje de fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) desciende ≥ 10 puntos con respecto al valor basal Y por debajo del 50 %, debe suspenderse el tratamiento y repetirse la evaluación de la FEVI en un plazo aproximado de 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha seguido disminuyendo, o se ha desarrollado una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática, debe considerarse seriamente la posibilidad de interrumpir Herticad®, a menos que se considere que los beneficios para un paciente individual superan los riesgos. Todos estos pacientes deben ser derivados a un cardiólogo para su evaluación y seguimiento.

Dosis omitidas

Si un paciente ha omitido una dosis de Herticad® por una semana o menos, entonces debe administrarse la dosis de mantenimiento habitual (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen trisemanal: 6 mg/kg) tan pronto como sea posible. No se debe esperar hasta el siguiente ciclo planificado. Las dosis de mantenimiento subsiguientes deben administrarse 7 o 21 días después, según la pauta semanal o trisemanal, respectivamente.

Si el paciente ha omitido una dosis de Herticad® por más de una semana, se debe administrar una dosis de recarga de Herticad® durante aproximadamente 90 minutos (régimen semanal: 4 mg/kg; régimen trisemanal: 8 mg/kg) tan pronto como sea posible. Las dosis de mantenimiento subsiguientes de Herticad® (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen trisemanal: 6 mg/kg respectivamente) deben administrarse 7 días o 21 días después según la pauta semanal o trisemanal, respectivamente.

Poblaciones especiales

No se han realizado ensayos farmacocinéticos específicos en personas de edad avanzada o con insuficiencia renal o hepática. En un análisis farmacocinético poblacional no se demostró que la edad y la insuficiencia renal afectaran a la disposición del trastuzumab.

Población pediátrica

No existe ningún uso relevante de trastuzumab en la población pediátrica.

Vía de administración

La dosis de carga de Herticad® debe administrarse como perfusión intravenosa de 90 minutos. No administrar como empuje o bolo intravenoso. La perfusión intravenosa de Herticad® debe ser administrada por un profesional sanitario preparado para controlar la anafilaxia, y debe haber un kit de emergencia disponible. Los pacientes deben ser observados durante al menos seis horas después del inicio de la primera perfusión y durante dos horas después del inicio de las perfusiones posteriores para detectar síntomas como fiebre y escalofríos u otros síntomas relacionados con la infusión. La interrupción o la disminución de la velocidad de perfusión pueden ayudar a controlar estos síntomas. La perfusión puede reanudarse cuando remitan los síntomas.

Si la dosis de carga inicial fue bien tolerada, las dosis posteriores pueden administrarse en perfusión de 30 minutos.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se han realizado ensayos formales de interacción de medicamentos. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre trastuzumab y los medicamentos concomitantes utilizados en los ensayos clínicos.

Efecto de Herticad® sobre la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

Los datos farmacocinéticos de los ensayos BO15935 y M77004 en mujeres con CMM HER2-positivo sugirieron que la exposición a paclitaxel y doxorubicina (y sus metabolitos principales 6- α -hidroxil- paclitaxel, POH, y doxorubicinol, DOL) no se alteró en presencia de trastuzumab (dosis de carga de 8 mg/kg o 4 mg/kg IV seguida de 6 mg/kg una vez cada 3 semanas o 2 mg/kg una vez a la semana IV, respectivamente).

Sin embargo, el trastuzumab puede elevar la exposición global de un metabolito de la doxorubicina, (7-deoxi-13 dihidro-doxorubicinona, D7D). La bioactividad del D7D y el impacto clínico de la elevación de este metabolito no estaban claros.

Los datos del ensayo JP16003, un ensayo de un solo grupo de trastuzumab (4 mg/kg IV dosis de carga y 2 mg/kg IV semanales) y docetaxel (60 mg/m² IV) en mujeres japonesas con CMM HER2 positivo, sugirieron que la administración concomitante de trastuzumab no tenía ningún efecto sobre la farmacocinética de la dosis única de docetaxel. El ensayo JP19959 fue un subensayo del BO18255 (ToGA) realizado en pacientes japoneses de ambos sexos con cáncer gástrico avanzado para estudiar la farmacocinética de la capecitabina y el cisplatino cuando se utilizan con o sin trastuzumab. Los resultados de este subensayo sugirieron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo, 5-FU) de la capecitabina no se vio afectada por el uso simultáneo de cisplatino o por el uso simultáneo de cisplatino más trastuzumab. Sin embargo, capecitabina mostró concentraciones más altas y una semivida de eliminación más larga cuando se combinó con trastuzumab. Los datos también sugerían que la farmacocinética del cisplatino no se veía afectada por el uso simultáneo de capecitabina o por el uso simultáneo de capecitabina más trastuzumab.

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

Efecto de los agentes antineoplásicos sobre la farmacocinética de Herticad®

Mediante la comparación de las concentraciones séricas simuladas de trastuzumab tras la monoterapia con trastuzumab (4 mg/kg de carga/2 mg/kg una vez a la semana IV) y las concentraciones séricas observadas en mujeres japonesas con CMM HER2 positivo (ensayo

JP16003) no se encontraron pruebas de un efecto de FK de la administración simultánea de docetaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

La comparación de los resultados de FK de dos ensayos de fase II (BO15935 y M77004) y un ensayo de fase III (H0648g) en los que los pacientes fueron tratadas concomitantemente con trastuzumab y paclitaxel y dos ensayos de fase II, en los que se administró trastuzumab como monoterapia (W016229 y MO16982), en mujeres con CMM HER2-positivo, indica que las concentraciones séricas mínimas individuales y medias de trastuzumab variaron dentro de los ensayos y entre ellos, pero no hubo un efecto claro de la administración concomitante de paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab. La comparación de los datos de FC de trastuzumab del Ensayo M77004, en el que mujeres con CMM HER2-positivo fueron tratadas concomitantemente con trastuzumab, paclitaxel y doxorrubicina, con los datos de FC de trastuzumab de ensayos en los que se administró trastuzumab en monoterapia (H0649g) o en combinación con antraciclina más ciclofosfamida o paclitaxel (Ensayo H0648g), no sugirió ningún efecto de la doxorrubicina y el paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

Los datos farmacocinéticos del ensayo H4613g/GO01305 sugirieron que el carboplatino no tuvo ningún impacto en la FC del trastuzumab.

La administración concomitante de anastrozol no pareció influir en la farmacocinética de trastuzumab.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Se han realizado ensayos de reproducción en monos *Cynomolgus* (*Macaca fascicularis*) a dosis hasta 25 veces superiores a la dosis semanal de mantenimiento humana de 2 mg/kg de formulación intravenosa de trastuzumab y no han revelado evidencias de alteraciones de la fertilidad o daños al feto. Se observó la transferencia placentaria de trastuzumab durante el periodo de desarrollo fetal temprano (días 20-50 de gestación) y tardío (días 120-150 de gestación). Se desconoce si el trastuzumab puede afectar a la capacidad reproductora. Dado que los ensayos de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana, Herticad® debe evitarse durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto.

En el periodo posterior a la comercialización, se han notificado casos de alteración del crecimiento y/o de la función renal fetal en asociación con oligohidramnios, algunos asociados con hipoplasia pulmonar fatal del feto, en mujeres embarazadas que recibían trastuzumab. Las mujeres que se queden embarazadas deben ser advertidas de la posibilidad de dañar al feto. Si una mujer embarazada es tratada con Herticad®, o si una paciente queda embarazada mientras recibe Herticad® o dentro de los 7 meses siguientes a la última dosis de Herticad®, es deseable un seguimiento estrecho por parte de un equipo multidisciplinar.

Lactancia

Un ensayo realizado en monos *Cynomolgus* lactantes a dosis 25 veces superiores a la dosis humana semanal de mantenimiento de 2 mg/kg de la formulación intravenosa de trastuzumab entre los días 120 y 150 de gestación demostró que el trastuzumab se secreta en la leche posparto. La exposición al trastuzumab en el útero y la presencia de trastuzumab en el suero de monos lactantes no se asoció con ningún evento adverso en su crecimiento o desarrollo desde el nacimiento hasta el mes de edad. Se desconoce si trastuzumab se secreta en la leche humana. Dado que la IgG1 humana se secreta en la leche materna y se desconoce el potencial de daño para el lactante, las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con Herticad® y durante los 7 meses posteriores a la última dosis.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre fertilidad.

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Herticad® y durante los 7 meses posteriores a la finalización del mismo.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias

Herticad® tiene una influencia menor sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Durante el tratamiento con Herticad® pueden producirse mareos y somnolencia. Se debe aconsejar a los pacientes que experimenten síntomas relacionados con la infusión que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas remitan.

Sobredosis

No hay experiencia con sobredosis en ensayos clínicos en humanos. En los ensayos clínicos no se han administrado dosis únicas de trastuzumab solas superiores a 10 mg/kg; en un ensayo clínico con pacientes con cáncer gástrico metastásico se ha estudiado una dosis de mantenimiento de 10 mg/kg una vez cada 3 semanas tras una dosis de carga de 8 mg/kg. Las dosis hasta este nivel fueron bien toleradas.

Propiedades farmacodinámicas

Código ATC: L01XC03

L - agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L01 – agentes antineoplásicos, L01X – otros agentes antineoplásicos, L01XC - anticuerpos monoclonales.

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humano 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. Los ensayos de las tasas de positividad de HER2 en el cáncer gástrico (CG) mediante inmunohistoquímica (IHC) e hibridación fluorescente in situ (FISH) o hibridación cromogénica in situ (CISH) han demostrado que existe una amplia variación de la positividad de HER2 que oscila entre el 6,8 % y el 34,0 % para la IHC y entre el 7,1 % y el 42,6 % para la FISH. Los ensayos indican que las pacientes con cáncer de mama cuyos tumores sobreexpresan HER2 tienen una supervivencia libre de enfermedad más corta que las pacientes cuyos tumores no sobreexpresan HER2. El dominio extracelular del receptor (ECD, p105) puede pasar al torrente sanguíneo y medirse en muestras de suero.

Mecanismo de acción

El trastuzumab se une con gran afinidad y especificidad al subdominio IV, una región yuxtamembrana del dominio extracelular de HER2. La unión de trastuzumab a HER2 inhibe la señalización de HER2 independiente del ligando e impide la escisión proteolítica de su dominio extracelular, un mecanismo de activación de HER2. En consecuencia, se ha demostrado, tanto en ensayos in vitro como en animales, que el trastuzumab inhibe la proliferación de células tumorales humanas que sobreexpresan HER2. Además, el trastuzumab es un potente mediador de la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC). *In vitro*, se ha demostrado que la ADCC mediada por Trastuzumab se ejerce preferentemente sobre las células cancerosas que sobreexpresan HER2 en comparación con las células cancerosas que no sobreexpresan HER2.

Detección de sobreexpresión de HER2 o amplificación del gen HER2

Detección de la sobreexpresión de HER2 o de la amplificación del gen HER2 en el cáncer de mama Herticad® solo debe utilizarse en pacientes cuyos tumores presenten sobreexpresión de HER2 o amplificación del gen HER2, determinada mediante un ensayo preciso y validado. La sobreexpresión de HER2 debe detectarse mediante una evaluación basada en inmunohistoquímica (IHC) de bloques tumorales fijos (ver la Sección 4.4). La amplificación del gen HER2 debe detectarse mediante hibridación fluorescente *in situ* (FISH) o hibridación cromogénica *in situ* (CISH) de bloques tumorales fijados. Las pacientes son elegibles para el tratamiento con Herticad® si muestran una fuerte sobreexpresión de HER2 descrita por una puntuación 3+ por IHC o un resultado positivo de FISH o CISH.

Para garantizar resultados precisos y reproducibles, las pruebas deben realizarse en un laboratorio especializado, que pueda garantizar la validación de los procedimientos de prueba.

El sistema de puntuación recomendado para evaluar los patrones de tinción de IHC es el que se indica en la Tabla 2.

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

Puntuación	Patrón de tinción	Evaluación de la sobreexpresión de HER2
0	No se observa tinción o se observa tinción de membrana en < 10 % de las células tumorales	Negativo
1+	Se detecta una tinción de membrana leve/apenas perceptible en > 10 % de las células tumorales. Las células solo se tiñen en parte de su membrana.	Negativo
2+	Se detecta una tinción de membrana completa de ligera a moderada en > 10 % de las células tumorales.	Dudoso
3+	Se detecta una fuerte tinción completa de la membrana en	Positivo

	> 10 % de las células tumorales.	
--	----------------------------------	--

En general, la FISH se considera positivo si la relación entre el número de copias del gen HER2 por célula tumoral y el número de copias del cromosoma 17 es superior o igual a 2, o si hay más de 4 copias del gen HER2 por célula tumoral si no se utiliza ningún control del cromosoma 17.

En general, la CISH se considera positiva si hay más de 5 copias del gen HER2 por núcleo en más del 50 % de las células tumorales.

Para obtener instrucciones completas sobre el funcionamiento y la interpretación del ensayo, consulte los prospectos de los ensayos FISH y CISH validados. También pueden aplicarse las recomendaciones oficiales sobre la prueba HER2.

En el caso de cualquier otro método que pueda utilizarse para la evaluación de la expresión de la proteína o del gen HER2, los análisis solo deben ser realizados por laboratorios que ofrezcan una ejecución adecuada y avanzada con métodos validados. Dichos métodos deben ser claramente lo suficientemente precisos y exactos para demostrar la sobreexpresión de HER2 y deben poder distinguir entre la sobreexpresión moderada (congruente con 2+) y fuerte (congruente con 3+) de HER2.

Detección de sobreexpresión de HER2 o amplificación del gen HER2 en cáncer gástrico

Sólo debe utilizarse un ensayo preciso y validado para detectar la sobreexpresión de HER2 o la amplificación del gen HER2. Se recomienda la IHC como primera modalidad de prueba y,

en los casos en los que también se requiera el estado de amplificación del gen HER2, debe aplicarse una hibridación *in situ* mejorada con plata (SISH) o una técnica FISH. No obstante, se recomienda la tecnología SISH para permitir la evaluación paralela de la histología y la morfología del tumor. Para garantizar la validación de los procedimientos de análisis y la obtención de resultados precisos y reproducibles, el análisis de HER2 debe realizarse en un laboratorio con personal cualificado. Las instrucciones completas sobre el funcionamiento del ensayo y la interpretación de los resultados deben consultarse en el prospecto informativo del producto suministrado con los ensayos de HER2 utilizados.

En el ensayo ToGA (BO18255), los pacientes cuyos tumores eran IHC3+ o FISH positivos se definieron como HER2 positivos y, por tanto, se incluyeron en el ensayo. Según los resultados de los ensayos clínicos, los efectos beneficiosos se limitaron a los pacientes con el nivel más alto de sobreexpresión de la proteína HER2, definido por una puntuación de 3+ por IHC, o una puntuación de 2+ por IHC y un resultado positivo de FISH.

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

La sobreexpresión de HER2 debe detectarse mediante una evaluación basada en la inmunohistoquímica (IHC) de bloques tumorales fijos; La amplificación del gen HER2 debe detectarse mediante hibridación *in situ* utilizando SISH o FISH en bloques tumorales fijados.

El sistema de puntuación recomendado para evaluar los patrones de tinción IHC es el que se indica en la Tabla 3.

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

Puntuación	Muestra quirúrgica - patrón de tinción	Muestra de biopsia - patrón de tinción	Evaluación de la sobreexpresión
0	Ninguna reactividad o reactividad membranosa en < 10 % de las células tumorales	Ninguna reactividad o reactividad membranosa en ninguna célula tumoral	Negativo
1+	Reactividad membranosa leve / apenas perceptible en ≥ 10 % de las células tumorales; las células son reactivas solo en parte de su	Agrupación de células tumorales con una reactividad membranosa leve / apenas perceptible independientemente del porcentaje	Negativo
2+	Reactividad membranosa completa, basolateral o lateral, de ligera a moderada en ≥ 10 % de las células tumorales	Grupo de células tumorales con una reactividad completa, basolateral o lateral, de ligera a moderada, independientemente del porcentaje de células tumorales teñidas	Dudoso
3+	Fuerte reactividad completa, basolateral o lateral membranosa en ≥ 10 % de las células tumorales	Grupo de células tumorales con una fuerte reactividad membranosa completa, basolateral o lateral, independientemente del porcentaje	Positivo

En general, la SISH o la FISH se consideran positivas si la relación entre el número de copias del gen HER2 por célula tumoral y el número de copias del cromosoma 17 es superior o igual a 2.

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer de mama metastásico

Trastuzumab se ha utilizado en ensayos clínicos como monoterapia para pacientes con CMM que tienen tumores que sobreexpresan HER2 y que han fracasado en uno o más regímenes de quimioterapia para su enfermedad metastásica (trastuzumab solo).

El trastuzumab también se ha utilizado en combinación con paclitaxel o docetaxel para el tratamiento de pacientes que no han recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica. Las pacientes que habían recibido previamente quimioterapia adyuvante basada en antraciclinas fueron tratadas con paclitaxel (175 mg/m² en infusión durante 3 horas) con o sin trastuzumab. En el ensayo pivotal de docetaxel (100 mg/m² en perfusión durante 1 hora) con o sin trastuzumab, el 60 % de los pacientes habían recibido previamente quimioterapia adyuvante basada en antraciclinas. Las pacientes fueron tratadas con trastuzumab hasta la progresión de la enfermedad.

No se ha estudiado la eficacia de trastuzumab en combinación con paclitaxel en pacientes que no recibieron antraciclinas adyuvantes previas. Sin embargo, trastuzumab más docetaxel fue eficaz en pacientes que habían recibido o no antraciclinas adyuvantes previas.

El método de prueba para la sobreexpresión de HER2 utilizado para determinar la elegibilidad de los pacientes en los ensayos clínicos pivotaes de trastuzumab en monoterapia y trastuzumab más paclitaxel empleó la tinción inmunohistoquímica para HER2 de material fijado de tumores de mama utilizando los anticuerpos monoclonales murinos CB11 y 4D5. Estos tejidos se fijaron en formol o en fijador de Bouin. Este ensayo clínico de investigación realizado en un laboratorio central utilizó una escala de 0 a 3+. Se incluyeron los pacientes con tinción 2+ o 3+ y se excluyeron los pacientes con tinción 0 o 1+. Más del 70 % de los pacientes incluidos presentaban una sobreexpresión 3+. Los datos sugieren que los efectos beneficiosos fueron mayores entre los pacientes con mayores niveles de sobreexpresión de HER2 (3+).

El principal método de prueba utilizado para determinar la positividad de HER2 en el ensayo pivotal de docetaxel, con o sin trastuzumab, fue la inmunohistoquímica. Una minoría de pacientes se sometió a pruebas de hibridación fluorescente *in situ* (FISH). En este ensayo, el 87 % de los pacientes ingresados tenían enfermedad que era IHC3+, y el 95 % de los pacientes ingresados tenían enfermedad que era IHC3+ y/o FISH-positiva.

Dosificación semanal en cáncer de mama metastásico

Los resultados de eficacia de los ensayos de monoterapia y terapia combinada se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4. Resultados de eficacia de los ensayos de monoterapia y terapia combinada

Parámetro	Monoterapia	Terapia combinada			
	Trastuzumab1 N = 172	Trastuzumab más paclitaxel2 N = 68	Paclitaxel 2 N = 77	Trastuzumab más docetaxel3 N = 92	Docetaxel 3 N = 94
Tasa de respuesta (IC 95 %)	18 % (13–25)	49 % (36–61)	17 % (9–27)	61 % (50–71)	34 % (25–45)
Duración media de respuesta (meses) (IC 95 %)	9,1 (5,6–10,3)	8,3 (7,3–8,8)	4,6 (3,7–7,4)	11,7 (9,3–15,0)	5,7 (4,6–7,6)
Mediana del TTP (meses) (IC 95 %)	3,2 (2,6–3,5)	7,1 (6,2–12,0)	3,0 (2,0–4,4)	11,7 (9,2–13,5)	6,1 (5,4–7,2)
Supervivencia media (meses) (IC 95 %)	16,4 (12,3–ne)	24,8 (18,6–33,7)	17,9 (11,2–23,8)	31,2 (27,3–40,8)	22,74 (19,1–30,8)

TTP – tiempo hasta la progresión; "ne" indica que no se ha podido estimar o que aún no se ha alcanzado.

1. Ensayo H0649g: subconjunto de pacientes IHC3+
2. Ensayo H0648g: subconjunto de pacientes IHC3+
3. Ensayo M77001: conjunto de análisis completo (intención de tratar), resultados a 24 meses

Tratamiento combinado con trastuzumab y anastrozol

Trastuzumab se ha estudiado en combinación con anastrozol para el tratamiento de primera línea del CMM en pacientes posmenopáusicas con sobreexpresión de HER2 y positivas de receptores hormonales (es decir, receptores de estrógenos [RE] y/o receptores de progesterona [RP]). La supervivencia libre de progresión se duplicó en el grupo de trastuzumab más anastrozol en comparación con anastrozol (4,8 meses frente a 2,4 meses). En cuanto a los demás parámetros, las mejoras observadas con la combinación fueron la respuesta global (16,5 % frente a 6,7 %), la tasa de beneficio clínico (42,7 % frente a 27,9 %) y el tiempo hasta la progresión (4,8 meses frente a 2,4 meses). Para el tiempo hasta la respuesta y la duración de la respuesta no se pudieron registrar diferencias entre los grupos. La mediana de supervivencia global se prolongó 4,6 meses en los pacientes del grupo de la combinación. La diferencia no fue estadísticamente significativa, pero más de la mitad de los

pacientes del grupo de anastrozol solo cambiaron a un régimen con trastuzumab tras la progresión de la enfermedad.

Dosificación trisemanal en cáncer de mama metastásico

Los resultados de eficacia de los ensayos no comparativos de monoterapia y terapia combinada se resumen en la Tabla 5:

Tabla 5. Resultados de eficacia de los ensayos no comparativos de monoterapia y terapia combinada

Parámetro	Monoterapia		Terapia combinada	
	Trastuzumab 1 N = 105	Trastuzumab 2 N = 72	Trastuzumab más paclitaxel ³ N = 32	Trastuzumab más docetaxel ⁴ N = 110
Tasa de respuesta (IC 95 %)	24 % (15–35)	27 % (14–43)	59 % (41–76)	73 % (63–81)
Mediana de la duración de la respuesta (meses) (intervalo)	10,1 (2,8–35,6)	7,9 (2,1–18,8)	10,5 (1,8–21)	13,4 (2,1–55,1)
Mediana del TTP (meses) (IC 95 %)	3,4 (2,8–4,1)	7,7 (4,2–8,3)	12,2 (6,2–ne)	13,6 (11–16)
Mediana de supervivencia (meses) (IC 95 %)	ne	ne	ne	47,3 (32–ne)

TTP – tiempo hasta la progresión; "ne" indica que no se ha podido estimar o que aún no se ha alcanzado.

1. Ensayo WO16229: dosis de carga 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg cada 3 semanas
2. Ensayo MO16982: dosis de carga 6 mg/kg semanales x 3; seguida de 6 mg/kg cada 3 semanas
3. Ensayo BO15935
4. Ensayo MO16419

Lugares de progresión

La frecuencia de progresión en el hígado se redujo significativamente en los pacientes tratados con la combinación de trastuzumab y paclitaxel, en comparación con paclitaxel solo (21,8 % frente a 45,7

%; $p = 0,004$). Más pacientes tratadas con trastuzumab y paclitaxel progresaron en el sistema nervioso central que las tratadas solo con paclitaxel (12,6 % frente a 6,5 %; $p = 0,377$).

Cáncer de mama temprano (entorno adyuvante)

El cáncer de mama temprano se define como un carcinoma primario invasivo de mama no metastásico.

En el ámbito del tratamiento adyuvante, el trastuzumab se investigó en 4 grandes ensayos multicéntricos aleatorizados.

- El ensayo BO16348 se diseñó para comparar uno y dos años de tratamiento con trastuzumab cada tres semanas frente a la observación en pacientes con CMT HER2 positivo tras cirugía, quimioterapia establecida y radioterapia (si procede). Además, se realizó una comparación de dos años de tratamiento con trastuzumab frente a un año de tratamiento con trastuzumab. Las pacientes asignadas a recibir trastuzumab recibieron una dosis inicial de carga de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg cada tres semanas durante uno o dos años.
- Los ensayos NSABP B-31 y NCCTG N9831 que componen el análisis conjunto se diseñaron para investigar la utilidad clínica de combinar el tratamiento con trastuzumab

con paclitaxel tras la quimioterapia AC, además el ensayo NCCTG N9831 también investigó la adición de trastuzumab de forma secuencial a la quimioterapia AC→P en pacientes con CMT HER2 positivo tras la cirugía.

- El ensayo BCIRG 006 se diseñó para investigar la combinación del tratamiento con trastuzumab con docetaxel después de la quimioterapia AC o en combinación con docetaxel y carboplatino en pacientes con CBE HER2 positivo después de la cirugía.

El cáncer de mama temprano en el ensayo HERA se limitó al adenocarcinoma de mama invasivo, primario y operable, con ganglios axilares positivos o ganglios axilares negativos si los tumores tenían al menos 1 cm de diámetro.

En el análisis conjunto de los ensayos NSABP B-31 y NCCTG N9831, el CMT se limitó a mujeres con cáncer de mama operable de alto riesgo, definido como HER2 positivo y positivo de ganglio linfático axilar o HER2 positivo y negativo de ganglio linfático con características de alto riesgo (tamaño tumoral > 1 cm y negativo del receptor de estrógeno o tamaño tumoral > 2 cm, independientemente del estado hormonal).

En el ensayo BCIRG 006 del CMT HER2 positivo se incluyó pacientes positivos de ganglios linfáticos o negativos de ganglios de alto riesgo sin afectación ganglionar (pN0) y al menos con 1 de los siguientes factores: tamaño tumoral superior a 2 cm, negativo del receptor de estrógeno y receptor de progesterona, grado histológico y/o nuclear 2-3, o edad < 35 años).

Los resultados de eficacia del ensayo BO16348 tras 12 meses* y 8 años** de seguimiento medio se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6. Resultados de eficacia del ensayo BO16348

Parámetro	Mediana de seguimiento 12 meses*		Mediana de seguimiento 8 años**	
	Observación N = 1693	Trastuzumab 1 año N = 1693	Observación N= 1697***	Trastuzumab 1 año N = 1702***
Supervivencia sin enfermedad				
- Nº de pacientes con evento	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- Nº de pacientes sin evento	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
Valor P frente a observación	< 0,0001		< 0,0001	
Cociente de riesgo frente a observación	0,54		0,76	
Supervivencia sin recidiva				
- Nº de pacientes con evento	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- Nº de pacientes sin evento	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
Valor P frente a observación	< 0,0001		< 0,0001	
Cociente de riesgo frente a observación	0,51		0,73	
Supervivencia sin enfermedad distante				
- Nº de pacientes con evento	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- Nº de pacientes sin evento	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
Valor P frente a observación	< 0,0001		< 0,0001	
Cociente de riesgo frente a observación	0,50		0,76	
Supervivencia global (muerte)				
- Nº de pacientes con evento	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- Nº de pacientes sin evento	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
Valor P frente a observación	0,24		0,0005	
Cociente de riesgo frente a observación	0,75		0,76	

*El criterio de valoración coprincipal de la SLE de 1 año frente a la observación cumplió el límite estadístico predefinido

**Análisis final (incluido el cruce del 52 % de los pacientes del grupo de observación a trastuzumab)

*** Existe una discrepancia en el tamaño global de la muestra debido a un pequeño número de pacientes que fueron aleatorizados después de la fecha de corte para el análisis de la mediana de seguimiento de 12 meses

Los resultados de eficacia del análisis provisional de eficacia superaron el límite estadístico preespecificado en el protocolo para la comparación de 1 año de trastuzumab frente a la observación. Tras una mediana de seguimiento de 12 meses, el cociente de riesgos (CR) para la supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue de 0,54 (IC del 95 %: 0,44; 0,67), lo que se traduce en un beneficio absoluto, en términos de tasa de supervivencia libre de enfermedad a 2 años, de 7,6 puntos porcentuales (85,8 % frente a 78,2 %) a favor del grupo de trastuzumab.

Se realizó un análisis final tras una mediana de seguimiento de 8 años, que mostró que el tratamiento con trastuzumab durante 1 año se asocia a una reducción del riesgo del 24 % en comparación con la observación únicamente (CR = 0,76; IC del 95 %: 0,67; 0,86). Esto se traduce en un beneficio absoluto en términos de tasa de supervivencia libre de enfermedad a 8 años de 6,4 puntos porcentuales a favor del tratamiento con trastuzumab durante 1 año.

En este análisis final, la prolongación del tratamiento con trastuzumab durante dos años no mostró un beneficio adicional con respecto al tratamiento durante 1 año [CR de SLE en la población por intención de tratar (IT) de 2 años frente a 1 año=0,99 (IC del 95 %: 0,87; 1,13), valor p=0,90 y CR de SG=0,98 (0,83; 1,15); valor p= 0,78].

La tasa de disfunción cardíaca asintomática aumentó en el grupo de tratamiento de 2 años (8,1 % frente a 4,6 % en el grupo de tratamiento de 1 año). Más pacientes experimentaron al menos un evento adverso de grado 3 o 4 en el grupo de tratamiento a 2 años (20,4 %) en comparación con el grupo de tratamiento a 1 año (16,3 %).

En los ensayos NSABP B-31 y NCCTG N9831 se administró trastuzumab en combinación con paclitaxel, tras la quimioterapia AC.

La doxorrubicina y la ciclofosfamida se administraron simultáneamente de la siguiente manera:

- doxorrubicina intravenosa de empuje, a 60 mg/m², administrada cada 3 semanas durante 4 ciclos.
- ciclofosfamida intravenosa, a 600 mg/m² durante 30 minutos, administrada cada 3 semanas durante 4 ciclos.

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

- paclitaxel intravenoso - 80 mg/m² en perfusión intravenosa continua, administrada cada semana durante 12 semanas.

o

- paclitaxel intravenoso - 175 mg/m² en perfusión intravenosa continua, administrada cada 3 semanas durante 4 ciclos (día 1 de cada ciclo).

Los resultados de eficacia del análisis conjunto de los ensayos NSABP B-31 y NCCTG 9831 en el momento del análisis definitivo de la SLE* se resumen en la Tabla 7. La duración media del seguimiento fue de 1,8 años para los pacientes del grupo AC→P y de 2,0 años para los pacientes del grupo AC→PH.

Tabla 7. Resumen de los resultados de eficacia del análisis conjunto de los ensayos NSABP B-31 y NCCTG N9831 en el momento del análisis definitivo de la SLE*

Parámetro	AC→P (n = 1679)	AC→PH (n = 1672)	Cociente de riesgo vs AC→P (IC 95 %) valor p
Supervivencia sin eventos N° de pacientes con evento (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001
Recidiva distante N° de pacientes con eventos	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) p < 0,0001
Muerte (evento de SG): N° de pacientes con eventos	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92) p=0,014**

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

* Con una duración media del seguimiento de 1,8 años para los pacientes del grupo AC→P y de 2,0 años para los pacientes del grupo AC→PH

** El valor p para la SG no cruzó el límite estadístico preespecificado para la comparación de AC→PH frente a AC→P

En cuanto al criterio de valoración principal, la SLE, la adición de trastuzumab a la quimioterapia con paclitaxel dio lugar a una disminución del 52 % del riesgo de recurrencia de la enfermedad. El cociente de riesgos se traduce en un beneficio absoluto, en términos de estimaciones de la tasa de supervivencia libre de enfermedad a 3 años, de 11,8 puntos porcentuales (87,2 % frente a 75,4 %) a favor del grupo de AC→PH (trastuzumab).

En el momento de una actualización de seguridad tras una mediana de 3,5-3,8 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 con trastuzumab en el grupo de 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 % del riesgo de muerte.

El análisis final preplanificado de la SG del análisis conjunto de los ensayos NSABP B-31 y NCCTG N9831 se realizó cuando se habían producido 707 muertes (mediana de seguimiento de 8,3 años en el grupo AC→P H). El tratamiento con AC→PH dio lugar a una mejora estadísticamente significativa de la SG en comparación con AC→P (CR estratificado=0,64; IC 95 % [0,55, 0,74]; valor p de log-rank < 0,0001). A los 8 años, se estimó que la tasa de supervivencia era del 86,9 % en el grupo AC→PH y del 79,4 % en el grupo AC→P, un beneficio absoluto del 7,4 % (IC del 95 %: 4,9 %, 10,0 %).

Los resultados finales de SG del análisis conjunto de los ensayos NSABP B-31 y NCCTG N9831 se resumen en la Tabla 8 a continuación:

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

Parámetro	AC→P (N = 2032)	AC→PH (N = 2031)	Valor p frente a AC→P	Cociente de riesgo frente a AC→P (IC 95 %)
Muerte (evento de SG): N° de 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 la SLE también se realizó en el análisis final de la SG a partir del análisis conjunto de los ensayos NSABP B-31 y NCCTG N9831. Los resultados actualizados del análisis de la SLE (CR estratificado = 0,61; IC del 95 % [0,54, 0,69]) mostraron un beneficio de SLE similar en comparación con el análisis primario definitivo de SLE, a pesar de que el 24,8 % de los pacientes del grupo AC→P pasaron a recibir trastuzumab. A los 8 años, la tasa de supervivencia libre de enfermedad se estimó en un 77,2 % (IC del 95 %: 75,4, 79,1) en el grupo AC→PH, un beneficio absoluto del 11,8 % en comparación con el grupo AC→P.

En el ensayo BCIRG 006 se administró trastuzumab en combinación con docetaxel, tras quimioterapia AC (AC→DH) o en combinación con docetaxel y carboplatino (DCarbh).

Docetaxel se administró como sigue:

- docetaxel intravenoso - 100 mg/m² en perfusión intravenosa durante 1 hora, administrados cada 3 semanas durante 4 ciclos (día 2 del primer ciclo de docetaxel, y luego día 1 de cada ciclo siguiente)

o

- docetaxel intravenoso - 75 mg/m² en perfusión intravenosa durante 1 hora, administrado cada 3 semanas durante 6 ciclos (día 2 del ciclo 1, y luego día 1 de cada ciclo siguiente)

y fue seguido por:

- carboplatino - al objetivo AUC = 6 mg/mL/min administrado por perfusión intravenosa durante 30-60 minutos repetido cada 3 semanas durante un total de seis ciclos

El trastuzumab se administró semanalmente con la quimioterapia y posteriormente 3 veces por semana durante un total de 52 semanas.

Los resultados de eficacia del BCIRG 006 se resumen en las tablas 9 y 10. La duración media del seguimiento fue de 2,9 años en el grupo AC→D y de 3,0 años en cada uno de los grupos AC→DH y DCarbh.

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

Parámetro	AC→D (n = 1073)	AC→DH (n = 1074)	Cociente de riesgo vs AC→D (IC del 95 %) valor p
Supervivencia sin eventos Nº de pacientes con eventos	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001
Recidiva distante Nº de pacientes con eventos	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p < 0,0001
Muerte (evento de SG) Nº de pacientes con eventos	80	49	0,58 (0,40, 0,83) p=0,0024

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

Tabla 10. Resumen de los análisis de eficacia BCIRG 006: AC→D frente a DCarbH

Parámetro	AC→D (n = 1073)	DCarbH (n = 1074)	Cociente de riesgo vs AC→D (IC del 95 %) valor p
Supervivencia sin	195	145	0,67 (0,54, 0,83)
eventos			p=0,0003
Nº de pacientes con eventos			
Recidiva distante Nº de pacientes con eventos	144	103	0,65 (0,50, 0,84) p=0,0008
Muerte (evento de SG) Nº de pacientes con eventos	80	56	0,66 (0,47, 0,93) p=0,0182

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

En el ensayo BCIRG 006 para el criterio de valoración principal, la SLE, el cociente de riesgos se traduce en un beneficio absoluto, en términos de estimaciones de la tasa de supervivencia libre de enfermedad a 3 años, de 5,8 puntos porcentuales (86,7 % frente a 80,9 %) a favor del grupo AC→DH (trastuzumab) y de 4,6 puntos porcentuales (85,5 % frente a 80,9 %) a favor del grupo DCarbH (trastuzumab) en comparación con AC→D.

En el ensayo BCIRG 006, 213/1075 pacientes del grupo DCarbH (TCH), 221/1074 pacientes del grupo AC→DH (AC→TH) y 217/1073 del grupo AC→D (AC→T) tenían una valoración funcional de Karnofsky ≤ 90 (80 o 90). No se observó ningún beneficio en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en este subgrupo de pacientes (cociente de riesgo = 1,16; IC del 95 % [0,73; 1,83] para DCarbH (TCH) frente a AC→D (AC→T); cociente de riesgo 0,97; IC del 95 % [0,60; 1,55] para AC→DH (AC→TH) frente a AC→D).

Además, se realizó un análisis exploratorio post-hoc de los conjuntos de datos de los ensayos clínicos de análisis conjunto (AC) NSABP B-31/NCCTG N9831* y BCIRG006 que Combinan eventos de SLE y eventos cardíacos sintomáticos y se resumió en la Tabla 11:

Tabla 11. Resultados del análisis exploratorio post-hoc de ensayos clínicos del análisis conjunto NSABP B-31/NCCTG N9831* y BCIRG006 que combinan eventos de SLE y eventos cardíacos sintomáticos

	AC→PH (frente a AC→P) (NSABP B-31 y NCCTG N9831)*	AC→DH (frente a AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (frente a AC→D) (BCIRG 006)
Análisis primario de eficacia Cociente de riesgo de SLE (IC del 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 la eficacia del seguimiento a largo plazo** Cociente de riesgo de SLE (IC del 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 eventos cardíacos sintomáticos Seguimiento a largo plazo** Cocientes de riesgo (IC del 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 la duración del seguimiento fue de 1,8 años en el grupo AC→P y de 2,0 años en el grupo AC→PH

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

Cáncer de mama temprano (entorno neoadyuvante-adyuvante)

Hasta la fecha, no se dispone de resultados que comparen la eficacia del trastuzumab administrado con quimioterapia en el entorno adyuvante con la obtenida en el entorno neoadyuvante/adyuvante. En el entorno neoadyuvante-adyuvante, el ensayo MO16432, un ensayo aleatorizado multicéntrico, se diseñó para investigar la eficacia clínica de la administración simultánea de trastuzumab con quimioterapia neoadyuvante que incluyera tanto una antraciclina como un taxano, seguida de trastuzumab adyuvante, hasta una duración total del tratamiento de 1 año. El ensayo reclutó a pacientes con CMT localmente avanzado (estadio III) o inflamatorio recién diagnosticado. Las pacientes con tumores HER2+ fueron aleatorizadas para recibir quimioterapia neoadyuvante simultáneamente con trastuzumab neoadyuvante o quimioterapia neoadyuvante sola.

En el ensayo MO16432, se administró trastuzumab (8 mg/kg de dosis de carga, seguida de 6 mg/kg

de mantenimiento cada 3 semanas) simultáneamente con 10 ciclos de quimioterapia neoadyuvante como sigue:

- Doxorubicina 60 mg/m² y paclitaxel 150 mg/m², administrados 3 veces por semana durante 3 ciclos, y fue seguido por:
- Paclitaxel 175 mg/m² administrado 3 veces por semana durante 4 ciclos, y fue seguido por:

- CMF los días 1 y 8 cada 4 semanas durante 3 ciclos, que fue seguido después de la cirugía por
- ciclos adicionales de trastuzumab adyuvante (para completar 1 año de tratamiento)

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

Tabla 12. Resultados de eficacia del MO16432

Parámetro	Quimio + trastuzumab (n = 115)	Quimioterapia sola (n = 116)	
Supervivencia sin eventos Nº de pacientes con eventos	46	59	Cociente de riesgo (IC 95 %) 0,65 (0,44, 0,96) p = 0,0275
Respuesta patológica completa total* (IC 95 %)	40 % (31,0, 49,6)	20,7 % (13,7, 29,2)	P=0,0014
Supervivencia global Nº de pacientes con eventos	22	33	Cociente de riesgo (IC del 95 %) 0,59 (0,35, 1,02) p=0,0555

* se define como la ausencia de cáncer invasivo tanto en la mama como en los 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 3 años (65 % frente a 52 %).

Cáncer gástrico metastásico

El trastuzumab se ha investigado en un ensayo aleatorizado y abierto de fase III ToGA (BO18255) en combinación con quimioterapia frente a quimioterapia sola. La quimioterapia se administró de la siguiente manera:

- capecitabina - 1000 mg/m² por vía oral dos veces al día durante 14 días cada 3 semanas durante 6 ciclos (desde la tarde del día 1 hasta la mañana del día 15 de cada ciclo)
- 5-fluorouracilo intravenoso - 800 mg/m²/día en perfusión intravenosa continua durante 5 días, administrado cada 3 semanas durante 6 ciclos (días 1 a 5 de cada ciclo)

Cualquiera de los cuales fue administrado con:

- cisplatino - 80 mg/m² cada 3 semanas durante 6 ciclos en el día 1 de cada ciclo.

Los resultados de eficacia del ensayo BO18225 se resumen en la Tabla 13:

Tabla 13. Resultados de eficacia del BO18225

Parámetro	FP N = 290	FP + H N = 294	CR (IC del 95 %)	Valor p
Supervivencia global, mediana de meses	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Supervivencia libre de progresión, mediana de meses	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Tiempo hasta la progresión de la enfermedad, mediana de 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
Duración de la respuesta, mediana de meses	4,8	6,9	0,54 (0,40-0,73)	< 0,0001

FP + H: Fluoropirimidina/cisplatino +
trastuzumab FP: Fluoropirimidina/cisplatino
a Razón de momios

En el ensayo se reclutaron pacientes no tratados previamente por adenocarcinoma HER2-positivo inoperable localmente avanzado o recidivante y/o metastásico del estómago o de la unión gastroesofágica no susceptible de tratamiento curativo. El criterio de valoración primario fue la supervivencia global, que se definió como el tiempo transcurrido desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de fallecimiento por cualquier causa. En el momento del análisis habían fallecido un total de 349 pacientes aleatorizados: 182 pacientes (62,8 %) en el grupo de control y 167 pacientes (56,8 %) en el grupo de tratamiento. La mayoría de las muertes se debieron a eventos relacionados con el cáncer subyacente.

Los análisis post-hoc de subgrupos indican que los efectos positivos del tratamiento se limitan a los tumores con niveles más altos de proteína HER2 (IHC 2+/FISH+ o IHC 3+). La mediana de supervivencia global para el grupo con alta expresión de HER2 fue de 11,8 meses frente a 16 meses, CR 0,65 (IC del 95 %: 0,51-0,83) y la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 5,5 meses frente a 7,6 meses, CR 0,64 (IC del 95 %: 0,51-0,79) para FP frente a FP + H, respectivamente. En cuanto a la supervivencia global, el CR fue de 0,75 (IC del 95 %: 0,51-1,11) en el grupo IHC 2+/FISH+ y de 0,58 (IC del 95 %: 0,41-0,81) en el grupo IHC 3+/FISH+.

En un análisis exploratorio de subgrupos realizado en el ensayo TOGA (BO18255) no se observó ningún beneficio aparente en la supervivencia global con la adición de trastuzumab en pacientes con ECOG PS 2 al inicio [CR 0,96 (IC del 95 %: 0,51-1,79)], enfermedad no mensurable [CR 1,78 (IC del 95 %: 0,87-3,66)] y localmente avanzada [CR 1,20 (IC del 95 %: 0,29-4,97)].

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos con trastuzumab en todos los subconjuntos de la población pediátrica en cáncer de mama y gástrico (ver la Sección 4.2 para información sobre el uso pediátrico).

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

La farmacocinética de trastuzumab se evaluó en un análisis de modelo farmacocinético poblacional utilizando datos agrupados de 1.582 sujetos, incluidos pacientes con CMB HER2 positivo, CMT, CGA u otros tipos de tumores, y voluntarios sanos, en 18 ensayos de fase I, II y III que recibieron trastuzumab IV. Un modelo de dos compartimentos con eliminación lineal y no lineal paralela desde el compartimento central describió el perfil de concentración-tiempo de trastuzumab. 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 para la semivida de eliminación de trastuzumab. El $t_{1/2}$ disminuye con concentraciones decrecientes dentro de un intervalo de dosificación (ver Tabla 16). Los pacientes con CMM y CMT presentaron parámetros de FK similares (por ejemplo, aclaramiento (CL), volumen del compartimento central (V_c)) y exposiciones en estado estable predichas por la población (C_{\min} , C_{\max} y AUC). El aclaramiento lineal fue de 0,136 L/día para CMM, 0,112 L/día para CMT y 0,176 L/día para CGA. Los valores de los parámetros de eliminación no lineal fueron de 8,81 mg/día para la velocidad máxima de eliminación (V_{\max}) y de 8,92 $\mu\text{g/mL}$ para la constante de

Michaelis-Menten (K_m) para los pacientes con CMM, CMT y CGA. El volumen del compartimento central fue de 2,62 L para los pacientes con CMM y CMT y de 3,63 L para los pacientes con CGA. En el modelo de FK de población final, además del tipo de tumor primario, se identificaron el peso corporal, la aspartato aminotransferasa sérica y la albúmina como covariables estadísticamente significativas que afectaban a la exposición del trastuzumab. Sin embargo, la magnitud del efecto de estas covariables sobre la exposición al trastuzumab sugiere que es poco probable que estas covariables tengan un efecto clínicamente significativo sobre las concentraciones de trastuzumab. Los valores de exposición de FK predichos para la población (mediana con percentiles 5 - 95) y los valores de los parámetros de PK en concentraciones clínicamente relevantes (C_{\max} y C_{\min}) para pacientes con CMM, CMT y CGA tratados con los regímenes de dosificación una vez a la semana y una vez cada 3 semanas aprobados se muestran en la Tabla 14 (Ciclo 1), Tabla 15 (estado estable) y Tabla 16 (parámetros de PK).

Tabla 14. Valores de exposición de FK del ciclo 1 predichos por la población (mediana con percentiles 5-95) para regímenes de dosificación IV de trastuzumab en pacientes con CMM, CMT y CGA

Régimen	Tipo de tumor primario	N	C_{\min} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _{0-21 días} ($\mu\text{g}\cdot\text{día/mL}$)
8mg/kg + 6mg/kg una vez cada 3 semanas	CMM	805	28,7 (2,9–46,3)	182 (134–280)	1376 (728–1998)
	CMT	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)
4mg/kg + 2mg/kg cada semana	CMM	805	37,4 (8,7–58,9)	76,5 (49,4–114)	1073 (597–1584)
	CMT	390	38,9 (25,3–58,8)	76,0 (54,7–104)	1074 (783–1502)

Tabla 15. Valores de exposición de FK del estado estable predichos por la población (mediana con percentiles 5-95) para regímenes de dosificación IV de trastuzumab en pacientes con CMM, CMT y CGA

Régimen	Tipo de tumor primario	N	Cmin, ss* (µg/mL)	Cmax, ss** (µg/mL)	AUCss, 0-21 días (µg.día/mL)	Tiempo de estado estable*** (semana)
8mg/kg + 6mg/kg una vez cada 3 semanas	CMM	805	44,2 (1,8–85,4)	179 (123–266)	1736 (618–2756)	12
	CMT	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
4mg/kg + 2mg/kg cada semana	CMM	805	63,1 (11,7–107)	107 (54,2–164)	1710 (581–2715)	12
	CMT	390	72,6 (46–109)	115 (82,6–160)	1893 (1309–2734)	14

*Cmin, ss–Cmin en estado estable

**Cmax, ss = Cmax en estado estable

*** Tiempo hasta el 90 % del estado estable

Tabla 16. Valores de los parámetros de FK predichos por poblaciones en estado estable para los regímenes de dosificación IV de trastuzumab en pacientes con CMM, CMT y CGA

Régimen	Tipo de tumor primario	N	Rango de CL total de Cmax,ss a Cmin,ss (L/día)	Rango de t1/2 de Cmax,ss a Cmin,ss (día)
8mg/kg + 6mg/kg una vez cada 3 semanas	CMM	805	0,183–0,302	15,1–23,3
	CMT	390	0,158–0,253	17,5–26,6
	CGA	274	0,189–0,337	12,6–20,6
4mg/kg + 2mg/kg cada semana	CMM	805	0,213–0,259	17,2–20,4
	CMT	390	0,184–0,221	19,7–23,2

Lavado de Trastuzumab

El período de lavado de trastuzumab se evaluó tras la administración intravenosa una vez cada semana o una vez cada 3 semanas utilizando el modelo de FK de población. Los resultados de estas simulaciones indican que al menos el 95 % de los pacientes alcanzarán concentraciones que son <1 µg/mL (aproximadamente el 3 % de la población predicha Cmin, ss, o alrededor del 97 % de lavado) a los 7 meses.

ECD de HER 2 liberado circulante

Los análisis exploratorios de las covariables con información solo en un subconjunto de pacientes sugirieron que los pacientes con mayor nivel de HER2-ECD liberado tenían un aclaramiento no lineal

más rápido (menor K_m) ($P < 0,001$). Existía una correlación entre el antígeno liberado y los niveles de SGOT/AST; parte del impacto del antígeno liberado sobre el aclaramiento podría explicarse por los niveles de SGOT/AST.

Los niveles iniciales del ECD de HER2 liberado observados en los pacientes con CGM eran comparables a los de los pacientes con CMM y CMT, y no se observó ningún impacto aparente en el aclaramiento de trastuzumab.

Datos no clínicos sobre seguridad

No hubo pruebas de toxicidad aguda o relacionada con dosis múltiples en ensayos de hasta 6 meses, ni de toxicidad reproductiva en ensayos de teratología, fertilidad femenina o toxicidad gestacional tardía/transferencia placentaria. El trastuzumab no es genotóxico. Un ensayo sobre la trehalosa, uno de los principales excipientes de la formulación, no reveló toxicidad alguna.

No se han realizado ensayos a largo plazo en animales para establecer el potencial carcinogénico del trastuzumab, ni para determinar sus efectos sobre la fertilidad en los machos.

Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación

Este medicamento no debe mezclarse ni diluirse con otros medicamentos.

No diluir con soluciones de glucosa ya que éstas provocan la agregación de la proteína.

Reconstitución y dilución asépticas:

Tras la reconstitución aséptica con agua estéril para inyectables, se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución reconstituida durante 24 horas a 2 °C– 8 °C. Cualquier resto de solución reconstituida debe desecharse.

Tras la reconstitución con el disolvente suministrado con los viales que contienen 440 mg de trastuzumab, la solución reconstituida es física y químicamente estable durante 28 días a 2 °C– 8 °C en condiciones asépticas controladas y validadas. Cualquier resto de solución reconstituida debe desecharse.

Las soluciones de Herticad® para perfusión intravenosa son física y químicamente estables en bolsas de policloruro de vinilo, polietileno o polipropileno que contienen la solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9 %) durante 24 horas a 2 °C– 8 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituida de Herticad® con agua para inyectables y la solución de infusión de Herticad® deben utilizarse inmediatamente. El producto no está destinado a ser almacenado después de la reconstitución y dilución a menos que esto haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

Herticad® IV se suministra en viales estériles sin conservantes no pirogénicos de un solo uso.

Debe utilizarse una técnica aséptica adecuada para los procedimientos de reconstitución y dilución. Debe tenerse cuidado para garantizar la esterilidad de las soluciones preparadas. Dado que el medicamento no contiene ningún conservante antimicrobiano ni agentes bacteriostáticos, debe observarse una técnica aséptica.

Preparación, manipulación y almacenamiento asépticos:

Debe garantizarse una manipulación aséptica al preparar la infusión. La preparación debe ser:

- realizada en condiciones asépticas por personal formado de acuerdo con las normas de buenas prácticas, especialmente en lo que respecta a la preparación aséptica de productos parenterales.

- realizada en una campana de flujo laminar o en una cabina de seguridad biológica siguiendo las precauciones estándar para la manipulación segura de agentes intravenosos.

- seguida de un almacenamiento adecuado de la solución preparada para perfusión intravenosa para garantizar el mantenimiento de las condiciones asépticas

Cada vial que contiene 150 mg de trastuzumab se reconstituye con 7,2 mL de agua para inyectables (no suministrada). Debe evitarse el uso de otros disolventes de reconstitución.

Esto produce una solución de 7,2 mL para uso en dosis única, que contiene aproximadamente 21 mg/mL de trastuzumab con un pH de aproximadamente 6,0.

Cada vial que contiene 440 mg de trastuzumab se reconstituye con 20,0 mL de disolvente (suministrado) o agua para inyectables (no suministrada). Debe evitarse el uso de otros disolventes de reconstitución.

Esto produce una solución de 20 mL para uso en dosis única, que contiene aproximadamente 21 mg/mL de trastuzumab con un pH de aproximadamente 6,0.

Herticad® debe manipularse con cuidado durante la reconstitución. La formación excesiva de espuma durante la reconstitución o la agitación de la solución reconstituida puede ocasionar problemas con la cantidad de Herticad® que puede extraerse del vial.

La solución reconstituida no debe congelarse.

Instrucciones para la reconstitución aséptica:

1)Con una jeringa estéril inyectar lentamente agua para inyecciones o disolvente en el vial que contiene liofilizado Herticad®, dirigiendo el chorro hacia la torta liofilizada.

2)Agitar suavemente el vial para facilitar la reconstitución. ¡NO AGITAR!

Es habitual que se forme una ligera espuma en el producto al reconstituirlo. Dejar reposar el vial durante unos 5 minutos. Herticad® reconstituido resulta en una solución transparente incolora a amarillo pálido y debe estar esencialmente libre de partículas visibles.

Determinar el volumen de la solución necesario:

- basado en una dosis de carga de 4 mg de trastuzumab/kg de peso corporal, o una dosis semanal posterior de 2 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

Volumen (mL) = Peso corporal (kg) x dosis (4 mg/kg de carga o 2 mg/kg de mantenimiento)
21 (mg/mL, concentración de la solución reconstituida)

- basado en una dosis de carga de 8 mg de trastuzumab/kg de peso corporal, o una dosis posterior cada 3 semanas de 6 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

Volumen (mL) = Peso corporal (kg) x dosis (8 mg/kg de carga o 6 mg/kg de mantenimiento)
21 (mg/mL, concentración de la solución reconstituida)

La cantidad adecuada de solución debe extraerse del vial y añadirse a una bolsa de infusión que contenga 250 mL de solución de cloruro sódico al 0,9%. No utilizar con soluciones que contengan glucosa (ver la Sección 6.2). La bolsa debe invertirse suavemente para mezclar la solución con el fin de evitar la formación de espuma. Una vez preparada la infusión, debe administrarse inmediatamente. Si se diluye asépticamente, puede conservarse durante 24 horas (conservar a 2 °C–8 °C). Si se diluye con el disolvente suministrado con el vial que contiene 440 mg de trastuzumab, la solución puede conservarse durante 28 días a 2 °C–8 °C y puede utilizarse para inyecciones múltiples.

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de su administración.

Herticad® es de un solo uso, ya que el producto no contiene conservantes. Todo medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

Todo medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

No se han observado incompatibilidades entre trastuzumab y las bolsas de policloruro de vinilo, polietileno o polipropileno.

Fecha de aprobación/revisión del texto: 2025/12/11