

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ontruzant 150 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
Ontruzant 420 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ontruzant 150 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Un vial contiene 150 mg de trastuzumab, anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado producido por células de mamífero (ovario de hámster chino) cultivadas en suspensión y purificadas por varias etapas de cromatografía, incluidos inactivación viral específica y procedimientos de eliminación.

Ontruzant 420 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Un vial contiene 420 mg de trastuzumab, anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado producido por células de mamífero (ovario de hámster chino) cultivadas en suspensión y purificadas por varias etapas de cromatografía, incluidos inactivación viral específica y procedimientos de eliminación.

La solución reconstituida de Ontruzant contiene 21 mg/ml de trastuzumab.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Polvo liofilizado de color blanco a amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico

Ontruzant 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 esquemas 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 presentado una falta de respuesta 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 aromatasasa para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con CMM y receptor hormonal positivo, que no hayan sido previamente tratadas con trastuzumab.

Cáncer de mama incipiente

Ontruzant está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama incipiente (CMI) HER2 positivo.

- Después de la cirugía, la quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y la radioterapia (si procede) (ver sección 5.1).
- Después de la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino.
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de tratamiento adyuvante con Ontruzant para la enfermedad localmente avanzada (incluida la enfermedad inflamatoria) o los tumores >2 cm de diámetro (ver secciones 4.4 y 5.1).

Ontruzant se debe emplear únicamente en pacientes con cáncer de mama metastásico o con cáncer de mama incipiente, cuyos tumores tengan sobreexpresión de HER2 o amplificación del gen HER2 determinadas mediante un método exacto y validado (ver secciones 4.4 y 5.1).

Cáncer gástrico metastásico

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

Ontruzant se debe emplear únicamente en pacientes con cáncer gástrico metastásico (CGM), cuyos tumores tengan sobreexpresión de HER2 definida por IHC2+ y confirmada por un resultado SISH o FISH o por un resultado IHC3+. Se deben emplear métodos de valoración exactos y validados (ver secciones 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Es obligatorio determinar el estado de HER2 antes de iniciar el tratamiento (ver secciones 4.4 y 5.1). El tratamiento con Ontruzant únicamente lo debe iniciar un médico con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica (ver sección 4.4) y únicamente lo debe administrar un profesional sanitario.

La formulación de Ontruzant intravenoso no está prevista para la administración subcutánea y se debe administrar solamente mediante perfusión intravenosa.

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

Posología

Cáncer de mama metastásico

Pauta cada 3 semanas

La dosis de carga inicial 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 carga.

Pauta semanal

La dosis de carga inicial recomendada de Ontruzant es de 4 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada de Ontruzant es de 2 mg/kg de peso a la semana, comenzando una semana después de la dosis de carga.

Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel

En los estudios pivotaes (H0648g, M77001), se administró paclitaxel o docetaxel al día siguiente de la primera dosis de trastuzumab (para información acerca de las dosis, ver la ficha técnica de paclitaxel o docetaxel) e inmediatamente después de las siguientes dosis de trastuzumab si se toleraba bien la dosis precedente de trastuzumab.

Administración en combinación con un inhibidor de la aromataasa

En el estudio pivotal (BO16216), se administraron trastuzumab y anastrozol desde el día 1. No hubo restricciones en cuanto al momento para la administración de trastuzumab y anastrozol (para información acerca de la dosis, ver la ficha técnica de anastrozol o de otros inhibidores de la aromataasa).

Cáncer de mama incipiente

Pauta semanal y cada 3 semanas

En la pauta cada tres semanas la dosis de carga inicial recomendada de Ontruzant es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada de Ontruzant es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

En la pauta semanal la dosis de carga inicial es de 4 mg/kg seguida de 2 mg/kg a la semana, de forma concomitante con paclitaxel tras la quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida.

Ver sección 5.1 para tratamiento de combinación con quimioterapia.

Cáncer gástrico metastásico

Pauta cada 3 semanas

La dosis de carga inicial 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 carga.

Cáncer de mama y cáncer gástrico

Duración del tratamiento

Los pacientes con CMM o CGM deben ser tratados con Ontruzant hasta progresión de la enfermedad. Los pacientes con CMI deben ser tratados con Ontruzant durante 1 año o hasta recaída de la enfermedad, lo que ocurra primero; no se recomienda prolongar el tratamiento en CMI más de un año (ver sección 5.1).

Reducción de la dosis

Durante los ensayos clínicos no se efectuó ninguna reducción de la dosis de trastuzumab. Los pacientes pueden continuar el tratamiento durante los periodos de mielosupresión reversible inducida

por quimioterapia, 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 aromataasa 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 %, se debe suspender el tratamiento y repetir la evaluación de la FEVI en un plazo de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más, o si se ha desarrollado insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) sintomática, se debe considerar seriamente suspender el tratamiento con Ontruzant, a menos que los beneficios para un paciente concreto se consideren mayores que los riesgos. Se debe derivar a estos pacientes al cardiólogo para una evaluación y realizar un seguimiento.

Dosis omitidas

Si al paciente no se le ha administrado una dosis de Ontruzant y ha transcurrido una semana o menos, se le debe administrar lo antes posible la dosis habitual de mantenimiento (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada tres semanas: 6 mg/kg). No se 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 una dosis de Ontruzant y ha transcurrido más de una semana, se le debe volver a administrar una dosis de carga de Ontruzant durante aproximadamente 90 minutos (pauta semanal: 4 mg/kg; pauta cada tres semanas: 8 mg/kg) lo antes posible. Las dosis de mantenimiento posteriores de Ontruzant (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada tres semanas: 6 mg/kg) 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 afectaron a la biodisponibilidad de trastuzumab.

Población pediátrica

El uso de Ontruzant en la población pediátrica no es apropiado.

Forma de administración

Ontruzant se administra por vía intravenosa. La dosis de carga se debe administrar en una perfusión intravenosa durante 90 minutos. La administración como pulso o bolo intravenoso está prohibida. La perfusión intravenosa de Ontruzant la debe administrar un profesional sanitario entrenado en el manejo de la anafilaxia y debe disponer de un equipo de emergencias. 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 (ver secciones 4.4 y 4.8). La interrupción o la disminución de la velocidad de la perfusión pueden ayudar a controlar estos síntomas. Se puede reanudar la perfusión cuando los síntomas remitan.

Si la dosis de carga inicial se tolera bien, las dosis siguientes se pueden administrar en perfusiones de 30 minutos.

Para consultar las instrucciones de reconstitución de la formulación intravenosa de Ontruzant antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a trastuzumab, a las proteínas murinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

- Disnea grave en reposo debido a las complicaciones de la neoplasia avanzada o que requiere tratamiento con oxígeno complementario.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

La determinación de HER2 debe llevarse a cabo en un laboratorio especializado que pueda asegurar una adecuada validación de los procedimientos de valoración (ver sección 5.1).

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

Disfunción cardíaca

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con trastuzumab tienen un riesgo mayor de desarrollar ICC (clase funcional II-IV de la New York Heart Association [NYHA]) 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 la quimioterapia con una antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Estos pueden ser de moderados a graves y se han asociado a muerte (ver sección 4.8). Además, se debe tener precaución cuando se trate a pacientes con un mayor riesgo cardíaco, p. ej., hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias documentada, ICC, FEVI <55 % y edad avanzada.

Todos los candidatos para el tratamiento con trastuzumab, pero especialmente aquellos tratados previamente con antraciclina y ciclofosfamida (AC), se deben someter a una evaluación cardíaca basal que incluya antecedentes y exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y/o ventriculografía isotópica (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 suspensión del tratamiento hasta los 24 meses desde la última administración de trastuzumab. Se debe efectuar una cuidadosa evaluación del beneficio-riesgo antes de decidir el tratamiento con trastuzumab.

Trastuzumab puede permanecer en el torrente sanguíneo hasta 7 meses tras la finalización del tratamiento con trastuzumab, según el análisis farmacocinético poblacional de todos los datos disponibles (ver sección 5.2). Tras la suspensión de trastuzumab, los pacientes que reciban antraciclinas pueden posiblemente correr un mayor riesgo de padecer disfunción cardíaca. Si fuera posible, el médico debe evitar el tratamiento basado en antraciclinas durante un tiempo de hasta 7 meses tras finalizar el tratamiento con trastuzumab. En caso de que se utilicen antraciclinas, se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes que tras el cribado basal presenten acontecimientos cardiovasculares deben someterse a una evaluación cardiológica más exhaustiva. Se debe monitorizar la función cardíaca a 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 de monitorizaciones más frecuentes (p. ej., cada 6-8 semanas). Si los pacientes tienen una disminución continuada de la función ventricular izquierda, pero permanecen asintomáticos, el médico debe valorar la suspensión del tratamiento en caso que no se observe un beneficio clínico con el tratamiento con trastuzumab.

No se ha estudiado de forma prospectiva la seguridad tras continuar o reanudar el tratamiento con trastuzumab en pacientes que presenten disfunción cardíaca. Si el porcentaje de FEVI desciende ≥ 10 puntos respecto al valor inicial y hasta por debajo del 50 %, se debe suspender el tratamiento 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 trastuzumab, a menos que los beneficios para un paciente concreto se consideren mayores que los riesgos.

Si se desarrolla insuficiencia cardíaca sintomática durante el tratamiento con trastuzumab, se debe tratar con los medicamentos habituales para la ICC. La mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC o disfunción cardíaca asintomática en los ensayos pivotaes mejoraron con el tratamiento habitual para la ICC, que incluía un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) 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 trastuzumab y antraciclinas simultáneamente en combinación para el tratamiento de CMM.

Los pacientes con CMM a los que previamente se les haya administrado antraciclinas también corren el riesgo de presentar disfunción cardíaca al ser tratados con trastuzumab, aunque este riesgo es menor que con el uso simultáneo de trastuzumab y antraciclinas.

Cáncer de mama incipiente

En los pacientes con CMI, se deben repetir las evaluaciones cardiológicas, como las realizadas al inicio, cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses después de la suspensión del tratamiento, hasta 24 meses desde la última administración de trastuzumab. En los pacientes que reciben quimioterapia con antraciclina se recomienda un mayor seguimiento, y se debe hacer cada año hasta 5 años, desde la última administración de trastuzumab, 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 médico, antecedentes de ICC o existencia de ICC (clase funcional II-IV de la NYHA), FEVI < 55 %, otras miocardiopatías, arritmia cardíaca que requiera tratamiento médico, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, hipertensión mal controlada (los pacientes con hipertensión controlada con el tratamiento médico de elección fueron elegibles) o con derrame pericárdico con compromiso hemodinámico fueron excluidos de los ensayos pivotaes de trastuzumab en adyuvancia y neoadyuvancia del cáncer de mama incipiente y, por lo tanto, no se puede recomendar el tratamiento en estos pacientes.

Tratamiento adyuvante

No se debe administrar trastuzumab y antraciclinas simultáneamente en combinación para el tratamiento adyuvante.

En los pacientes con CMI 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 se administró trastuzumab 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 3 estudios pivotaes realizados, con una mediana de seguimiento disponible de 5,5 años (BCIRG 006), se observó un aumento continuo de hasta el 2,37 % en la tasa acumulada de acontecimientos cardíacos sintomáticos o de FEVI en los

pacientes a los que se administró trastuzumab simultáneamente con un taxano después del tratamiento con antraciclinas, en comparación con un 1 % aproximadamente en los dos grupos de comparación (antraciclina y ciclofosfamida seguidas de taxano y taxano, carboplatino y trastuzumab).

Los factores de riesgo para los acontecimientos cardiacos identificados en cuatro grandes ensayos adyuvantes fueron 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 uso previo o simultáneo de antihipertensores. En los pacientes que recibieron trastuzumab tras la finalización de quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunciones cardiacas se asoció a una mayor dosis acumulada de antraciclina administrada antes del comienzo de trastuzumab y a un índice de masa corporal (IMC) >25 kg/m².

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En los pacientes con CMI elegibles para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, se debe administrar trastuzumab simultáneamente con antraciclinas únicamente en pacientes no tratados previamente con quimioterapia y únicamente con esquemas de antraciclinas a dosis bajas, es decir, dosis máximas acumulativas de 180 mg/m² de doxorubicina o de 360 mg/m² de epirubicina.

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

La experiencia de la administración simultánea de trastuzumab con esquemas de antraciclinas a dosis bajas se limita al ensayo MO16432.

En el ensayo pivotal MO16432, trastuzumab se administró simultáneamente con quimioterapia neoadyuvante que contenía tres ciclos de doxorubicina (dosis acumulativa de 180 mg/m²).

La incidencia de disfunción cardiaca sintomática fue del 1,7 % en el grupo de trastuzumab.

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

Reacciones asociadas a la perfusión e hipersensibilidad

Se han notificado reacciones graves asociadas a la perfusión de trastuzumab entre las que se incluyen disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, disminución de la saturación de oxígeno, anafilaxia, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema (ver sección 4.8). Se puede utilizar medicación previa para reducir el riesgo de aparición de estas reacciones. 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 reducir la velocidad de perfusión y se debe monitorizar al paciente hasta la resolución de todos los síntomas observados (ver sección 4.2). Estos síntomas se pueden tratar con un analgésico/antipirético como meperidina o paracetamol, o con 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 han tratado satisfactoriamente con tratamiento complementario tal como oxígeno, agonistas beta y corticoesteroides. En raras ocasiones, estas reacciones se asocian a un curso clínico que termina con la muerte del paciente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debido a las complicaciones de la neoplasia avanzada y las comorbilidades pueden correr un mayor riesgo de presentar una reacción mortal a la perfusión. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con trastuzumab (ver sección 4.3).

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. Se debe advertir a los pacientes de la posibilidad de un inicio tardío y se les debe informar que se pongan en contacto 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 (ver sección 4.8). Estas reacciones han sido mortales en algunas ocasiones. Además, se han observado casos de enfermedad pulmonar intersticial que incluyen infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Los factores de riesgo asociados a la enfermedad pulmonar intersticial incluyen el tratamiento previo o concomitante con otros tratamientos antineoplásicos asociados conocidos, tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Estas reacciones pueden ocurrir como parte de una reacción relacionada con la perfusión o tener un inicio tardío. Los pacientes que presenten disnea en reposo debido a las complicaciones de la neoplasia avanzada y las comorbilidades pueden correr un mayor riesgo de presentar reacciones pulmonares. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con trastuzumab (ver sección 4.3). Se debe prestar especial atención a las neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Efecto de trastuzumab en la farmacocinética de otros antineoplásicos

Los datos de farmacocinética de los estudios BO15935 y M77004 en mujeres con CMM HER2 positivo sugirieron que la exposición a paclitaxel y doxorubicina (y a sus metabolitos principales 6- α hidroxil-paclitaxel, OH-P y doxorubicinol, DOL) no se vio alterada por la presencia de trastuzumab (dosis de carga de 8 mg/kg o de 4 mg/kg como una perfusión intravenosa seguida de una perfusión de 6 mg/kg cada 3 semanas o 2 mg/kg cada semana, respectivamente). Sin embargo, trastuzumab puede aumentar la exposición total de un metabolito de la doxorubicina (7-deoxi-13 dihidro-doxorrubicinona, D7D). La bioactividad de D7D y el impacto clínico del aumento de este metabolito no se pudieron esclarecer.

Los datos del estudio JP16003, un estudio con un grupo único de trastuzumab (dosis de carga de 4 mg/kg como una perfusión intravenosa y una perfusión de 2 mg/kg cada semana) y docetaxel (una perfusión intravenosa de 60 mg/m²) 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 utilizan con o sin trastuzumab. Los resultados de este subestudio sugirieron que la exposición a los metabolitos bioactivos de capecitabina (p. ej., 5-FU) no se vio afectada por el uso simultáneo de cisplatino ni por el uso simultáneo de cisplatino más trastuzumab. Sin embargo, la capecitabina por sí misma mostró concentraciones más altas y una semivida mayor cuando se combinó con trastuzumab. Los datos también sugirieron que la farmacocinética de cisplatino no se vio afectada por el uso simultáneo de capecitabina ni por el uso simultáneo de capecitabina más trastuzumab.

Los datos farmacocinéticos del estudio H4613g/GO01305 en pacientes con cáncer HER2 positivo metastásico o localmente avanzado inoperable sugirieron que trastuzumab no afectó a la farmacocinética de carboplatino.

Efecto de los antineoplásicos en la farmacocinética de trastuzumab

En la comparación de las concentraciones séricas simuladas de trastuzumab después de trastuzumab en monoterapia (dosis de carga de 4 mg/kg y 2 mg/kg a la semana como una perfusión intravenosa) y las concentraciones séricas observadas en mujeres japonesas con CMM HER2 positivo (estudio JP16003) no se encontró evidencia de un efecto farmacocinético de la administración simultánea de docetaxel en la farmacocinética de trastuzumab.

La comparación de los resultados farmacocinéticos de dos estudios de fase II (BO15935 y M77004) y de un estudio de fase III (H0648g) en los que los pacientes fueron tratados concomitantemente con trastuzumab y paclitaxel y de dos estudios de fase II en los que se administró trastuzumab en monoterapia (W016229 y MO16982) en mujeres con CMM HER2 positivo, indica que las concentraciones séricas mínimas de trastuzumab individuales y medias variaron dentro y entre los estudios, pero no hubo ningún efecto claro de la administración concomitante de paclitaxel en la farmacocinética de trastuzumab. La comparación de los datos farmacocinéticos de trastuzumab del estudio 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 en los que trastuzumab se administró en monoterapia (H0649g) o en combinación con antraciclina más ciclofosfamida o paclitaxel (H0648g), sugirió que doxorubicina y paclitaxel no tienen efecto en la farmacocinética de trastuzumab.

Los datos farmacocinéticos del estudio H4613g/GO01305 sugirieron que carboplatino no afectó a la farmacocinética de trastuzumab.

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

4.6 Fertilidad, 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 trastuzumab y durante 7 meses después de finalizar el tratamiento (ver sección 5.2).

Embarazo

Se han llevado a cabo estudios de reproducción en macacos *Cynomolgus* a dosis de 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 fetal. 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). Se desconoce si trastuzumab puede afectar a 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 asociados a oligohidramnios, algunos relacionados con hipoplasia pulmonar fetal, en mujeres embarazadas en tratamiento con trastuzumab. Si se produjera un embarazo, se debe advertir a la mujer acerca de la posibilidad de daño fetal. Si se trata a una mujer embarazada con trastuzumab, o si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento con trastuzumab o durante los 7 meses posteriores a la última dosis de trastuzumab, es deseable realizar un seguimiento estrecho por un equipo multidisciplinar.

Lactancia

Un estudio llevado a cabo en macacos *Cynomolgus* a dosis 25 veces la dosis de mantenimiento semanal en humanos de 2 mg/kg de la formulación intravenosa de trastuzumab, desde el día 120 al día 150 de embarazo, demostró que trastuzumab se excreta en la leche post-parto. La exposición de trastuzumab en el útero y 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 7 meses tras finalizar dicha terapia.

Fertilidad

No hay datos disponibles de la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Ontruzant sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña (ver sección 4.8). Durante el tratamiento con Ontruzant pueden ocurrir mareos o somnolencia (ver sección 4.8). Los pacientes que presenten síntomas relacionados con la perfusión (ver sección 4.4.) deben ser avisados para que no conduzcan o manejen maquinaria hasta que los síntomas remitan.

4.8 Reacciones adversas

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 la disfunción cardíaca, las reacciones relacionadas con la perfusión, la hematotoxicidad (en particular neutropenia), las infecciones y las reacciones adversas pulmonares.

Tabla de reacciones adversas

En esta sección, se definen 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 ($< 1/10.000$) y 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 los ensayos clínicos pivotaes y en la fase de poscomercialización.

Todos los términos incluidos se basan en los porcentajes más altos observados en los ensayos clínicos pivotaes. Además, en la Tabla 1 de incluyen los datos posteriores a la comercialización.

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas con trastuzumab intravenoso en monoterapia o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos pivotaes (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
	Gripe	Frecuentes
	Sinusitis	Frecuentes
	Infección cutánea	Frecuentes
	Rinitis	Frecuentes
	Infección del tracto respiratorio superior	Frecuentes
	Infección del tracto urinario	Frecuentes
	Faringitis	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	Neutropenia febril	Muy frecuentes

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
sistema linfático	Anemia	Muy frecuentes
	Neutropenia	Muy frecuentes
	Disminución del recuento de leucocitos/leucopenia	Muy frecuentes
	Trombocitopenia	Muy frecuentes
	Hipoprotrombinaemia	Frecuencia no conocida
	Trombocitopenia inmune	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes
	⁺ Reacción anafiláctica	Raras
	⁺ Shock anafiláctico	Raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso/pérdida de peso	Muy frecuentes
	Anorexia	Muy frecuentes
	Síndrome de lisis tumoral	Frecuencia no conocida
	Hiperpotasemia	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuentes
	Ansiedad	Frecuentes
	Depresión	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	¹ Temblor	Muy frecuentes
	Mareo	Muy frecuentes
	Cefalea	Muy frecuentes
	Parestesia	Muy frecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes
	Neuropatía periférica	Frecuentes
	Hipertonía	Frecuentes
	Somnolencia	Frecuentes
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 cardiacos	¹ Disminución de la presión sanguínea	Muy frecuentes
	¹ Aumento de la presión sanguínea	Muy frecuentes
	¹ Latido irregular del corazón	Muy frecuentes
	¹ Aleteo cardiaco	Muy frecuentes
	Disminución de la fracción de eyección*	Muy frecuentes
	⁺ Insuficiencia cardiaca (congestiva)	Frecuentes
	⁺ Taquiarritmia supraventricular	Frecuentes
	Miocardopatía	Frecuentes
	¹ Palpitaciones	Frecuentes
	Derrame pericárdico	Poco frecuentes
	Shock cardiogénico	Frecuencia no conocida
Ritmo de galope	Frecuencia no conocida	
Trastornos vasculares	Sofocos	Muy frecuentes
	⁺ ¹ Hipotensión	Frecuentes
	Vasodilatación	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	⁺ Disnea	Muy frecuentes
	Tos	Muy frecuentes
	Epistaxis	Muy frecuentes
	Rinorrea	Muy frecuentes
	⁺ Neumonía	Frecuentes
Asma	Frecuentes	

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
	Alteración pulmonar	Frecuentes
	⁺ Derrame pleural	Frecuentes
	⁺¹ Sibilancia	Poco frecuentes
	Neumonitis	Poco frecuentes
	⁺ Fibrosis pulmonar	Frecuencia no conocida
	⁺ Dificultad respiratoria	Frecuencia no conocida
	⁺ Insuficiencia respiratoria	Frecuencia no conocida
	⁺ Infiltración pulmonar	Frecuencia no conocida
	⁺ Edema pulmonar agudo	Frecuencia no conocida
	⁺ Síndrome de dificultad respiratoria aguda	Frecuencia no conocida
	⁺ Broncoespasmo	Frecuencia no conocida
	⁺ 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
	Hemorroides	Frecuentes
	Sequedad de boca	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Lesión traumática hepatoceleular	Frecuentes
	Hepatitis	Frecuentes
	Dolor a la palpación del hígado	Frecuentes
	Ictericia	Raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Muy frecuentes
	Erupción cutánea	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
	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	

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
	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
	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 comunicadas asociadas a un desenlace de muerte.

[‡]Indica reacciones adversas que han sido comunicadas mayoritariamente asociadas con reacciones relacionadas con la perfusión. Los porcentajes específicos para estas reacciones no están disponibles.

*Observado con el tratamiento combinado seguido de antraciclinas y combinado con taxanos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Disfunción cardiaca

La insuficiencia cardiaca congestiva (clase funcional II-IV de la NYHA) es una reacción adversa frecuente asociada al uso de trastuzumab y se ha asociado a desenlaces mortales (ver sección 4.4). Se han observado signos y síntomas de disfunción cardiaca tales como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope S3 o disminución de la fracción de eyección ventricular en pacientes tratados con trastuzumab (ver sección 4.4).

En 3 ensayos clínicos pivotaes de trastuzumab adyuvante administrado en combinación con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardiaca de grado 3/4 (concretamente insuficiencia cardiaca congestiva sintomática) fue similar a la de los pacientes que recibieron quimioterapia sola (es decir, no recibieron trastuzumab) y a la de los pacientes que recibieron trastuzumab secuencialmente después de un taxano (0,3-0,4 %). La tasa fue mayor en los pacientes que recibieron trastuzumab simultáneamente con un taxano (2,0 %). En el tratamiento neoadyuvante, la experiencia de la administración simultánea de trastuzumab con esquemas de antraciclinas a dosis bajas es limitada (ver sección 4.4).

Cuando se administró trastuzumab tras completar la quimioterapia adyuvante, se observó fallo cardiaco (clase funcional III-IV de la NYHA) en un 0,6 % de los 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 (clase funcional III y IV de la NYHA) tras 1 año de tratamiento en el grupo de trastuzumab fue del 0,8 % y la tasa de disfunción del ventrículo izquierdo asintomática y sintomática leve fue del 4,6 %.

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

En los ensayos pivotaes en metástasis de trastuzumab intravenoso, la incidencia de disfunción cardíaca varió entre un 9 % y un 12 % cuando se administró en combinación con paclitaxel, en comparación con un 1 %-4 % para paclitaxel solo. En monoterapia, la incidencia fue de un 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 del 2,2 % en los pacientes que estaban recibiendo trastuzumab y docetaxel, en comparación con el 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 tratamiento habitual para la ICC.

Reacciones a la perfusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad

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 relacionadas con la perfusión 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, erupción cutánea, náuseas, vómitos y cefalea (ver sección 4.4). La tasa de reacciones relacionadas con la perfusión de todos los niveles varió entre los diferentes estudios, dependiendo de la indicación, la metodología de la recogida de datos y de si trastuzumab se administraba simultáneamente con quimioterapia o en monoterapia.

Las reacciones anafilácticas graves que requieren intervención inmediata adicional pueden ocurrir durante la primera o la segunda perfusión de trastuzumab (ver sección 4.4) y se han asociado a un desenlace mortal.

Se han observado reacciones anafilactoides en casos aislados.

Hematotoxicidad

Se observaron casos muy frecuentes de neutropenia febril, leucopenia, anemia, trombocitopenia y neutropenia. No se conoce la frecuencia de aparición de la hipoprotrombinemia. El riesgo de neutropenia se puede ver 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 incluyen, pero no se limitan: infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria (ver sección 4.4).

Los detalles sobre las medidas de minimización de riesgos de acuerdo con el Plan de Gestión de Riesgos de la UE se presentan en Advertencias y precauciones especiales de empleo (sección 4.4).

Inmunogenicidad

En el estudio neoadyuvante-adyuvante del CMP (BO22227), en una mediana de seguimiento de más de 70 meses, el 10,1 % (30/296) de los pacientes tratados con trastuzumab intravenoso desarrollaron anticuerpos frente a trastuzumab. Se detectaron anticuerpos anti-trastuzumab neutralizantes en muestras posteriores a las iniciales en 2 de 30 pacientes en el brazo de trastuzumab intravenoso.

No se conoce la relevancia clínica de estos anticuerpos. La presencia de anticuerpos anti-trastuzumab no tuvo impacto en la farmacocinética, la eficacia (determinada por la respuesta patológica completa [RpC] y supervivencia libre de eventos [SLE]) y la seguridad determinada por la aparición de reacciones relacionadas con la administración (RRAs) de trastuzumab.

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. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No hay experiencia de sobredosis en los ensayos clínicos con humanos. En los ensayos clínicos no se han administrado dosis superiores a 10 mg/kg de trastuzumab en monoterapia. 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 8 mg/kg. Hasta estos niveles, las dosis se toleraron bien.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antineoplásicos, anticuerpo monoclonal, código ATC: L01XC03

Ontruzant es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

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) utilizando tinción inmunohistoquímica (IHC) 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 IHC y entre un 7,1 % y un 42,6 % para FISH. Los estudios indican que los pacientes con cáncer de mama, cuyos tumores sobreexpresan HER2 tienen una supervivencia libre de enfermedad más corta que los pacientes cuyos tumores no sobreexpresan HER2. El dominio extracelular del receptor (ECD, p105) se puede liberar en el torrente sanguíneo y medirse 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 consecuencia, se ha demostrado que trastuzumab, tanto en ensayos *in vitro* como en animales, 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 en comparación con células cancerosas que no sobreexpresan HER2.

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

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

Trastuzumab se debe utilizar únicamente en pacientes cuyos tumores tengan sobreexpresión de HER2 o amplificación del gen HER2 determinadas mediante un método exacto y validado (ver sección 4.4). La sobreexpresión de HER2 se puede detectar mediante una evaluación basada en técnicas inmunohistoquímicas (IHC) de bloques tumorales fijados. La amplificación del gen HER2 se puede detectar mediante hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) o hibridación *in situ* por colorimetría (CISH) de bloques tumorales fijados. Los pacientes son aptos para recibir tratamiento con trastuzumab si muestran fuerte sobreexpresión de HER2, descrita como una calificación 3+ por IHC o como resultado positivo por FISH o CISH.

Para asegurarse de que los resultados son exactos y reproducibles, las pruebas se deben realizar en un laboratorio especializado que pueda garantizar la validación de los procedimientos analíticos.

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

Tabla 2. Sistema de puntuación recomendado para evaluar los patrones de tinción por 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	Negativa
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.	Negativa
2+	Se detecta una tinción completa de la membrana de débil a moderada en >10 % de las células tumorales.	Dudosa
3+	Se detecta una tinción intensa y 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 si el número de copias del gen HER2 por célula tumoral es 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 las pruebas y la interpretación de los resultados, consulte la información del producto proporcionada en los kits de análisis validados de FISH y CISH. Asimismo pueden proceder las recomendaciones oficiales sobre las pruebas de HER2.

En cualquier otro método que se emplee para la evaluación de la proteína HER2 o la expresión del gen, los análisis se deben realizar únicamente en laboratorios que utilicen métodos innovadores adecuados y validados. 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+).

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

Solo se deberá usar un método exacto y validado para determinar la sobreexpresión de HER2 o la amplificación del gen HER2. Se recomienda la prueba mediante IHC como primera opción y, en el

caso de que también se requiera conocer el estado de la amplificación del gen HER2, se debe usar la técnica de hibridación *in situ* con plata (SISH) o la FISH. Sin embargo, para poder evaluar en paralelo la histología y la morfología del tumor, se recomienda utilizar la técnica SISH. Para garantizar la validación de los procedimientos de análisis y la obtención de resultados exactos y reproducibles, las pruebas se deben realizar 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 del producto proporcionada en los kits de análisis para la determinación de HER2.

En el ensayo ToGA (BO18255), los pacientes con tumores IHC3+ o FISH positivos fueron definidos como HER2 positivos y, por lo tanto, fueron incluidos 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, definida como una calificación 3+ por IHC, o 2+ por IHC y un resultado de FISH positivo.

En un estudio de comparación de métodos (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 se debe detectar mediante una evaluación basada en técnicas inmunohistoquímicas (IHC) de bloques tumorales fijados y la amplificación del gen HER2 se debe detectar mediante hibridación *in situ* por fluorescencia usando SISH o FISH de bloques tumorales fijados.

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

Tabla 3. Sistema de puntuación recomendado para evaluar los patrones de tinción por 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	Negativa
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	Negativa
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	Positiva

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 no habían respondido a uno o más esquemas 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/m² perfundido en 3 horas) con o sin trastuzumab. En el estudio pivotal de docetaxel (100 mg/m² 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 se ha estudiado la eficacia de trastuzumab en combinación con paclitaxel en pacientes que no habían 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 pivotaes de trastuzumab en monoterapia y de trastuzumab combinado con 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 análisis del ensayo clínico de investigación llevado a cabo en un laboratorio central empleó 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 pivotaes con docetaxel, con o sin trastuzumab, fue la tinción 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.

Administración semanal para el cáncer de mama metastásico

Los resultados de eficacia provenientes de los estudios de tratamiento en monoterapia y combinado se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4. Resultados de eficacia de los estudios de tratamiento en monoterapia y combinado

Parámetro	Monoterapia	Tratamiento combinado			
	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 (IC del 95 %)	18 % (13-25)	49 % (36-61)	17 % (9-27)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Mediana de duración de la respuesta (meses) (IC del 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 de TTP (meses) (IC del 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)
Mediana de supervivencia (meses) (IC del 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 pudo estimar 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 tratar), resultados a 24 meses.

Tratamiento combinado con trastuzumab y anastrozol

Se ha estudiado trastuzumab en combinación con anastrozol como tratamiento de primera línea en pacientes posmenopáusicas 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 en comparación con el grupo de anastrozol (4,8 meses frente a 2,4 meses). En el resto de los parámetros, se observaron mejoras con el tratamiento combinado en 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). No se ha registrado ninguna diferencia en el tiempo hasta la respuesta ni en la duración de esta entre los grupos. La mediana de supervivencia global aumentó en 4,6 meses para las pacientes que recibían el tratamiento combinado. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa; sin embargo, más de la mitad de las pacientes del grupo que solo recibía anastrozol pasaron a recibir el tratamiento que contenía trastuzumab tras la progresión de la enfermedad.

Administración cada tres semanas para el cáncer de mama metastásico

Los resultados de eficacia procedentes de los estudios no comparativos de tratamiento en monoterapia y combinado se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Resultados de eficacia de los estudios no comparativos de tratamiento en monoterapia y combinado

Parámetro	Monoterapia		Tratamiento combinado	
	Trastuzumab ¹ N=105	Trastuzumab ² N=72	Trastuzumab más paclitaxel ³ N=32	Trastuzumab más docetaxel ⁴ N=110
Tasa de respuesta (IC del 95 %)	24 % (15-35)	27 % (14-43)	59 % (41-76)	73 % (63-81)
Mediana de 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)

Parámetro	Monoterapia		Tratamiento combinado	
	Trastuzumab ¹ N=105	Trastuzumab ² N=72	Trastuzumab más paclitaxel ³ N=32	Trastuzumab más docetaxel ⁴ N=110
Mediana de TTP (meses) (IC del 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 del 95 %)	ne	ne	ne	47,3 (32-ne)

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

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

Sitios 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 solo (21,8 % frente a 45,7 %; p=0,004). Más pacientes tratados con trastuzumab y paclitaxel progresaron en el sistema nervioso central que los tratados con paclitaxel solo (12,6 % frente a 6,5 %; p=0,377).

Cáncer de mama incipiente (tratamiento adyuvante)

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

- El estudio BO16348 fue diseñado para comparar un año y dos años de tratamiento de trastuzumab cada tres semanas frente a observación en pacientes con CMI 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 asignados al tratamiento con trastuzumab recibieron una dosis de carga de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg cada tres semanas 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 del tratamiento combinado de trastuzumab con paclitaxel después de la quimioterapia con AC. Además, en el estudio NCCTG N9831 también se investigó la adición secuencial de trastuzumab a la quimioterapia AC→P en pacientes con CMI HER2 positivo después de cirugía.
- El estudio BCIRG 006 fue diseñado para investigar el tratamiento combinado de trastuzumab con docetaxel tanto después de la quimioterapia con AC o bien en combinación con docetaxel y carboplatino en pacientes con CMI HER2 positivo después de cirugía.

En el estudio HERA, el cáncer de mama incipiente se limitó al adenocarcinoma de mama invasivo, primario, operable, con ganglios axilares positivos o ganglios axilares negativos, en caso de tumores de al menos 1 cm de diámetro.

En el análisis conjunto de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831, el CMI 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 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 CMI se limitó a pacientes con ganglio linfático positivo o a pacientes con ganglio negativo de alto riesgo sin afectación de los ganglios linfáticos (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 estudio BO16348 tras una mediana de seguimiento de 12 meses* y 8 años** se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6. Resultados de eficacia del estudio 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 libre de enfermedad				
- N.º de pacientes con acontecimiento	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- N.º de pacientes sin acontecimiento	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
Valor de p frente a observación	<0,0001		<0,0001	
Hazard ratio frente a observación	0,54		0,76	
Supervivencia sin recurrencia				
- N.º de pacientes con acontecimiento	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- N.º de pacientes sin acontecimiento	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
Valor de p frente a observación	<0,0001		<0,0001	
Hazard ratio frente a observación	0,51		0,73	
Supervivencia sin enfermedad a distancia				
- N.º de pacientes con acontecimiento	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- N.º de pacientes sin acontecimiento	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
Valor de p frente a observación	<0,0001		<0,0001	
Hazard ratio frente a observación	0,50		0,76	
Supervivencia global (muertes)				
- N.º de pacientes con acontecimiento	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- N.º de pacientes sin acontecimiento	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
Valor de p frente a observación	0,24		0,0005	
Hazard ratio frente a observación	0,75		0,76	

*La variable coprimaria de SLE de 1 año frente a observación cumplió el límite estadístico predefinido.

**Análisis final (incluye 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 a observación. Después de una mediana de seguimiento de 12 meses, el hazard ratio (HR) para la supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue de 0,54 % (IC del 95 %: 0,44-0,67) que se traduce en un beneficio absoluto en términos 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 después de una mediana de seguimiento de 8 años, que mostró que 1 año de tratamiento con trastuzumab está asociado a una reducción del riesgo del 24 % en comparación con la observación solo (HR=0,76, IC del 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 ningún beneficio adicional sobre el tratamiento durante 1 año (HR de SLE en la población por intención de tratar [ITT] de 2 años frente a 1 año=0,99 [IC del 95 %: 0,87-1,13], valor de p=0,90 y HR 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 %) en comparación con el grupo de 1 año de tratamiento (16,3 %).

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

Doxorubicina y ciclofosfamida se administraron concomitantemente de la siguiente forma:

- doxorubicina por bolo intravenoso, a 60 mg/m², administrada cada 3 semanas durante 4 ciclos.
- ciclofosfamida intravenosa a 600 mg/m², administrada en 30 minutos, cada tres semanas durante 4 ciclos.

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

- paclitaxel intravenoso a 80 mg/m² en una perfusión intravenosa continua, cada semana durante 12 semanas.
- o
- paclitaxel intravenoso a 175 mg/m² en una perfusión intravenosa continua, cada tres semanas durante 4 ciclos (día 1 de cada ciclo).

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

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

Parámetro	AC→P (n=1679)	AC→PH (n=1672)	Hazard ratio frente a AC→P (IC del 95 %) valor de p
Supervivencia libre de enfermedad N.º de pacientes con acontecimiento (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39-0,59) p<0,0001
Recaída a distancia N.º de pacientes con acontecimiento	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37-0,60) p<0,0001
Muerte (acontecimiento de SG): N.º de pacientes con acontecimiento	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 del grupo de AC→P y de 2,0 años para los pacientes del 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 principal, la SLE, la adición de trastuzumab a la quimioterapia con paclitaxel dio lugar a un descenso del 52 % del riesgo de recurrencia de la enfermedad. El hazard ratio se traduce en un beneficio absoluto en términos de tasa de supervivencia libre de enfermedad a 3 años de 11,8 % (87,2 % frente a 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 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 % 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 dio lugar a una mejoría estadísticamente significativa en la SG en comparación con AC→P (HR estratificado=0,64; IC del 95 %: 0,55-0,74; valor de p log-rank <0,0001). A los 8 años, se estimó una tasa de supervivencia del 86,9 % en el grupo AC→PH y del 79,4 % en el grupo AC→P, con un beneficio absoluto de 7,4 % (IC del 95 %: 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 a continuación.

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

Parámetro	AC→P (N=2032)	AC→PH (N=2031)	Valor de p frente a AC→P	Hazard ratio frente a AC→P (IC del 95 %)
Muerte (acontecimiento de SG): N.º pacientes con acontecimiento (%)	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 del análisis conjunto de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831. Los resultados del análisis de la SLE actualizados (HR estratificado = 0,61; IC del 95 %: 0,54-0,69) mostraron un beneficio de SLE similar en comparación con el análisis de SLE principal definitivo, a pesar de que el 24,8 % de los pacientes del grupo AC→P pasaron a recibir trastuzumab. A los 8 años, se estimó una tasa de supervivencia libre de enfermedad del 77,2 % (IC del 95 %: 75,4-79,1) en el grupo de AC→PH, con un beneficio absoluto del 11,8 % en comparación con el grupo AC→P.

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

Docetaxel se administró de la siguiente forma:

- docetaxel intravenoso a 100 mg/m² en una perfusión intravenosa durante 1 hora, cada 3 semanas durante 4 ciclos (día 2 del primer ciclo de docetaxel, a continuación día 1 de cada ciclo posterior)

o

- docetaxel intravenoso a 75 mg/m² en una perfusión intravenosa durante 1 hora, cada tres semanas durante 6 ciclos (día 2 del ciclo 1, a continuación día 1 de cada ciclo posterior):

seguido de:

- carboplatino –AUC = 6 mg/ml/min en una perfusión intravenosa durante 30-60 minutos cada 3 semanas durante un total de seis ciclos

Trastuzumab se administró semanalmente con quimioterapia y cada 3 semanas después durante un total de 52 semanas.

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

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

Parámetro	AC→D (n=1073)	AC→DH (n=1074)	Hazard ratio frente a AC→D (IC del 95 %) valor de p
Supervivencia libre de enfermedad N.º de pacientes con acontecimiento	195	134	0,61 (0,49-0,77) p<0,0001
Recaída a distancia N.º de pacientes con acontecimiento	144	95	0,59 (0,46-0,77) p<0,0001
Muerte (acontecimiento de SG): N.º de pacientes con acontecimiento	80	49	0,58 (0,40-0,83) p=0,0024

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

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

Parámetro	AC→D (n=1073)	DCarbH (n=1074)	Hazard ratio frente a AC→D (IC del 95 %)
Supervivencia libre de enfermedad N.º de pacientes con acontecimiento	195	145	0,67 (0,54-0,83) p=0,0003
Recaída a distancia N.º de pacientes con acontecimiento	144	103	0,65 (0,50-0,84) p=0,0008
Muerte (acontecimiento de SG): N.º de pacientes con acontecimiento	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 estudio BCIRG 006, para la variable principal, la SLE, el hazard ratio se traduce en un beneficio absoluto en términos de tasa de supervivencia libre de enfermedad a 3 años de 5,8 % (86,7 % frente a 80,9 %) en el grupo AC→DH (trastuzumab) y de 4,6 % (85,5 % frente a 80,9 %) en el grupo de DCarbH (trastuzumab) en comparación con AC→D.

En el estudio 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) presentaron un estado funcional en la escala de Karnofsky ≤90 (bien 80 o 90). No se observó beneficio en la SLE en este subgrupo de pacientes (hazard ratio = 1,16, IC del 95 % [0,73-1,83] para DCarbH (TCH) frente a AC→D (AC→T); hazard ratio 0,97, IC del 95 % [0,60-1,55] para AC→DH (AC→TH) frente a AC→D).

Además, se llevó a cabo un análisis explorador *post-hoc* de los datos del análisis conjunto de los estudios clínicos NSABP B-31/NCCTG N9831* y BCIRG 006 combinando los acontecimientos de SLE y los acontecimientos cardíacos sintomáticos y se resume en la Tabla 11.

Tabla 11. Resultados del análisis explorador *post-hoc* del análisis conjunto de los estudios clínicos NSABP B-31/NCCTG N9831* y BCIRG 006 combinando los acontecimientos de SLE y los acontecimientos cardiacos 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 principal de eficacia Hazard ratios de SLE (IC del 95 %) Valor de 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 del seguimiento a largo plazo** Hazard ratios de SLE (IC del 95 %) Valor de 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 explorador <i>post-hoc</i> con SLE y acontecimientos sintomáticos cardiacos Hazard ratios del seguimiento a largo plazo** (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 duración del seguimiento fue de 1,8 años en el grupo de AC→P y de 2,0 años en el grupo AC→PH.

**La mediana de duración del seguimiento a largo plazo para el análisis conjunto de los estudios clínicos 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 duración del seguimiento a largo plazo para el estudio BCIRG 006 fue de 10,3 años tanto para el grupo AC→D (rango: 0,0 a 12,6) como para el grupo DCarbH (rango: 0,0 a 13,1) y de 10,4 años (rango: 0,0 a 12,7) para el grupo AC→DH.

Cáncer de mama incipiente (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 neoadyuvante/adyuvante.

En el tratamiento neoadyuvante-adyuvante, se diseñó el estudio MO16432, un ensayo multicéntrico aleatorizado, para investigar la eficacia clínica de la administración simultánea de trastuzumab con quimioterapia neoadyuvante, con antraciclinas y taxanos, seguidos de trastuzumab en adyuvancia, hasta una duración total de 1 año de tratamiento. En el estudio participaron pacientes con un diagnóstico reciente de cáncer de mama localmente avanzado (estadio III) o CMI inflamatorio. Se aleatorizó a los pacientes con tumores HER2+ para recibir quimioterapia neoadyuvante simultáneamente con trastuzumab neoadyuvante-adyuvante o quimioterapia neoadyuvante sola. En el estudio MO16432, se administró trastuzumab (dosis de carga de 8 mg/kg, seguida de dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada 3 semanas) simultáneamente con 10 ciclos de quimioterapia neoadyuvante

de la siguiente manera:

- doxorubicina a 60 mg/m² y paclitaxel a 150 mg/m², cada 3 semanas durante 3 ciclos, seguidos de
 - paclitaxel a 175 mg/m² cada 3 semanas durante 4 ciclos,

seguido de

- CMF el 1.º y 8.º día cada 4 semanas durante 3 ciclos,

seguido, tras la cirugía, de

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

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

Tabla 12. Resultados de eficacia del estudio MO16432

Parámetro	Quimio + trastuzumab (n=115)	Quimio solo (n=116)	
Supervivencia libre de acontecimientos N.º de pacientes con acontecimiento	46	59	Hazard ratio (IC del 95 %) 0,65 (0,44-0,96) p=0,0275
Total de respuesta patológica completa* (IC del 95 %) Supervivencia global N.º de pacientes con acontecimiento	40 % (31,0, 49,6) 22	20,7 % (13,7, 29,2) 33	p=0,0014 Hazard ratio (IC del 95 %) 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 acontecimientos a los tres años (65 % frente a 52 %).

Cáncer gástrico metastásico

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

Cualquiera de los tratamientos anteriores se administró junto con:

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

Los resultados de eficacia del estudio BO18225 se resumen en la Tabla 13.

Tabla 13. Resultados de eficacia del estudio BO18225

Parámetro	FP N=290	FP +H N=294	HR (IC del 95 %)	Valor de p
Mediana de supervivencia global, meses	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Mediana de supervivencia sin progresión, meses	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Mediana de tiempo hasta la progresión, 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.

En el ensayo participaron pacientes que no habían recibido tratamiento previo para el adenocarcinoma de estómago o de la unión gastroesofágica HER2 positivo, inoperable, localmente avanzado o recurrente y/o metastásico, no susceptibles de tratamiento curativo. La variable principal de eficacia fue la 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 %) del grupo de control y 167 pacientes (56,8 %) del grupo de tratamiento. La mayoría de los fallecimientos se debieron a acontecimientos relacionados con el cáncer subyacente.

Los análisis *post-hoc* por subgrupos indican que el efecto positivo del tratamiento se limita a aquellos tumores diana con mayores niveles de proteína HER2 (IHC2+/FIS+ o IHC3+). La mediana de supervivencia global para el grupo con alta expresión de HER2 fue de 11,8 meses frente a 16 meses, HR de 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, HR de 0,64 (IC del 95 %: 0,51-0,79) para FP frente a FP+H, respectivamente. Para la supervivencia global, el HR fue de 0,75 (IC del 95 %: 0,51-1,11) en el grupo de IHC2+/FISH+ y de 0,58 (IC del 95 %: 0,41-0,81) en el grupo de IHC3+/FISH+.

En un análisis explorador por subgrupos llevado a cabo en el ensayo ToGA (BO18255) no se observó ningún beneficio aparente en la supervivencia global con la adición de trastuzumab en pacientes con estado funcional de 2 según la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) al inicio (HR de 0,96 [IC del 95 %: 0,51-1,79]), no medible (HR de 1,78 [IC del 95 %: 0,87-3,66]) y con enfermedad localmente avanzada (HR de 1,20 [IC del 95 %: 0,29-4,97]).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con trastuzumab en todos los grupos de la población pediátrica en cáncer de mama y cáncer gástrico (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de trastuzumab se evaluó en un análisis de un modelo farmacocinético poblacional utilizando los datos agrupados de 1582 sujetos, entre ellos pacientes con CMM, CMI, CGA HER2 positivo u otros tipos de tumor y voluntarios sanos, en 18 ensayos clínicos de fase I, II y III donde recibieron trastuzumab en una perfusión intravenosa. Un modelo bicompartimental con eliminación lineal y no lineal paralelas desde el compartimento central describió el perfil 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 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). Los pacientes con CMM y CMI tuvieron parámetros farmacocinéticos (p. ej., aclaramiento [Cl], volumen del compartimento central [Vc]) y valores de la exposición en estado estacionario predichos de la población ($C_{mín}$, $C_{máx}$ y AUC) similares. El aclaramiento lineal fue de 0,136 l/día para el CMM, 0,112 l/día para el CMI y 0,176 l/día para el CGA. Los valores de los parámetros de eliminación no lineal fueron de 8,81 mg/día para la tasa de eliminación máxima ($V_{máx}$) y de 8,92 µg/ml para la constante de Michaelis-Menten (K_m) para los pacientes con CMM, CMI y CGA. El volumen del compartimento central fue de 2,62 l para los pacientes con CMM y CMI y de 3,63 l para los pacientes con CGA. En el modelo farmacocinético poblacional final, además del tipo de tumor primario, se identificaron el peso corporal, la aspartato aminotransferasa y la albúmina séricas como covariables estadísticamente significativas que afectaban a 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 la exposición FC predichos de la población (mediana con percentiles 5.º-95.º) y los valores de los parámetros FC a concentraciones clínicamente relevantes ($C_{m\acute{a}x}$ y $C_{m\acute{i}n}$) para los pacientes con CMM, CMI y CGA tratados con las pautas posológicas semanal y cada 3 semanas autorizadas se muestran en la Tabla 14 (ciclo 1), Tabla 15 (estado estacionario) y Tabla 16 (parámetros FC).

Tabla 14. Valores de la exposición FC del ciclo 1 predichos de la población (mediana con percentiles 5.º-95.º) para pautas posológicas con trastuzumab en perfusión intravenosa en pacientes con CMM, CMI y CGA

Pauta	Tipo de tumor primario	N	$C_{m\acute{i}n}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$C_{m\acute{a}x}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{0-21 \text{ días}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{d}\acute{a}\text{/ml}$)
8 mg/kg + 6 mg/kg cada 3 semanas	CMM	805	28,7 (2,9-46,3)	182 (134-280)	1376 (728-1998)
	CMI	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 cada semana	CMM	805	37,4 (8,7-58,9)	76,5 (49,4-114)	1073 (597-1584)
	CMI	390	38,9 (25,3-58,8)	76,0 (54,7-104)	1074 (783-1502)

Tabla 15. Valores de la exposición FC en estado estacionario predichos de la población (con percentiles 5.º-95.º) para pautas posológicas con trastuzumab en perfusión intravenosa en pacientes con CMM, CMI y CGA

Pauta	Tipo de tumor primario	N	$C_{m\acute{i}n,ee}^*$ ($\mu\text{g/ml}$)	$C_{m\acute{a}x,ee}^{**}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{ee, 0-21 \text{ días}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{d}\acute{a}\text{/ml}$)	Tiempo hasta el estado estacionario*** (semana)
8 mg/kg + 6 mg/kg cada 3 semanas	CMM	805	44,2 (1,8-85,4)	179 (123-266)	1736 (618-2756)	12
	CMI	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 cada semana	CMM	805	63,1 (11,7-107)	107 (54,2-164)	1710 (581-2715)	12
	CMI	390	72,6 (46-109)	115 (82,6-160)	1893 (1309-2734)	14

* $C_{m\acute{i}n,ee} = C_{m\acute{i}n}$ en el estado estacionario.

** $C_{m\acute{a}x,ee} = C_{m\acute{a}x}$ en el estado estacionario.

***Tiempo hasta el 90 % del estado estacionario.

Tabla 16. Valores de los parámetros FC en estado estacionario predichos de la población para pautas posológicas con trastuzumab en perfusión intravenosa en pacientes con CMM, CMI y CGA

Pauta	Tipo de tumor primario	N	Rango de CI total desde $C_{m\acute{a}x,ee}$ hasta $C_{m\acute{i}n,ee}$ ($l/d\acute{a}$)	Rango de $t_{1/2}$ desde $C_{m\acute{a}x,ee}$ hasta $C_{m\acute{i}n,ee}$ (día)
8 mg/kg + 6 mg/kg cada 3 semanas	CMM	805	0,183-0,302	15,1-23,3
	CMI	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 cada semana	CMM	805	0,213-0,259	17,2-20,4
	CMI	390	0,184-0,221	19,7-23,2

Lavado de trastuzumab

Se valoró el periodo de lavado de trastuzumab 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 $<1 \mu\text{g/ml}$ (aproximadamente 3 % de la $C_{\text{mín,ee}}$ predicha de la población, o lavado del 97 % aproximadamente) en 7 meses.

HER2 ECD circulante (Shed)

Los análisis exploradores de las covariables con información en solo un subgrupo de pacientes indicaron que los pacientes con mayor nivel de HER2 ECD circulante tuvieron un aclaramiento no lineal más rápido (K_m menor) ($P < 0,001$). 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 circulante en pacientes con CGM eran comparables a los de los pacientes con CMM y CMI y no se observó ningún efecto aparente en el aclaramiento de trastuzumab.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se observó ninguna evidencia de toxicidad aguda o de toxicidad asociada a dosis múltiples en los estudios de hasta 6 meses ni de toxicidad para la reproducción en los estudios de teratología, fertilidad en hembras o de toxicidad gestacional tardía/transferencia placentaria. Trastuzumab 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 trastuzumab ni para determinar sus efectos en la fertilidad en machos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-histidina hidrocloreto monohidrato
L-histidina
 α,α -trehalosa dihidrato
Polisorbato 20

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse o diluirse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

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

6.3 Periodo de validez

Viales sin abrir: 4 años.

Reconstitución y dilución aséptica:

Tras la reconstitución aséptica con agua estéril para preparaciones inyectable, se ha demostrado la estabilidad física y química de la solución reconstituida durante 7 días a 2°C - 8°C .

Tras la dilución aséptica en bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno que contengan solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico, se ha demostrado la estabilidad física y

química de Ontruzant durante un periodo de hasta 30 días a 2°C-8°C y 24 horas a temperatura que no exceda de 30°C.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituida y la solución para perfusión de Ontruzant se deben utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo de conservación hasta el uso y las condiciones de dicha conservación antes de su utilización serán responsabilidad del usuario y, en general, no deben ser superiores a 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la reconstitución y la dilución tengan lugar bajo condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar la solución reconstituida.

Para las condiciones de conservación tras la apertura del medicamento, ver las secciones 6.3 y 6.6.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Ontruzant 150 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Un vial de 15 ml de vidrio transparente de tipo I con tapón de goma butílica laminado con una película de fluororesina que contiene 150 mg de trastuzumab.

Cada caja contiene un vial.

Ontruzant 420 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Un vial de 40 ml de vidrio transparente de tipo I con tapón de goma butílica laminado con una película de fluororesina que contiene 420 mg de trastuzumab.

Cada caja contiene un vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ontruzant IV se proporciona en viales estériles, sin conservantes, no pirogénicos y de un solo uso.

Se deben emplear métodos asépticos adecuados para los procedimientos de reconstitución y dilución. Se debe tener cuidado para asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas. Como el medicamento no contiene conservantes antimicrobianos ni agentes bacteriostáticos, se debe utilizar una técnica aséptica.

Almacenamiento, manejo y preparación aséptica:

Se debe asegurar el manejo aséptico cuando se prepare la perfusión. La preparación debe ser:

- desarrollada bajo condiciones asépticas por personal cualificado de acuerdo a buenas prácticas, especialmente respecto a la preparación aséptica de productos parenterales.
- preparada en campana de flujo laminar o cabina de seguridad biológica empleando precauciones habituales para el manejo seguro de agentes intravenosos.
- seguida de un almacenamiento adecuado de la solución preparada para perfusión intravenosa para asegurar el mantenimiento de condiciones asépticas.

Se debe manipular cuidadosamente Ontruzant durante la reconstitución. Si se produce demasiada espuma durante la reconstitución o se agita la solución reconstituida, puede haber problemas con la cantidad de Ontruzant que se pueda extraer del vial.

La solución reconstituida no se debe congelar.

Ontruzant 150 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Cada vial de Ontruzant 150 mg se reconstituye con 7,2 ml de agua estéril para preparaciones inyectables (no suministrada). Se debe evitar el empleo de otros disolventes para la reconstitución. Esto produce una solución de 7,4 ml de dosis única que contiene aproximadamente 21 mg/ml de trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,0. Una sobrecarga de volumen del 4 % permite que se pueda extraer de cada vial la dosis de 150 mg reflejada en la etiqueta.

Ontruzant 420 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Cada vial de Ontruzant 420 mg se reconstituye con 20 ml de agua estéril para preparaciones inyectables (no suministrada). Se debe evitar el empleo de otros disolventes para la reconstitución. Esto produce una solución de 21 ml de dosis única que contiene aproximadamente 21 mg/ml de trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,0. Una sobrecarga de volumen del 5 % permite que se pueda extraer de cada vial la dosis de 420 mg reflejada en la etiqueta.

Vial de Ontruzant		Volumen de agua estéril para preparaciones inyectables		Concentración final
Vial 150 mg	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
Vial 420 mg	+	20 ml	=	21 mg/ml

Instrucciones para la reconstitución aséptica:

- 1) Con una jeringa estéril, inyecte lentamente el volumen correspondiente (tal como se ha descrito anteriormente) de agua estéril para preparaciones inyectables en el vial que contiene Ontruzant liofilizado, dirigiendo el flujo hacia el liofilizado.
- 2) Mueva el vial suavemente para ayudar en la reconstitución. NO AGITAR.

La formación de una ligera espuma tras la reconstitución es normal. Deje reposar el vial sin tocar durante aproximadamente 5 minutos. Ontruzant reconstituido es una solución transparente de incolora a amarilla pálida y debe estar esencialmente libre de partículas visibles.

Instrucciones para la dilución aséptica de la solución reconstituida

Se determinará el volumen de solución requerido:

- según 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:

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{Peso corporal (kg)} \times \text{dosis (4 mg/kg para carga o 2 mg/kg para mantenimiento)}}{21 \text{ (mg/ml, concentración de la solución reconstituida)}}$$

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

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{Peso corporal (kg)} \times \text{dosis (8 mg/kg para carga o 6 mg/kg para mantenimiento)}}{21 \text{ (mg/ml, concentración de la solución reconstituida)}}$$

La cantidad apropiada de solución se deberá extraer del vial usando una aguja y jeringa estéril y añadirse a una bolsa de perfusión que contenga 250 ml de cloruro sódico al 0,9 %. No se deben emplear soluciones de glucosa (ver sección 6.2). La bolsa debe invertirse suavemente para mezclar la solución y evitar la formación de espuma.

Antes de su administración, los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración.

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

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15/Noviembre/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

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

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107^{quater}, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o

como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ontruzant 150 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
trastuzumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

El vial contiene 150 mg de trastuzumab. Tras la reconstitución, 1 ml de concentrado contiene 21 mg de trastuzumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:
L-histidina hidrocloreto monohidrato, L-histidina, α,α -trehalosa dihidrato, polisorbato 20.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Por vía intravenosa únicamente tras la reconstitución y dilución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1241/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Ontruzant 150 mg polvo para concentrado
trastuzumab
Por vía intravenosa únicamente

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ontruzant 420 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
trastuzumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

El vial contiene 420 mg de trastuzumab. Tras la reconstitución, 1 ml de concentrado contiene 21 mg de trastuzumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:
L-histidina hidrocloreto monohidrato, L-histidina, α,α -trehalosa dihidrato, polisorbato 20.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Por vía intravenosa únicamente tras la reconstitución y dilución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1241/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Ontruzant 420 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
trastuzumab
Por vía intravenosa únicamente

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Ontruzant 150 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Ontruzant 420 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
trastuzumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Ontruzant y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ontruzant
3. Cómo usar Ontruzant
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ontruzant
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ontruzant y para qué se utiliza

Ontruzant contiene el principio activo trastuzumab, que es un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales se unen a proteínas o antígenos específicos. Trastuzumab está diseñado para unirse de forma selectiva a un antígeno llamado receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). HER2 se encuentra en grandes cantidades en la superficie de algunas células cancerosas estimulando su crecimiento. Cuando Ontruzant se une a HER2 frena el crecimiento de estas células y les provoca la muerte.

Su médico puede prescribirle Ontruzant para el tratamiento del cáncer de mama o gástrico si:

- tiene cáncer de mama incipiente con niveles altos de la proteína HER2;
- tiene cáncer de mama metastásico (cáncer de mama que se ha extendido más allá del tumor original) con niveles altos de HER2. Se puede prescribir Ontruzant en combinación con los medicamentos quimioterápicos paclitaxel o docetaxel como primer tratamiento para el cáncer de mama metastásico o se puede prescribir solo si otros tratamientos no han dado resultados satisfactorios. También se utiliza en combinación con otros medicamentos llamados inhibidores de la aromatasa en pacientes con niveles altos de HER2 y receptor hormonal positivo para el cáncer de mama metastásico (cáncer que es sensible a la presencia de hormonas sexuales femeninas);
- tiene cáncer gástrico metastásico con niveles altos de HER2, cuando se combina con otros medicamentos para el cáncer como capecitabina o 5-fluorouracilo y cisplatino.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ontruzant

No use Ontruzant

- si es alérgico a trastuzumab, a proteínas murinas (de ratón) o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si tiene problemas respiratorios graves en reposo debido a su cáncer o si necesita tratamiento con oxígeno.

Advertencias y precauciones

Su médico supervisará estrechamente su tratamiento.

Revisiones del corazón

El tratamiento con Ontruzant (solo o junto con un taxano) puede afectar al corazón, especialmente si ha utilizado alguna vez una antraciclina (los taxanos y las antraciclinas son otras dos clases de medicamentos utilizados para tratar el cáncer).

Los efectos pueden ser de moderados a graves y podrán producir la muerte. Por lo tanto, se revisará su función cardíaca antes, durante (cada tres meses) y después (de dos a cinco años) del tratamiento con Ontruzant. Si presenta algún signo de insuficiencia cardíaca (bombeo de sangre inadecuado de su corazón), se puede revisar su función cardíaca con más frecuencia (cada seis a ocho semanas), puede recibir tratamiento para la insuficiencia cardíaca o puede tener que interrumpir el tratamiento con Ontruzant.

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de que le administren Ontruzant si:

- ha tenido insuficiencia cardíaca, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad de las válvulas cardíacas (soplo cardíaco), tensión arterial alta, toma actualmente o ha tomado algún medicamento para la tensión arterial alta;
- toma actualmente o ha tomado alguna vez un medicamento llamado doxorubicina o epirubicina (medicamentos utilizados para tratar el cáncer). Estos medicamentos (o cualquier otra antraciclina) pueden dañar el músculo cardíaco y aumentar el riesgo de tener problemas de corazón con Ontruzant;
- siente que le falta el aire, especialmente si utiliza actualmente un taxano. Ontruzant puede producir dificultad respiratoria, especialmente cuando se administra por primera vez. La dificultad respiratoria podrá ser más grave si ya le cuesta respirar. En muy raras ocasiones, pacientes que ya presentaban dificultad respiratoria antes del tratamiento fallecieron tras la administración de Ontruzant;
- ha tomado alguna vez otro tratamiento para el cáncer.

Si recibe Ontruzant junto con otro medicamento para tratar el cáncer, como paclitaxel, docetaxel, un inhibidor de la aromataasa, capecitabina, 5-fluorouracilo o cisplatino, debe leer también los prospectos de estos medicamentos.

Niños y adolescentes

Ontruzant no está recomendado en menores de 18 años.

Otros medicamentos y Ontruzant

Uso de Ontruzant con otros medicamentos: Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Pueden pasar hasta 7 meses hasta que Ontruzant se elimine del cuerpo. Por lo tanto, si va a tomar un medicamento nuevo en los 7 meses siguientes a la finalización del tratamiento, informe a su médico, farmacéutico o enfermero que ha recibido tratamiento con Ontruzant.

Embarazo y lactancia

- Si está embarazada, cree que podrá estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de utilizar este medicamento.
- Debe utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Ontruzant y durante al menos 7 meses tras finalizar el tratamiento.
- Su médico le explicará los riesgos y los beneficios de utilizar Ontruzant durante el embarazo. En raras ocasiones, se ha observado una disminución del líquido (amniótico) que rodea al feto en desarrollo dentro del útero en mujeres embarazadas tratadas con Ontruzant. Esta afección puede ser perjudicial

para el feto en el útero y se ha asociado con un problema de desarrollo completo de los pulmones que da lugar a muerte fetal.

Lactancia

No dé el pecho a su hijo durante el tratamiento con Ontruzant ni en los 7 meses siguientes tras la última dosis de Ontruzant, ya que Ontruzant puede pasar a su hijo a través de la leche materna.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Ontruzant puede afectar su capacidad de conducir un vehículo o manejar máquinas. Si experimenta síntomas durante el tratamiento, tales como mareos, somnolencia, escalofríos o fiebre, no debe conducir o usar maquinaria hasta que estos síntomas desaparezcan.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Ontruzant

Antes de empezar el tratamiento, su médico determinará la cantidad de HER2 en su tumor. Únicamente los pacientes con grandes cantidades de HER2 serán tratados con Ontruzant. Ontruzant únicamente lo debe administrar un médico o enfermero. Su médico le prescribirá una dosis y una pauta adecuadas para *usted*. La dosis de Ontruzant depende de su peso corporal.

Ontruzant se administra como una perfusión en una vena (perfusión intravenosa, “goteo”). Esta formulación intravenosa no se puede administrar por vía subcutánea y únicamente se debe administrar como perfusión intravenosa.

La primera dosis de su tratamiento se administra durante 90 minutos y un profesional sanitario le controlará mientras recibe el tratamiento por si presenta algún efecto adverso (ver sección 2 “Advertencias y precauciones”). Si tolera bien la primera dosis, las siguientes dosis se pueden administrar durante 30 minutos. El número de perfusiones que recibirá dependerá de su respuesta al tratamiento. Su médico le informará sobre este tema.

Para evitar errores de medicación, es importante que compruebe el etiquetado del vial para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Ontruzant (trastuzumab) y no trastuzumab emtansina.

Ontruzant se administra cada 3 semanas para el cáncer de mama incipiente, el cáncer de mama metastásico y el cáncer gástrico metastásico. Ontruzant también se puede administrar una vez por semana para el cáncer de mama metastásico.

Si interrumpe el tratamiento con Ontruzant

No deje de usar este medicamento sin antes consultarlo con su médico. Se deben administrar todas las dosis en el momento correcto cada semana o cada tres semanas (en función de su pauta posológica). Esto hace que el medicamento funcione lo mejor posible.

Pueden pasar hasta 7 meses hasta que Ontruzant se elimine del cuerpo. Por lo tanto, su médico puede decidir seguir comprobando su función cardíaca, incluso después de haber finalizado el tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Ontruzant puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Algunos de estos efectos adversos pueden ser graves y pueden dar lugar a la hospitalización.

Durante la administración de una perfusión de Ontruzant pueden producirse escalofríos, fiebre y otros síntomas similares a la gripe. Estos efectos son muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas). Otros síntomas relacionados con la perfusión son: ganas de vomitar (náuseas), vómitos, dolor, aumento de la tensión muscular y agitación, dolor de cabeza, mareos, dificultad respiratoria, tensión arterial alta o baja, alteraciones del ritmo cardíaco (palpitaciones, arritmias o latido cardíaco irregular), hinchazón de la cara y labios, erupción cutánea y sensación de cansancio. Algunos de estos síntomas pueden ser graves y algunos pacientes han fallecido (ver sección 2 “Advertencias y precauciones”).

Estos efectos se producen principalmente con la primera perfusión intravenosa (“goteo” en una vena) y durante las primeras horas después del comienzo de la perfusión. Normalmente son pasajeros. Un profesional sanitario le controlará durante la perfusión y durante al menos seis horas después del comienzo de la primera perfusión y durante dos horas después del comienzo de las demás perfusiones. Si presenta una reacción, le administrarán la perfusión más lentamente o interrumpirán la perfusión y le pueden dar un tratamiento para contrarrestar los efectos adversos. Se puede reanudar la perfusión una vez que hayan mejorado los síntomas.

En ocasiones, los síntomas aparecen después de las seis horas tras el comienzo de la perfusión. Si le ocurre esto, póngase en contacto con su médico inmediatamente. Algunas veces, los síntomas pueden mejorar y posteriormente empeorar.

Efectos adversos graves

Otros efectos adversos pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento con Ontruzant, y no solo relacionados con la perfusión. **Comuníquese a su médico o enfermera si sufre alguno de los siguientes efectos adversos:**

- A veces se pueden dar problemas de corazón durante el tratamiento y ocasionalmente después de interrumpir el tratamiento, y estos pueden ser graves. Estos incluyen debilitación del músculo cardíaco que posiblemente pueda provocar insuficiencia cardíaca, inflamación de la capa que envuelve al corazón y alteración del ritmo. Esto puede producir síntomas tales como falta de aire (incluso si es falta de aire por las noches), tos, retención de líquidos (hinchazón) de las piernas o de los brazos, palpitaciones (arritmias o latido cardíaco irregular) (ver sección 2. Revisión cardíaca).

Su médico le controlará el corazón periódicamente durante y después del tratamiento, pero debe informarle inmediatamente si observa alguno de los síntomas anteriores.

- El síndrome de lisis tumoral (conjunto de complicaciones metabólicas que ocurren tras el tratamiento para el cáncer y que se caracteriza por los elevados niveles de potasio y fosfato en la sangre y por los bajos niveles en sangre de calcio). Los síntomas pueden incluir problemas de riñón (debilidad, respiración más corta, fatiga y confusión), problemas de corazón (palpitaciones de corazón o un ritmo más rápido o más lento). Convulsiones, vómitos o diarrea y hormigueo en boca, manos o pies.

Si experimenta alguno de los síntomas anteriores una vez acabado el tratamiento con Ontruzant, debe acudir al médico y decirle que ha recibido tratamiento con Ontruzant.

Los siguientes efectos adversos pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento con Ontruzant, y no solo relacionados con la perfusión.

Efectos adversos muy frecuentes de Ontruzant (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- infecciones
- diarrea
- estreñimiento
- dispepsia (ardor de estómago)
- fatiga
- erupción cutánea
- dolor de pecho
- dolor abdominal
- dolor de las articulaciones
- valores bajos de glóbulos rojos y glóbulos blancos (que ayudan a luchar contra las infecciones), algunas veces con fiebre
- dolor muscular
- conjuntivitis
- lagrimeo
- sangrado nasal
- mucosidad
- caída del cabello
- temblor
- sofocos
- mareos
- trastornos en las uñas
- pérdida de peso
- pérdida de apetito
- insomnio (incapacidad para dormir)
- alteración del gusto
- niveles bajos de plaquetas
- moratones
- entumecimiento u hormigueo en los dedos de las manos y los pies
- enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca y/o garganta
- dolor, hinchazón, enrojecimiento u hormigueo de las manos y/o los pies
- sensación de falta de aire
- dolor de cabeza
- tos
- vómitos
- náuseas

Efectos adversos frecuentes de Ontruzant (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- reacciones alérgicas
- infecciones de garganta
- infecciones de vejiga y de piel
- inflamación de la mama
- inflamación del hígado
- trastornos renales
- hipertensión (aumento del tono/tensión muscular)
- dolor en los brazos y/o en las piernas
- sarpullido
- somnolencia (adormecimiento)
- hemorroides
- picor
- calambres en las piernas
- sequedad de boca y de piel
- sequedad de ojos
- sudoración
- sensación de debilidad y malestar
- ansiedad
- depresión
- asma
- infección pulmonar
- trastornos pulmonares
- dolor de espalda
- dolor de cuello
- dolor de huesos
- acné

Efectos adversos poco frecuentes de Ontruzant (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- sordera

- erupción cutánea con protuberancias
- respiración sibilante (pitos)
- inflamación/ cicatrización de los pulmones

Efectos adversos raros de Ontruzant (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas):

- ictericia (coloración amarillenta de la piel o de los ojos)
- reacciones anafilácticas

Otros efectos adversos que se han comunicado con el uso de Ontruzant (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- coagulación de la sangre anormal o alterada
- niveles altos de potasio
- inflamación/hemorragias en la parte posterior de los ojos
- shock
- ritmo cardíaco anormal
- dificultad para respirar
- insuficiencia respiratoria
- acumulación aguda de líquido en los pulmones
- estrechamiento agudo de las vías respiratorias
- niveles anormalmente bajos de oxígeno en la sangre
- dificultad para respirar estando tumbado
- daño hepático
- hinchazón de la cara, los labios y la garganta
- fallo renal

Durante el embarazo:

- niveles anormalmente bajos del líquido que rodea al feto en el útero
- incapacidad de los pulmones del niño para desarrollarse en el útero
- desarrollo anormal de los riñones del niño en el útero

Algunos de los efectos adversos que experimente se pueden deber a su cáncer. Si se le administra Ontruzant junto con quimioterapia, algunos de los efectos también se pueden deber a la quimioterapia.

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Ontruzant

Ontruzant será almacenado por los profesionales sanitarios en el hospital o en la clínica.

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta del vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Los viales cerrados se deben conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).
- No congelar la solución reconstituida.
- Las soluciones para perfusión se deben ser utilizadas inmediatamente después de la dilución. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo de conservación hasta el uso y las condiciones de dicha

conservación antes de su utilización serán responsabilidad del usuario y, en general, no deben ser superiores a 24 horas entre 2°C y 8°C.

- No utilice este medicamento si observa partículas o decoloración antes de la administración.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ontruzant

- El principio activo es trastuzumab. Cada vial contiene:
 - 150 mg de trastuzumab que se debe disolver en 7,2 ml de agua para preparaciones inyectables, o
 - 420 mg de trastuzumab que se debe disolver en 20 ml de agua para preparaciones inyectables.
- La solución resultante contiene aproximadamente 21 mg/ml de trastuzumab.
- Los demás componentes son L-histidina hidrocloreuro monohidrato, L-histidina, α,α -trehalosa dihidrato, polisorbato 20.

Aspecto del producto y contenido del envase

Ontruzant es un polvo para concentrado para solución para perfusión intravenosa, que se suministra en un vial de cristal con un tapón de goma que contiene 150 mg o 420 mg de trastuzumab. El polvo es un pelet de color blanco a amarillo pálido. Cada caja contiene 1 vial de polvo.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Organon Belgium
Tel/Tél: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.belux@organon.com

Lietuva

Organon Pharma B.V. Lithuania atstovybė
Tel.: + 370 52041693
dpoc.lithuania@organon.com

България

Organon (И.А.) Б.В. -клон България
Тел.: +359 2 806 3030
info.bulgaria@organon.com

Česká republika

Organon Czech Republic s.r.o.
Тел.: +420 233 010 300
dpoc.czech@organon.com

Danmark

Organon Denmark ApS
Тlf: + 45 44 84 68 00
info.denmark@organon.com

Deutschland

Organon Healthcare GmbH
Тел: 0800 3384 726 (+49 (0) 89 2040022 10)
infocenter.germany@organon.com

Eesti

Organon Pharma B.V. Estonian RO
Тел: +372 66 61 300
dpoc.estonia@organon.com

Ελλάδα

BIANEΞ A.E
Тηλ: +30 210 80091 11
Mailbox@vianex.gr

España

Organon Salud, S.L.
Тел: +34 91 591 12 79

France

Organon France
Тел: + 33 (0) 1 57 77 32 00

Hrvatska

Organon Pharma d.o.o.
Тел: + 385 1 638 4530
dpoc.croatia@organon.com

Ireland

Organon Pharma (Ireland) Limited
Тел: +353 (0)1 2998700
medinfo.ROI@organon.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

Organon Belgium
Тел/Тел: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

Magyarország

Organon Hungary Kft.
Тел.: +36 1 766 1963
dpoc.hungary@organon.com

Malta

Organon Pharma B.V., Cyprus branch
Тηλ.: +356 22778116
dpoc.cyprus@organon.com

Nederland

N.V. Organon
Тел: 00800 66550123 (+31 23 5153153)
dpoc.benelux@organon.com

Norge

Organon Norway AS
Тlf: +47 24 14 56 60
info.norway@organon.com

Österreich

Organon Austria GmbH
Тел: +43 (0) 1 263 28 65
medizin-austria@organon.com

Polska

Organon Polska Sp. z o.o.
Тел: +48 22 105 50 01
organonpolska@organon.com

Portugal

Organon Portugal, Sociedade Unipessoal Lda.
Тел: +351 218705500
geral_pt@organon.com

România

Organon Biosciences S.R.L.
Тел: + 40 21 527 29 90
info.romania@organon.com

Slovenija

Organon Pharma B.V., Oss, podružnica Ljubljana
Тел: + 386 1 300 10 80
info.slovenia@organon.com

Slovenská republika

Organon Slovakia s. r. o.
Тел: +421 2 44 88 98 88
dpoc.slovakia@organon.com

Italia

Organon Italia S.r.l.

Tel: +39 06 3336407

dpoc.Italy@organon.com

Κύπρος

Organon Pharma B.V., Cyprus branch

Τηλ.: +357 22866730

dpoc.cyprus@organon.com

Latvija

Ārvalsts komersanta "Organon Pharma B.V."
pārstāvniecība

Tel: + 371 66968876

dpoc.latvia@organon.com

Suomi/Finland

Organon Finland Oy

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

info.finland@organon.com

Sverige

Organon Sweden AB

Tel: +46 8 502 597 00

dpoc.sweden@organon.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Organon Pharma (Ireland) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoni@organon.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Ontruzant IV se proporciona en viales estériles, sin conservantes, no pirogénicos y de un solo uso.

Conservar siempre este medicamento en el envase original cerrado a una temperatura entre 2°C y 8°C en nevera.

Se debe utilizar una técnica aséptica apropiada para los procedimientos de reconstitución y dilución. Se debe tener cuidado para asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas. Como el medicamento no contiene conservantes antimicrobianos ni agentes bacteriostáticos, se debe utilizar una técnica aséptica.

El vial de Ontruzant reconstituido asépticamente con agua estéril para preparaciones inyectables (no suministrada) es química y físicamente estable durante 7 días a 2°C y 8°C tras la reconstitución y no se debe congelar.

Tras la dilución aséptica en bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno que contengan solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico, se ha demostrado la estabilidad física y química de Ontruzant durante un periodo de hasta 30 días a 2°C y 8°C y 24 horas a temperatura que no exceda de 30°C.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituida y la solución para perfusión de Ontruzant deben ser utilizadas inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo de conservación hasta el uso y las condiciones de dicha conservación antes de su utilización, serán responsabilidad del usuario y, en general, no deben ser superiores a 24 horas entre 2°C y 8°C, a menos que la reconstitución y la dilución tengan lugar bajo condiciones asépticas controladas y validadas.

Almacenamiento, manejo y preparación aséptica:

El manejo aséptico se debe asegurar cuando se prepare la perfusión. La preparación debe ser:

- desarrollada bajo condiciones asépticas por personal cualificado de acuerdo a buenas prácticas especialmente respecto a la preparación aséptica de productos parenterales.
- preparada en campana de flujo laminar o cabina de seguridad biológica empleando precauciones habituales para el manejo seguro de agentes intravenosos.
- seguida de un almacenamiento adecuado de la solución preparada para perfusión intravenosa para asegurar el mantenimiento de condiciones asépticas.

Ontruzant 150 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Cada vial de Ontruzant 150 mg se reconstituye con 7,2 ml de agua para preparaciones inyectables (no suministrada). Se debe evitar el empleo de otros disolventes para reconstitución. Esto produce una solución de 7,4 ml de dosis única que contiene aproximadamente 21 mg/ml de trastuzumab. Una sobrecarga de volumen del 4 % permite que se pueda extraer de cada vial la dosis de 150 mg reflejada en la etiqueta.

Ontruzant 420 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Cada vial de Ontruzant 420 mg se reconstituye con 20 ml de agua para preparaciones inyectables (no suministrada). Se debe evitar el empleo de otros disolventes para reconstitución. Esto produce una solución de 21 ml de dosis única que contiene aproximadamente 21 mg/ml de trastuzumab. Una sobrecarga de volumen del 5 % permite que se pueda extraer de cada vial la dosis de 420 mg reflejada en la etiqueta.

Vial de Ontruzant		Volumen de agua estéril para preparaciones inyectables		Concentración final
Vial 150 mg	+	7,2 ml	=	21 mg/ml
Vial 420 mg	+	20 ml	=	21 mg/ml

Instrucciones para la reconstitución aséptica:

Se debe manipular cuidadosamente Ontruzant durante la reconstitución. Si se produce demasiada espuma durante la reconstitución o se agita Ontruzant reconstituido puede haber problemas con la cantidad de Ontruzant que se pueda extraer del vial.

- 1) Con una jeringa estéril, inyecte lentamente el volumen correspondiente (tal como se ha descrito anteriormente) de agua para preparaciones inyectables en el vial que contiene Ontruzant liofilizado, dirigiendo el flujo hacia el liofilizado.
- 2) Mueva el vial suavemente para ayudar en la reconstitución. NO AGITAR.

La formación de una ligera espuma tras la reconstitución es normal. Deje reposar el vial sin tocar durante aproximadamente 5 minutos. Ontruzant reconstituido es una solución transparente de incolora a amarilla pálida y debe estar esencialmente libre de partículas visibles.

Instrucciones para la dilución aséptica de la solución reconstituida

Se determinará el volumen de solución requerida:

- según 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:

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{peso corporal (kg)} \times \text{dosis (4 mg/kg para carga o 2 mg/kg para mantenimiento)}}{21 \text{ (mg/ml, concentración de la solución reconstituida)}}$$

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

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{peso corporal (kg)} \times \text{dosis (8 mg/kg para carga o 6 mg/kg para mantenimiento)}}{21 \text{ (mg/ml, concentración de la solución reconstituida)}}$$

La cantidad apropiada de solución se deberá extraer del vial usando una aguja y jeringa estéril y añadirse a una bolsa de perfusión de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno, que contenga 250 ml de cloruro sódico al 0,9 %. No se deben emplear soluciones de glucosa. La bolsa se debe invertir con cuidado para mezclar la solución y evitar la formación de espuma. Las soluciones parenterales deben ser inspeccionadas visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración.