

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

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Herzuma 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 cromatografía de afinidad e intercambio iónico incluyendo inactivación viral específica y procedimientos de eliminación.

Herzuma 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 cromatografía de afinidad e intercambio iónico incluyendo inactivación viral específica y procedimientos de eliminación.

La solución reconstituida de Herzuma 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

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

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

quimioterapia para su enfermedad metastásica y en los cuales no esté indicado un tratamiento con antraciclinas.

- en combinación con docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.
- en combinación con un inhibidor de la aromatasas para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con CMM y receptor hormonal positivo, que no hayan sido previamente tratadas con trastuzumab.

Cáncer de mama precoz

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

- después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si procede) (ver sección 5.1);
- después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel;
- en combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino;
- en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguido de tratamiento en adyuvancia con Herzuma para enfermedad localmente avanzada (incluyendo enfermedad inflamatoria) o tumores > 2 cm de diámetro (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Herzuma debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer de mama metastásico o cáncer de mama precoz, cuyos tumores sobreexpresen HER2 o tengan amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Cáncer gástrico metastásico

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

Herzuma debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer gástrico metastásico (CGM), cuyos tumores sobreexpresen HER2, definida por IHQ2+ y confirmada por un resultado SISH o FISH o por un resultado IHQ3+. Se deben emplear métodos de valoración exactos y validados (ver las secciones 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Es obligatorio realizar el test para estudiar el HER2 antes de iniciar la terapia (ver las secciones 4.4 y 5.1). El tratamiento con Herzuma únicamente debe iniciarse por un especialista con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica (ver sección 4.4), y únicamente debe ser administrado por un profesional sanitario.

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

Posología

Cáncer de mama metastásico

Pauta cada 3 semanas

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

Pauta semanal

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

Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel

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

Administración en combinación con un inhibidor de la aromataasa

En el estudio pivotal (BO16216) se administró trastuzumab junto con anastrozol desde el día 1. No hubo restricciones acerca de cómo administrar en el tiempo trastuzumab y anastrozol (para información acerca de la dosis, ver la Ficha Técnica de anastrozol o de otros inhibidores de la aromataasa).

Cáncer de mama precoz

Pauta semanal y cada 3 semanas

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

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

Ver sección 5.1 para tratamiento de combinación con quimioterapia.

Cáncer gástrico metastásico

Pauta cada 3 semanas

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

Cáncer de mama y cáncer gástrico

Duración del tratamiento

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

Reducción de dosis

Durante los ensayos clínicos no se efectuó ninguna reducción de dosis de Herzuma. Los pacientes

pueden continuar la terapia durante los periodos reversibles de mielosupresión inducida por quimioterápicos, pero deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles complicaciones debidas a la neutropenia durante estos periodos. Consulte la Ficha Técnica de paclitaxel, docetaxel o inhibidor de la aromatasas para información sobre cómo reducir o retrasar las administraciones de estos medicamentos.

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

Dosis omitidas

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

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

Poblaciones especiales

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

Población pediátrica

El uso de Herzuma en la población pediátrica no es relevante.

Forma de administración

La dosis de inicio de Herzuma se debe administrar como perfusión intravenosa durante 90 minutos. No se debe administrar como pulso o bolo intravenoso. La perfusión intravenosa de Herzuma debe ser administrada por un profesional sanitario entrenado en el manejo de anafilaxis y con un dispositivo de emergencia disponible. Se debe observar a los pacientes durante al menos seis horas desde el comienzo de la primera perfusión y durante dos horas desde el comienzo de las siguientes perfusiones, para detectar síntomas tales como fiebre y escalofríos u otros síntomas relacionados con la perfusión (ver las secciones 4.4 y 4.8). La interrupción o la disminución del ritmo de la perfusión pueden ayudar a controlar estos síntomas. Puede reanudarse la perfusión cuando los síntomas disminuyan.

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

Para consultar las instrucciones de reconstitución de la formulación de Herzuma intravenoso antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al trastuzumab, a las proteínas murinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Disnea grave en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno.

4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre comercial y el número de lote del medicamento administrado.

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 Herzuma como adyuvante.

Disfunción cardíaca

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con Herzuma tienen un riesgo mayor de desarrollar ICC (New York Heart Association [NYHA] Clase II-IV) o disfunción cardíaca asintomática. Estos acontecimientos se han observado en pacientes tratados con trastuzumab en monoterapia o en combinación con paclitaxel o docetaxel, en particular tras quimioterapia con una antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Estos pueden ser de moderados a graves y se han asociado a muerte (ver sección 4.8). Además, se debe tener precaución cuando se traten pacientes con un mayor riesgo cardíaco, ej. hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias documentada, ICC, FEVI < 55%, edad avanzada.

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

Trastuzumab puede persistir en el torrente circulatorio hasta 7 meses tras la finalización del tratamiento con Herzuma, en base al análisis farmacocinético poblacional de todos los datos disponibles (ver sección 5.2). Tras la supresión de Herzuma, los pacientes que reciban antraciclinas pueden posiblemente tener un mayor riesgo de padecer disfunción cardíaca. Si fuera posible, el especialista debe evitar el tratamiento basado en antraciclinas hasta 7 meses tras finalizar el tratamiento con Herzuma. En caso de que se empleen antraciclinas, se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes que tras el cribado basal presenten acontecimientos cardiovasculares, deberían ser sometidos a una evaluación cardiológica más exhaustiva. La función cardíaca debe ser monitorizada en todos los pacientes durante el tratamiento (p.ej. cada 12 semanas). La monitorización puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca asintomática se pueden beneficiar al realizarles una monitorización más frecuente (p.ej. cada 6-8 semanas). Si los pacientes tienen una disminución continuada de la función ventricular izquierda, pero permanece asintomática, el especialista debe valorar la interrupción del tratamiento en

caso que no se observe beneficio clínico con la terapia con Herzuma.

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

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

Cáncer de mama metastásico

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

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

Cáncer de mama precoz

En los pacientes con CMP, se debe repetir una evaluación cardiológica, como la realizada al inicio, cada 3 meses durante el tratamiento, y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento, hasta 24 meses desde la última administración. En los pacientes que reciben quimioterapia con antraciclina se recomienda más seguimiento, y debe hacerse cada año hasta 5 años, desde la última administración, o más tiempo si se observa un descenso continuo de la FEVI.

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

Tratamiento adyuvante

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

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

administró trastuzumab simultáneamente con un taxano, después del tratamiento con antraciclinas; el aumento fue de hasta 2,37% en comparación con, aproximadamente, el 1% en los dos grupos de comparación (antraciclina y ciclofosfamida seguido de taxano y taxanos, carboplatino y trastuzumab).

Los factores de riesgo para los acontecimientos cardíacos identificados en cuatro grandes ensayos adyuvantes fueron pacientes de edad avanzada (> 50 años), baja FEVI basal (< 55%) antes o tras el comienzo del tratamiento con paclitaxel, descenso en la FEVI de 10-15 puntos, y tratamiento previo o concomitante con medicamentos antihipertensivos. En los pacientes que reciben trastuzumab tras la finalización de quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunciones cardíacas se asoció con una mayor dosis acumulada de antraciclinas administrada antes del comienzo con trastuzumab y un índice de masa corporal (IMC) > 25 kg/m².

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con CMP elegibles para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, Herzuma debe ser administrado simultáneamente con antraciclinas solo en pacientes no tratados previamente con quimioterapia y solo con regímenes de antraciclinas a dosis bajas es decir, dosis máximas acumulativas de doxorubicina 180 mg/m² o epirubicina 360 mg/m².

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

La experiencia de la administración simultánea de trastuzumab con regímenes de antraciclinas a dosis bajas se limita a dos ensayos (MO16432 y BO22227).

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

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

En el ensayo pivotal BO22227, trastuzumab fue administrado simultáneamente con un tratamiento de quimioterapia neoadyuvante que contenía cuatro ciclos de epirubicina (dosis acumulativa de 300 mg/m²); en una mediana de seguimiento de más de 70 meses, la incidencia de insuficiencia cardíaca/ insuficiencia cardíaca congestiva fue de 0,3% en el brazo de trastuzumab intravenoso.

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 con Herzuma las cuales incluyeron 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 estos acontecimientos. La mayoría de estas reacciones ocurren durante o dentro de las 2,5 horas siguientes al comienzo de la primera perfusión. Si aparece una reacción a la perfusión, se debe interrumpir o administrarse de forma más lenta y el paciente debe ser monitorizado hasta la resolución de todos los síntomas observados (ver sección 4.2). Estos síntomas pueden ser tratados con un analgésico/antipirético como meperidina o paracetamol, o un antihistamínico como difenhidramina. La mayoría de los pacientes presentaron resolución de los síntomas y posteriormente recibieron perfusiones adicionales de trastuzumab. Las reacciones graves se trataron satisfactoriamente con terapia de apoyo tal como oxígeno, beta-agonistas y corticoides. En raras ocasiones, estas reacciones se asocian a una trayectoria clínica que culmina con la muerte del paciente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de una reacción fatal a la perfusión. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Herzuma (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. Los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de un inicio tardío y deben ser instruidos para contactar con su médico si aparecen estos síntomas.

Reacciones pulmonares

Durante el periodo de poscomercialización, se han comunicado reacciones pulmonares graves con el uso de trastuzumab (ver sección 4.8). Estas reacciones han sido mortales en algunas ocasiones. Adicionalmente, se han observado casos de enfermedad pulmonar intersticial incluyendo infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Los factores de riesgo asociados con la enfermedad pulmonar intersticial incluyen la terapia previa o concomitante con otras terapias anti-neoplásicas asociadas conocidas, tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Estas reacciones pueden darse como parte de una reacción relacionada con la perfusión o aparecer tardíamente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de reacciones pulmonares. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Herzuma (ver sección 4.3). Debe prestarse especial atención a las neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos.

Contenido de sodio

Herzuma 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 de medicamentos. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre Herzuma y los medicamentos concomitantes usados en los ensayos clínicos.

Efecto de trastuzumab en la farmacocinética de otros fármacos antineoplásicos

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

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

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

Efecto de los fármacos antineoplásicos en la farmacocinética de trastuzumab

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

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

Los datos farmacocinéticos del ensayo H4613g/GO01305 sugirieron que carboplatino no tuvo impacto en la farmacocinética de trastuzumab.

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

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 Herzuma y durante 7 meses después de finalizar el tratamiento (ver sección 5.2).

Embarazo

Se han llevado a cabo estudios de reproducción en macacos cangrejeros (*cynomolgus*) a dosis hasta 25 veces la dosis semanal de mantenimiento en humanos de 2 mg/kg de la formulación intravenosa de trastuzumab sin que se haya revelado evidencia alguna de alteración de la fertilidad o daño al feto. Se ha observado transferencia placentaria de trastuzumab durante la fase temprana de gestación (días 20-50 de gestación) y tardía (días 120-150 de gestación). No se conoce si trastuzumab puede afectar la capacidad reproductiva. Dado que los estudios de reproducción animal no son siempre predictivos de la respuesta en humanos, se debe evitar trastuzumab durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto.

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

Lactancia

Un estudio llevado a cabo en macacos *Cynomolgus* 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 los 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 Herzuma sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña (ver sección 4.8). Durante el tratamiento con Herzuma 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 disfunción cardíaca, reacciones relacionadas con la perfusión, hematotoxicidad (en particular neutropenia), infecciones y reacciones adversas pulmonares.

Tabla de reacciones adversas

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

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

| Sistema de clasificación de órganos | Reacción adversa | Frecuencia |
|---|--|------------------------|
| | 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 sistema linfático | Neutropenia febril | Muy frecuentes |
| | Anemia | Muy frecuentes |
| | Neutropenia | Muy frecuentes |
| | Disminución del recuento de células blancas/leucopenia | Muy frecuentes |
| | Trombocitopenia | Muy frecuentes |
| | Hipoprotrombinemia | Frecuencia no conocida |
| | Trombocitopenia inmune | Frecuencia no conocida |
| Trastornos del sistema inmunológico | Hipersensibilidad | Frecuentes |
| | +Reacción anafiláctica | 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 |
| | Vértigo | 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 cardíacos | ¹ Disminución de la presión sanguínea | Muy frecuentes |
| | ¹ Aumento de la presión sanguínea | Muy frecuentes |
| | ¹ Latido irregular del corazón | Muy frecuentes |
| | ¹ Aleteo cardíaco | Muy frecuentes |
| | Disminución de la fracción de eyección* | Muy frecuentes |
| | +Fallo cardíaco (congestivo) | Frecuentes |
| | + ¹ Taquiarritmia supraventricular | Frecuentes |
| | Cardiomiopatía | Frecuentes |
| | ¹ Palpitaciones | Frecuentes |
| | Derrame pericárdico | Poco frecuentes |

| Sistema de clasificación de órganos | Reacción adversa | Frecuencia |
|---|---|------------------------|
| | 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 |
| | Alteración pulmonar | Frecuentes |
| | ⁺ Derrame pleural | Frecuentes |
| | ⁺¹ Sibilancia | Poco frecuentes |
| | Neumonitis | Poco frecuentes |
| | ⁺ Fibrosis pulmonar | Frecuencia no conocida |
| | ⁺ Dificultad respiratoria | Frecuencia no conocida |
| | ⁺ Fallo respiratorio | Frecuencia no conocida |
| | ⁺ Infiltración pulmonar | Frecuencia no conocida |
| | ⁺ Edema pulmonar agudo | Frecuencia no conocida |
| | ⁺ Síndrome respiratorio agudo | Frecuencia no conocida |
| | ⁺ Broncoespasmo | Frecuencia no conocida |
| | ⁺ 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 hepatocelular | Frecuentes |
| | Hepatitis | Frecuentes |
| | Dolor con la palpación del hígado | Frecuentes |
| | Ictericia | Raras |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Eritema | Muy frecuentes |
| | Rash | Muy frecuentes |
| | ¹ Hinchazón de cara | Muy frecuentes |
| | Alopecia | Muy frecuentes |
| | Alteración de las uñas | Muy frecuentes |
| | Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar | Muy frecuentes |
| | Acné | Frecuentes |
| | Sequedad de piel | Frecuentes |
| | Equimosis | Frecuentes |
| | Hiperhidrosis | Frecuentes |
| | Erupción maculopapular | Frecuentes |

| Sistema de clasificación de órganos | Reacción adversa | Frecuencia |
|--|---------------------------------------|------------------------|
| | Prurito | Frecuentes |
| | Onicoclasia | Frecuentes |
| | Dermatitis | Frecuentes |
| | Urticaria | Poco frecuentes |
| | Angioedema | Frecuencia no conocida |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Artralgia | Muy frecuentes |
| | ¹ Tensión muscular | Muy frecuentes |
| | Mialgia | Muy frecuentes |
| | Artritis | Frecuentes |
| | Dolor de espalda | Frecuentes |
| | Dolor óseo | Frecuentes |
| | Espasmos musculares | Frecuentes |
| | Dolor de cuello | Frecuentes |
| | Dolor en una extremidad | Frecuentes |
| Trastornos renales y urinarios | Trastorno renal | Frecuentes |
| | Glomerulonefritis membranosa | Frecuencia no conocida |
| | Glomerulonefropatía | Frecuencia no conocida |
| | Fallo renal | Frecuencia no conocida |
| Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales | Oligohidramnios | Frecuencia no conocida |
| | Hipoplasia renal | Frecuencia no conocida |
| | Hipoplasia pulmonar | Frecuencia no conocida |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Inflamación de la mama /mastitis | Frecuentes |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Astenia | Muy frecuentes |
| | Dolor torácico | Muy frecuentes |
| | Escalofrío | Muy frecuentes |
| | Fatiga | Muy frecuentes |
| | Síntomas gripales | Muy frecuentes |
| | Reacción relacionada con la perfusión | Muy frecuentes |
| | Dolor | Muy frecuentes |
| | Fiebre | Muy frecuentes |
| | Inflamación de la mucosa | Muy frecuentes |
| | Edema periférico | Muy frecuentes |
| | Malestar | Frecuentes |
| Edema | Frecuentes | |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | Contusión | Frecuentes |

[†]Indica reacciones adversas que han sido comunicados asociados a un desenlace de muerte.

¹Indica reacciones adversas que han sido comunicados mayoritariamente asociados con reacciones relacionadas con la perfusión. Los porcentajes específicos para estas reacciones no están disponibles.

*Observado con la quimioterapia combinada seguida de antraciclinas y combinado con taxanos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Disfunción cardíaca

Insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA Clase II-IV), es una reacción adversa frecuente asociada al uso de Herxuma y se ha asociado a fallecimientos (ver sección 4.4). Se han observado signos y síntomas de disfunción cardíaca tales como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope S3 o disminución de la fracción de eyección del ventrículo en los pacientes tratados con trastuzumab (ver sección 4.4).

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

Cuando se administró trastuzumab tras terminar la quimioterapia adyuvante, se observó fallo cardíaco NYHA Clase III-IV en un 0,6% de las pacientes en el grupo de un año después de una mediana de seguimiento de 12 meses. En el estudio BO16348, después de una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC grave (NYHA Clase III y IV) tras 1 año de tratamiento en el brazo de trastuzumab fue de 0,8%, y la tasa de disfunción ventricular izquierda asintomática y sintomática leve fue de 4,6%.

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

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

Reacciones a la perfusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad

Cuando hay metástasis se estima que aproximadamente el 40% de los pacientes tratados con trastuzumab presentarán alguna reacción relacionada con la perfusión. Sin embargo, la mayoría de estas reacciones son de intensidad leve a moderada (sistema de graduación NCI-CTC) y tienden a ocurrir al inicio del tratamiento, es decir en la primera, segunda o tercera perfusión, reduciéndose su frecuencia en las perfusiones posteriores. Estas reacciones incluyen escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, dificultad respiratoria, rash, náuseas, vómitos y cefalea (ver sección 4.4). La tasa de reacciones relacionadas a la perfusión de todos los niveles varía entre los ensayos dependiendo de la indicación, metodología de la recogida de datos, y si trastuzumab fue administrado simultáneamente con quimioterapia o como monoterapia.

Las reacciones anafilácticas graves que requieren intervención inmediata adicional, pueden ocurrir

durante la primera o segunda perfusión de trastuzumab (ver sección 4.4) y han sido asociadas con un desenlace de muerte.

Se han observado reacciones anafilactoides en casos aislados.

Hematotoxicidad

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

Reacciones pulmonares

Se producen reacciones adversas pulmonares graves con el uso de trastuzumab y se han asociado a un desenlace mortal. Entre estas se incluyen pero no se limitan: infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria (ver sección 4.4).

Los detalles de medidas para minimizar el riesgo de acuerdo con el Plan de Gestión de Riesgos EU se presentan en (la sección 4.4) Advertencias y Precauciones especiales de empleo.

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 intravenoso.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Herzuma 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) cuando se utiliza tinción inmunohistoquímica (IHQ) e hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) o hibridación *in situ* por colorimetría (CISH) han mostrado que existe una gran variación en la tasa de positividad de HER2, que oscila entre un 6,8% y un 34,0% para IHQ y entre un 7,1% y un 42,6% para FISH. Los ensayos indican que los pacientes con cáncer de mama, cuyos tumores sobreexpresan HER2 tienen una supervivencia libre de enfermedad más corta si se compara con los pacientes cuyos tumores no sobreexpresan HER2. El dominio extracelular del receptor (ECD, p105) puede liberarse en el torrente sanguíneo y ser medido en muestras de suero.

Mecanismo de acción

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

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

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

Herzuma debe ser empleado únicamente en pacientes cuyos tumores sobreexpresen la proteína HER2 o presenten amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado (ver sección 4.4). La sobreexpresión de HER2 puede ser detectada empleando una evaluación basada en técnicas inmunohistoquímicas (IHC) de bloques tumorales fijados. La amplificación del gen HER2 puede ser detectada usando hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) o hibridación *in situ* por colorimetría (CISH) de bloques tumorales fijados. Los pacientes se elegirán para ser tratados con Herzuma si muestran fuerte sobreexpresión de HER2, descrita como una calificación 3+ por IHC o como resultado positivo por FISH o CISH.

Para asegurar resultados exactos y reproducibles, el test debe ser realizado en un laboratorio especializado que pueda garantizar la validación de los procedimientos de valoración.

El sistema de valoración recomendado para evaluar los patrones de tinción por IHC es como se muestra en la Tabla 2:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

| Puntuación | Muestra quirúrgica - patrón de tinción | Muestra de biopsia - patrón de tinción | Evaluación de la sobreexpresión de HER2 |
|-------------------|---|--|--|
| 0 | No reactividad o reactividad membranosa en < 10% de las células tumorales | No reactividad o reactividad membranosa en ninguna célula tumoral | Negativo |
| 1+ | Reactividad membranosa débil o apenas perceptible en \geq 10% de las células tumorales; las células son reactivas solamente en una parte de su membrana | Agregado de células tumorales con una reactividad membranosa débil o apenas perceptible con independencia del porcentaje de células tumorales teñidas | Negativo |
| 2+ | Reactividad membranosa completa de débil a moderada, basolateral o lateral en \geq 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 \geq 10% de las células tumorales | Agregado de células tumorales con una reactividad membranosa completa intensa, basolateral o lateral con independencia del porcentaje de células tumorales teñidas | Positivo |

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

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer de mama metastásico

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

Se ha utilizado también trastuzumab en combinación con paclitaxel o docetaxel para el tratamiento de pacientes que no habían recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica. Los pacientes que habían recibido quimioterapia adyuvante previa con antraciclinas fueron tratados con paclitaxel (175 mg/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 ha sido estudiada la eficacia de trastuzumab en combinación con paclitaxel en pacientes que no han recibido tratamiento adyuvante previo con antraciclinas. Sin embargo, el tratamiento con trastuzumab más docetaxel fue eficaz en los pacientes, independientemente de que hubieran recibido o no terapia adyuvante previa con antraciclinas.

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

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

Dosificación semanal para cáncer de mama metastásico

Los resultados de eficacia provenientes de los estudios en monoterapia y en combinación se resumen en la Tabla 4:

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

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

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

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

Tratamiento de combinación con trastuzumab y anastrozol

Trastuzumab ha sido estudiado en combinación con anastrozol como tratamiento de primera línea en

pacientes 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 comparado con el grupo de anastrozol (4,8 meses frente a 2,4 meses). En el resto de los parámetros las mejorías observadas para la combinación fueron en la respuesta global (16,5% frente a 6,7%); tasa de beneficio clínico (42,7% frente a 27,9%) y en tiempo hasta progresión (4,8 meses frente a 2,4 meses). No se ha registrado ninguna diferencia en el tiempo hasta respuesta y en la duración de ésta, entre ambos grupos. La mediana de supervivencia global aumentó en 4,6 meses para los pacientes que recibían la combinación. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa, sin embargo más de la mitad de los pacientes que pertenecían al grupo que sólo recibía anastrozol pasaron a recibir el tratamiento que contenía trastuzumab tras la progresión de la enfermedad.

Dosificación cada tres semanas para cáncer de mama metastásico

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

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

| Parámetros | Monoterapia | | Tratamiento de combinación | |
|--|-------------------------------------|------------------------------------|---|---|
| | Trastuzumab ¹ N = 105 | Trastuzumab ² N = 72 | Trastuzumab mas paclitaxel ³ N = 32 | Trastuzumab mas docetaxel ⁴ N = 110 |
| Tasa de respuesta (95%CI) | 24% (15 - 35) | 27% (14 - 43) | 59% (41 - 76) | 73% (63 - 81) |
| Mediana de la duración de la respuesta (meses) (rango) | 10,1 (2,8 - 35,6) | 7,9 (2,1 - 18,8) | 10,5 (1,8 - 21) | 13,4 (2,1 - 55,1) |
| Mediana TTP (meses) (95%CI) | 3,4 (2,8 - 4,1) | 7,7 (4,2 - 8,3) | 12,2 (6,2 - ne) | 13,6 (11 - 16) |
| Mediana supervivencia (meses) (95%CI) | ne | Ne | ne | 47,3 (32 - ne) |

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

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

Localizaciones de progresión

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

Cáncer de mama precoz (tratamiento adyuvante)

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

aleatorizados.

- El ensayo BO16348 fue diseñado para comparar un año y dos años de tratamiento de trastuzumab cada tres semanas versus observación, en pacientes con CMP con HER2 positivo después de cirugía, quimioterapia establecida y radioterapia (si procede). Además, se realizó una comparación entre el tratamiento con trastuzumab de un año frente al tratamiento con trastuzumab de dos años. Los pacientes a los que se les asignó tratamiento con trastuzumab se les administró una dosis de inicio de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg cada tres semanas bien durante uno o dos años.
- Los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831, que comprenden un análisis conjunto, fueron diseñados para investigar la utilidad clínica de la combinación del tratamiento de trastuzumab con paclitaxel después de la quimioterapia AC. Además, en el estudio NCCTG N9831 también se investigó la adición secuencial de trastuzumab a quimioterapia AC→P en pacientes con CMP HER2 positivo después de cirugía.
- El estudio BCIRG 006 fue diseñado para investigar la combinación del tratamiento de trastuzumab con docetaxel tanto después de la quimioterapia AC o bien en combinación con docetaxel y carboplatino en pacientes con CMP HER2 positivo después de cirugía.

En el estudio HERA (cáncer de mama precoz) se limitó a adenocarcinoma de mama invasivo, primario, operable, con ganglios axilares positivos o ganglios axilares negativos, si los tumores son de al menos 1 cm de diámetro.

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

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

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

Tabla 6: Resultados de eficacia del ensayo BO16348

| Parámetro | Mediana de seguimiento 12 meses* | | Mediana de seguimiento 8 años** | |
|---|-------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| | Observación N = 1.693 | Trastuzumab 1 Año N = 1.693 | Observación N = 1.697*** | Trastuzumab 1 Año N = 1.702*** |
| Supervivencia libre de enfermedad | | | | |
| - N° pacientes con evento | 219 (12,9%) | 127 (7,5%) | 570 (33,6%) | 471 (27,7%) |
| - N° pacientes sin evento | 1.474 (87,1%) | 1.566 (92,5%) | 1.127 (66,4%) | 1.231 (72,3%) |
| Valor de p frente observación | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Tasa de riesgo frente observación | 0,54 | | 0,76 | |
| Supervivencia libre de recaída | | | | |
| - N° pacientes con evento | 208 (12,3%) | 113 (6,7%) | 506 (29,8%) | 399 (23,4%) |
| - N° pacientes sin evento | 1.485 (87,7%) | 1.580 (93,3%) | 1.191 (70,2%) | 1.303 (76,6%) |
| Valor de p frente observación | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Tasa de riesgo frente observación | 0,51 | | 0,73 | |
| Supervivencia libre de enfermedad a distancia | | | | |
| - N° pacientes con evento | 184 (10,9%) | 99 (5,8%) | 488 (28,8%) | 399 (23,4%) |
| - N° pacientes sin evento | 1.508 (89,1%) | 1.594 (94,6%) | 1.209 (71,2%) | 1.303 (76,6%) |
| Valor de p frente observación | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Tasa de riesgo frente observación | 0,50 | | 0,76 | |
| Supervivencia global (muerte) | | | | |
| - N° pacientes con evento | 40 (2,4%) | 31 (1,8%) | 350 (20,6%) | 278 (16,3%) |
| - N° pacientes sin evento | 1.653 (97,6%) | 1.662 (98,2%) | 1.347 (79,4%) | 1.424 (83,7%) |
| Valor de p frente observación | 0,24 | | 0,0005 | |
| Tasa de riesgo frente observación | 0,75 | | 0,76 | |

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

**El análisis final (incluyendo el cruce de tratamiento del 52% de los pacientes del grupo de observación al de trastuzumab)

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

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

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

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

pacientes experimentaron al menos un acontecimiento adverso de grado 3 o 4 en el grupo de 2 años de tratamiento (20,4%) comparado con el grupo de 1 año de tratamiento (16,3%).

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

Doxorubicina y ciclofosfamida fueron administrados concomitantemente de la siguiente forma:

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

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

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

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

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

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

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

* En la mediana de duración del seguimiento de 1,8 años para los pacientes en el grupo de AC→P y 2,0 años para los pacientes en el grupo AC→PH

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Docetaxel fue administrado de la siguiente forma:

- docetaxel intravenoso - 100 mg/m² como perfusión intravenosa durante 1 hora, administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos (día 2 del primer ciclo de docetaxel, a continuación día 1 de cada ciclo posterior).
- o
- docetaxel intravenoso - 75 mg/m² como perfusión intravenosa durante 1 hora, administrado cada tres semanas durante 6 ciclos (día 2 del ciclo 1, a continuación día 1 de cada ciclo posterior).

que fue seguido de:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Cáncer de mama precoz (tratamiento neoadyuvante-adyuvante)

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

En el tratamiento neoadyuvante-adyuvante, en el ensayo MO16432, ensayo multicéntrico aleatorizado, que fue diseñado para investigar la eficacia clínica de la administración simultánea de trastuzumab con quimioterapia neoadyuvante, que incluye antraciclinas y taxanos, seguido de trastuzumab en adyuvancia, hasta una duración total de 1 año de tratamiento. En el estudio se reclutó a pacientes con un diagnóstico reciente de cáncer de mama localmente avanzado (estadio III) o CMP inflamatorio. Los pacientes con tumores HER2 + se aleatorizaron para recibir quimioterapia neoadyuvante simultáneamente con trastuzumab neoadyuvante-adyuvante o quimioterapia neoadyuvante sola.

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

- Doxorubicina 60 mg/m² y paclitaxel 150 mg/m², administrado cada 3 semanas durante 3 ciclos, seguido de:

- Paclitaxel 175 mg/m² administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos, seguido de:

- CMF el 1^{er} y 8^o día de cada 4 semanas durante 3 ciclos,

el cual fue seguido después de cirugía de:

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

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

Tabla 12: Resultados de eficacia del MO16432

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

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

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

Cáncer gástrico metastásico

Trastuzumab se ha estudiado en el ensayo ToGA (BO18255) de Fase III, aleatorizado, abierto, en combinación con quimioterapia frente a quimioterapia sola.

La quimioterapia se administró de la siguiente manera:

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

Cualquiera de los tratamientos anteriores se administró junto con:

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

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

Tabla 13: Resultados de eficacia del BO18225

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

FP+H: Fluoropirimidina/cisplatino + trastuzumab

FP: Fluoropirimidina/cisplatino

a: Odds ratio

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

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

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

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 para 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 un conjunto de datos de 1.582 sujetos, incluyendo pacientes con CMM, CMP, CGA HER2 positivo u otros tipos de tumor y voluntarios sanos, en 18 ensayos clínicos Fase I, II y III donde recibieron trastuzumab intravenoso. Un modelo bicompartimental con eliminación lineal paralela y no lineal desde el compartimento central describió el perfil de trastuzumab concentración-tiempo. Debido a la eliminación no lineal, el aclaramiento total aumentó con la disminución de la concentración. Por lo tanto, no se puede deducir un valor constante de la semivida de trastuzumab. El $t_{1/2}$ disminuye con la disminución de las concentraciones dentro de un intervalo de dosis (ver Tabla 16). Pacientes con

CMM y CMP tuvieron parámetros farmacocinéticos (ej. aclaramiento [Cl], volumen del compartimento central [V_c]) y valores de exposición en el estado estacionario (C_{min}, C_{max} y AUC) similares a los obtenidos en la población predictora. El aclaramiento lineal fue de 0,136 l/día para CMM, 0,112 l/día para CMP y 0,176 l/día para CGA. Los valores de los parámetros de eliminación no lineal fueron 8,81 mg/día para la tasa de eliminación máxima (V_{max}) y 8,92 µg/ml para la constante de Michaelis-Menten (K_m) para los pacientes con CMM, CMP y CGA. El volumen del compartimento central fue de 2,62 l para los pacientes con CMM y CMP y de 3,63 l para pacientes con CGA. En el modelo farmacocinético poblacional final, además del tipo de tumor primario, el peso corporal y la aspartato aminotransferasa y albúmina séricas fueron identificadas como covariables estadísticamente significativas que afectaban la exposición a trastuzumab. Sin embargo, la magnitud del efecto de estas covariables en la exposición a trastuzumab indica que no es probable que estas covariables tengan un efecto clínicamente significativo en las concentraciones de trastuzumab.

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

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

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

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

| Régimen | Tipo de tumor primario | N | C _{min,ee} (µg/ml) | C _{max,ee} (µg/ml) | AUC _{ee, 0-21 días} (µg.día/ml) | Tiempo para el estado estacionario (semana)*** |
|--------------------------|------------------------|-----|--------------------------------|--------------------------------|---|--|
| 8 mg/kg + 6 mg/kg q3w | CMM | 805 | 44,2 (1,8 - 85,4) | 179 (123 - 266) | 1736 (618 - 2756) | 12 |
| | CMP | 390 | 53,8 (28,7 - 85,8) | 184 (134 - 247) | 1927 (1332 - 2771) | 15 |
| | CGA | 274 | 32,9 (6,1 - 88,9) | 131 (72,5 - 251) | 1338 (557 - 2875) | 9 |
| 4 mg/kg + 2 mg/kg qw | CMM | 805 | 63,1 (11,7 - 107) | 107 (54,2 - 164) | 1710 (581 - 2715) | 12 |
| | CMP | 390 | 72,6 (46 - 109) | 115 (82,6 - 160) | 1893 (1309 - 2734) | 14 |

*C_{min,ee} = C_{min} en el estado estacionario

**C_{max,ee} = C_{max} en el estado estacionario

*** tiempo hasta el 90% del estado estacionario

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

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

Lavado de trastuzumab

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

HER2-ECD circulante (Shed)

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-histidina hidrocloreuro
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.

Este medicamento no debe diluirse con soluciones de glucosa ya que causa agregación de la proteína.

6.3 Periodo de validez

150 mg Vial sin abrir

6 años.

420 mg Vial sin abrir

6 años.

Reconstitución y dilución aséptica

Tras la reconstitución aséptica con agua estéril para preparación inyectable, se ha demostrado la estabilidad física y química de la solución reconstituida durante 7 días a entre 2°C y 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 Herzuma 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 Herzuma deben ser empleadas inmediatamente. Si no se emplea 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 reconstitución del medicamento, ver las secciones 6.3 y 6.6.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Herzuma 150 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Un vial de 20 ml de vidrio tipo I transparente con tapón de goma butílica recubierto de fluroTec que contiene 150 mg de trastuzumab.

Cada caja contiene un vial.

Herzuma 420 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Un vial de 50 ml de vidrio tipo I transparente con tapón de goma butílica que contiene 420 mg de trastuzumab.

Cada caja contiene un vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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.

Herzuma 150 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Cada vial de Herzuma se reconstituye con 7,2 ml de agua estéril para preparación inyectable (no suministrada). Se debe evitar el empleo de otros disolventes para reconstitución.

Esto produce una solución de 7,4 ml para dosis única que contiene 21 mg/ml de trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,0. Una sobrecarga de volumen del 4% permite que la dosis de 150 mg reflejada en la etiqueta pueda ser extraída de cada vial.

Herzuma 420 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Cada vial de Herzuma se reconstituye con 20 ml de agua estéril para preparación inyectable (no suministrada). Se debe evitar el empleo de otros disolventes para reconstitución.

Esto produce una solución de 21 ml para dosis única que contiene 21 mg/ml de trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,0. Una sobrecarga de volumen del 4% permite que la dosis de 420 mg reflejada en la etiqueta pueda ser extraída de cada vial.

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

La solución reconstituida no se debe congelar.

Instrucciones para la reconstitución aséptica

- 1) Con una jeringa estéril, inyecte lentamente el volumen correspondiente (tal como descrito arriba) de agua estéril para preparación inyectable en el vial que contiene el Herzuma liofilizado, dirigiendo el flujo hacia el liofilizado.
- 2) Mueva el vial en círculos con suavidad para ayudar la reconstitución. ¡NO LO AGITE!

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

Instrucciones para la dilución aséptica de la solución reconstituida

Se determinará el volumen de solución requerida:

- en base a la dosis inicial de 4 mg de trastuzumab/kg de peso o dosis semanales subsiguientes de 2 mg de trastuzumab/kg de peso:

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

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

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

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 debe 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.

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

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungría

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1257/001
EU/1/17/1257/002

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

Fecha de la primera autorización: 9/febrero/2018
Fecha de la última renovación:

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 DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE 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 DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

CELLTRION INC.
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu
22014 Incheon
REPÚBLICA DE COREA

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
IRLANDA

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 informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, 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 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**

Herzuma 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 hidrocloreuro, L-histidina, polisorbato 20, α,α -trehalosa dihidrato.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Solamente para vía intravenosa tras 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 (entre 2°C y 8°C).

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungría

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1257/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Herzuma 150 mg

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

Herzuma 150 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
trastuzumab
Solamente para vía intravenosa

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**

Herzuma 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 hidrocloreuro, L-histidina, polisorbato 20, α,α -trehalosa dihidrato.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Solamente para vía intravenosa tras 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 (entre 2°C y 8°C).

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungría

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1257/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Herzuma 420 mg

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

Herzuma 420 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
trastuzumab
Solamente para vía intravenosa

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

Herzuma 150 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 Herzuma y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Herzuma
3. Cómo usar Herzuma
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Herzuma
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Herzuma y para qué se utiliza

Herzuma contiene como principio activo trastuzumab, el cual es un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales reconocen específicamente a proteínas o antígenos. El trastuzumab está diseñado para unirse selectivamente a un antígeno llamado receptor del factor 2 de crecimiento epidérmico humano (HER2). El HER2 se encuentra en grandes cantidades en la superficie de algunas células cancerosas y estimula el crecimiento de éstas células. Cuando Herzuma se une al HER2, se frena el crecimiento de estas células, provocándoles la muerte.

Su médico puede prescribir Herzuma para el tratamiento del cáncer de mama o gástrico cuando:

- usted tenga cáncer de mama precoz, con niveles altos de una proteína llamada HER2.
- usted tenga cáncer de mama metastásico (cáncer de mama en el que se ha diseminado el tumor original) con niveles altos de HER2. Se puede prescribir Herzuma en combinación con los medicamentos quimioterápicos paclitaxel o docetaxel como primer tratamiento para el cáncer de mama metastásico o se puede prescribir sólo si otros tratamientos no han tenido éxito. También se utiliza en combinación con otros medicamentos llamados inhibidores de la aromatasa en pacientes con altos niveles de HER2 y receptor hormonal positivo para el cáncer de mama metastásico (cáncer que es sensible a la presencia de hormonas sexuales femeninas).
- usted tenga cáncer gástrico metastásico con niveles altos de HER2, y se combine con otros medicamentos para el cáncer como capecitabina o 5-fluorouracilo y cisplatino.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Herzuma

No use Herzuma :

- si es alérgico al 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 tumor o si necesita tratamiento con

oxígeno.

Advertencias y precauciones

Su médico supervisará estrechamente su tratamiento.

Revisiones cardíacas

El tratamiento con Herzuma solo o junto con un taxano puede afectar al corazón, especialmente si ha recibido alguna vez una antraciclina (taxanos y antraciclinas son dos tipos de medicamentos utilizados para tratar el cáncer). Los efectos pueden ser de moderados a graves y pueden producir la muerte. Por lo tanto, deberá revisar su función cardíaca antes, durante (cada tres meses) y después (hasta entre dos o cinco años) del tratamiento con Herzuma. Si desarrolla cualquier signo de insuficiencia cardíaca, (bombeo inadecuado de la sangre por el corazón), le revisarán cómo funciona su corazón más frecuentemente (cada seis a ocho semanas), puede que reciba tratamiento para la insuficiencia cardíaca o puede tener que interrumpir el tratamiento con Herzuma.

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

- ha tenido insuficiencia cardíaca, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad de las válvulas del corazón (soplo cardíaco) o tensión alta, ha tomado cualquier medicamento para la tensión arterial alta o esté tomando actualmente cualquier medicamento para la tensión arterial alta.
- ha recibido en alguna ocasión o actualmente está recibiendo un medicamento llamado doxorubicina o epirubicina (medicamentos para tratar el cáncer). Estos medicamentos (o cualquier otra antraciclina) pueden dañar el músculo cardíaco y aumentar el riesgo de tener problemas en el corazón al ser tratado con trastuzumab.
- siente que le falta el aire, especialmente si está recibiendo actualmente un taxano. Trastuzumab puede causar dificultad para respirar, especialmente cuando se administra por primera vez. Esto podría ser más grave si usted ya tiene sensación de falta de aire. En muy raras ocasiones, pacientes con dificultades respiratorias graves antes del tratamiento, han fallecido cuando se les administró trastuzumab.
- en alguna ocasión ha tenido cualquier otro tratamiento para el cáncer.

Si recibe Herzuma junto con cualquier 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

Herzuma no se recomienda en menores de 18 años.

Otros medicamentos y Herzuma

Uso de Herzuma con otros medicamentos: Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Pueden pasar 7 meses hasta que Herzuma se elimine totalmente del cuerpo. Por lo tanto, si va a tomar cualquier nuevo medicamento dentro de los 7 meses siguientes a la finalización del tratamiento, debe comentar a su médico, farmacéutico o enfermero que ha sido tratado con Herzuma.

Embarazo y lactancia

- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de utilizar este medicamento.

- Debe utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Herzuma y durante al menos 7 meses después de finalizar el tratamiento.
- Su médico le explicará los riesgos y beneficios de tomar Herzuma durante el embarazo. En raras ocasiones, se ha observado una disminución del líquido que rodea al bebé en desarrollo dentro del útero (líquido amniótico) en mujeres embarazadas a las que se les administró Herzuma. Esto puede ser perjudicial para el bebé que tiene en su útero y se ha asociado con unos pulmones que no se desarrollan completamente con resultado de muerte del feto.

Lactancia

No debe amamantar a su bebé durante la terapia con Herzuma y hasta 7 meses después de la última dosis de Herzuma ya que Herzuma puede llegar a su bebé a través de su leche.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento.

Conducción y uso de máquinas

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

Sodio

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

3. Cómo usar Herzuma

Antes de empezar el tratamiento con Herzuma su médico determinará la cantidad de HER2 en su tumor. Sólo serán tratados con Herzuma los pacientes con gran cantidad de HER2. Herzuma debe ser administrado únicamente por un médico o enfermero. Su médico le prescribirá una dosis y un régimen de tratamiento adecuado para **usted**. La dosis de Herzuma depende de su peso corporal.

Herzuma se administra como perfusión intravenosa (“goteo”) directamente en vena. La primera dosis de su tratamiento se administra en unos 90 minutos y será observado por un profesional sanitario mientras se le administra, por si aparece algún efecto adverso. Si la dosis inicial ha sido bien tolerada, las dosis siguientes pueden administrarse en 30 minutos (ver sección 2 “Advertencias y precauciones”). El número de perfusiones que puede recibir dependerá de su respuesta al tratamiento. Su médico le informará sobre este tema.

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

Para cáncer de mama precoz, cáncer de mama metastásico y cáncer gástrico metastásico, Herzuma se administrará cada 3 semanas. Herzuma también se puede administrar una vez por semana, para cáncer de mama metastásico.

Si interrumpe el tratamiento con Herzuma

No interrumpa el tratamiento con este medicamento sin hablar primero con su médico. Todas las dosis se deben tomar en el momento adecuado cada semana o cada tres semanas (dependiendo de su pauta de dosis). Esto ayuda a que su medicamento funcione adecuadamente.

Pueden pasar hasta 7 meses para que Herzuma se elimine de su cuerpo. Por lo tanto puede que su médico decida continuar revisando la función de su corazón, incluso después de finalizar su

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, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Algunos de estos efectos adversos pueden ser graves y requerir hospitalización.

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

Estos efectos aparecen principalmente en la primera perfusión intravenosa (“goteo” en vena) y durante las primeras horas después del comienzo de la perfusión. Suelen ser transitorios. Un profesional sanitario le controlará durante la perfusión y, durante al menos seis horas, tras el comienzo de la primera perfusión y durante dos horas después del comienzo del resto de las perfusiones. Si tiene alguna reacción, le podrán administrar la perfusión más lentamente o interrumpir la perfusión y pueden darle un tratamiento para contrarrestar los efectos adversos. La perfusión puede continuar una vez que se hayan mejorado sus síntomas.

Ocasionalmente, los síntomas comienzan después de 6 horas tras el comienzo de la perfusión. Si le ocurre esto, contacte inmediatamente con su médico. Algunas veces, los síntomas pueden mejorar y empeorar más tarde.

Efectos adversos graves

Otros efectos adversos pueden presentarse en cualquier momento durante el tratamiento con Herzuma y no sólo 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. Revisiones cardíacas).

Su médico le hará un seguimiento del corazón periódicamente durante y después del tratamiento, pero debe avisar a su médico inmediatamente en caso de que note alguno de los síntomas antes descritos.

- 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 usted experimenta alguno de estos síntomas cuando su tratamiento con Herzuma haya finalizado,

debe consultar a su médico y le informará de que ha sido tratado previamente con Herzuma.

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

- infecciones
- diarrea
- estreñimiento
- ardor de estómago (dispepsia)
- fatiga
- erupción en la piel (rash cutáneo)
- dolor torácico
- dolor abdominal
- dolor de articulaciones
- recuento bajo de glóbulos rojos y glóbulos blancos sanguíneos (que ayudan a luchar contra la infección) a veces con fiebre
- dolor muscular
- conjuntivitis
- lagrimeo
- hemorragia nasal
- secreción nasal
- caída del cabello
- temblor
- sofocos
- mareos
- alteración de las uñas
- pérdida de peso
- pérdida de apetito
- dificultad para dormir (insomnio)
- alteración del gusto
- recuento bajo de plaquetas
- cardenales
- entumecimiento u hormigueo en los dedos de las manos y pies
- enrojecimiento, hinchazón o úlceras en la boca y/o garganta
- dolor, hinchazón, enrojecimiento u hormigueo en las manos y/o pies
- dificultad al respirar
- dolor de cabeza
- tos
- vómitos
- náuseas

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

- | | |
|---|---------------------------------------|
| • reacciones alérgicas | • sequedad de boca y de la piel |
| • infecciones de garganta | • sequedad de ojos |
| • infecciones de vejiga y en la piel | • sudor |
| • inflamación de la mama | • sentimiento de debilidad y malestar |
| • inflamación del hígado | • ansiedad |
| • trastornos renales | • depresión |
| • incremento del tono o tensión muscular (hipertensión) | • asma |
| • dolor en los brazos y/o en las piernas | • infección en los pulmones |
| • erupción en la piel con picor | • alteración pulmonar |
| • sensación de sueño (somnolencia) | • dolor de espalda |
| • hemorroides | • dolor de cuello |
| | • dolor de huesos |

- picores
- acné
- calambres en las piernas

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

- sordera
- erupción en la piel con ampollas
- respiración sibilante (pitos)
- inflamación/ cicatrización de los pulmones

Efectos adversos raros (pueden afectar a hasta 1 de cada 1.000 personas):

- ictericia
- reacciones anafilácticas

Otros efectos adversos notificados con el uso de Herzuma (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- coagulación anormal de la sangre o insuficiencia en la coagulación
- niveles altos de potasio
- inflamación o 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 sangre
- dificultad para respirar estando acostado
- daño hepático
- inflamación de la cara, los labios y la garganta
- fallo renal
- niveles anormalmente bajos de fluidos que rodean al feto en el útero
- fallo 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 puede tener pueden ser debidos a su cáncer. Si se le administra Herzuma en combinación con quimioterapia, algunos de los efectos pueden también deberse a la propia quimioterapia.

Si experimenta efectos adversos, 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 Herzuma

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.

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

Las soluciones para perfusión deben ser utilizadas inmediatamente después de la dilución. No utilice este medicamento si observa cualquier partícula extraña o decoloración antes de su 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 Herzuma

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

Aspecto del producto y contenido del envase

Herzuma es un polvo para concentrado para solución para perfusión intravenosa, que se presenta en un vial de vidrio con tapón de goma que contiene 150 mg de trastuzumab. Es un polvo liofilizado pellet de color blanco a amarillo pálido. Cada caja contiene 1 vial de polvo.

Titular de la autorización de comercialización

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungria

Responsable de la fabricación

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Irlanda

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

België/Belgique/Belgien
Mundipharma BV
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Mundipharma BV
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

Česká republika

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark

Orion Pharma A/S
Tlf: + 45 86 14 00 00

Deutschland

Mundipharma GmbH
Tel: +49 (0) 69 506029 000

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111 - 120

France

CELLTRION HEALTHCARE FRANCE SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Mundipharma Pharmaceuticals Limited
Tel: +353 1 2063800

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Mundipharma Pharmaceuticals Srl
Tel: +39 02 31 82 88 1

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +36 1 231 0493

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta

Medical Logistics Ltd.
Tel: +356 2755 9990

Nederland

Mundipharma Pharmaceuticals B.V
Tel: + 31 33 450 8270

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

PharmaKERN Portugal - Produtos Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 214 200 290

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Orion Pharma
Puh/Tel: + 358 10 4261

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: + 46 8 623 64 40

United Kingdom

NAPP Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +44 (0) 1223 424444

Fecha de la última revisión de este prospecto: <{MM/AAAA}>.

Otras fuentes de información

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

Mantenga siempre este medicamento en su envase original cerrado a una temperatura de entre 2°C y 8°C en nevera.

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.

El vial de Herzuma reconstituido asépticamente con agua estéril para preparaciones inyectables (no suministrada) es química y físicamente estable durante 7 días a entre 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 Herzuma 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 Herzuma 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 – 8°C, a menos que la reconstitución y la dilución tengan lugar bajo condiciones asépticas controladas y validadas.

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.

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

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

Instrucciones para la reconstitución aséptica

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

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

Instrucciones para la dilución aséptica de la solución reconstituida

Se determinará el volumen de solución requerida:

- en base a la dosis inicial de 4 mg de trastuzumab/kg de peso o dosis semanales subsiguientes de 2 mg de trastuzumab/kg de peso:

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

- Se determinará el volumen de solución requerida en base a la dosis inicial de 8 mg de trastuzumab/kg de peso o dosis cada tres semanas de 6 mg de trastuzumab/kg de peso:

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

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 debe emplear con soluciones que contengan glucosa. La bolsa debe invertirse varias veces 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.

Prospecto: información para el usuario

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

1. Qué es Herzuma y para qué se utiliza

Herzuma contiene como principio activo trastuzumab, el cual es un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales reconocen específicamente a proteínas o antígenos. El trastuzumab está diseñado para unirse selectivamente a un antígeno llamado receptor del factor 2 de crecimiento epidérmico humano (HER2). El HER2 se encuentra en grandes cantidades en la superficie de algunas células cancerosas y estimula el crecimiento de éstas células. Cuando Herzuma se une al HER2, se frena el crecimiento de estas células, provocándoles la muerte.

Su médico puede prescribir Herzuma para el tratamiento del cáncer de mama o gástrico cuando:

- usted tenga cáncer de mama precoz, con niveles altos de una proteína llamada HER2.
- usted tenga cáncer de mama metastásico (cáncer de mama en el que se ha diseminado el tumor original) con niveles altos de HER2. Se puede prescribir Herzuma en combinación con los medicamentos quimioterápicos paclitaxel o docetaxel como primer tratamiento para el cáncer de mama metastásico o se puede prescribir sólo si otros tratamientos no han tenido éxito. También se utiliza en combinación con otros medicamentos llamados inhibidores de la aromatasa en pacientes con altos niveles de HER2 y receptor hormonal positivo para el cáncer de mama metastásico (cáncer que es sensible a la presencia de hormonas sexuales femeninas).
- usted tenga cáncer gástrico metastásico con niveles altos de HER2, y se combine con otros medicamentos para el cáncer como capecitabina o 5-fluorouracilo y cisplatino.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Herzuma

No use Herzuma 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).
- tiene problemas respiratorios graves en reposo debido a su tumor o si necesita tratamiento con

oxígeno.

Advertencias y precauciones

Su médico supervisará estrechamente su tratamiento.

Revisiones cardíacas

El tratamiento con Herzuma solo o junto con un taxano puede afectar al corazón, especialmente si ha recibido alguna vez una antraciclina (taxanos y antraciclinas son dos tipos de medicamentos utilizados para tratar el cáncer). Los efectos pueden ser de moderados a graves y pueden producir la muerte. Por lo tanto, deberá revisar su función cardíaca antes, durante (cada tres meses) y después (hasta entre dos o cinco años) del tratamiento con Herzuma. Si desarrolla cualquier signo de insuficiencia cardíaca, (bombeo inadecuado de la sangre por el corazón), le revisarán cómo funciona su corazón más frecuentemente (cada seis a ocho semanas), puede que reciba tratamiento para la insuficiencia cardíaca o puede tener que interrumpir el tratamiento con Herzuma.

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

- ha tenido insuficiencia cardíaca, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad de las válvulas del corazón (soplo cardíaco) o tensión alta, ha tomado cualquier medicamento para la tensión arterial alta o esté tomando actualmente cualquier medicamento para la tensión arterial alta.
- ha recibido en alguna ocasión o actualmente está recibiendo un medicamento llamado doxorubicina o epirubicina (medicamentos para tratar el cáncer). Estos medicamentos (o cualquier otra antraciclina) pueden dañar el músculo cardíaco y aumentar el riesgo de tener problemas en el corazón al ser tratado con trastuzumab.
- siente que le falta el aire, especialmente si está recibiendo actualmente un taxano. Trastuzumab puede causar dificultad para respirar, especialmente cuando se administra por primera vez. Esto podría ser más grave si usted ya tiene sensación de falta de aire. En muy raras ocasiones, pacientes con dificultades respiratorias graves antes del tratamiento, han fallecido cuando se les administró trastuzumab.
- en alguna ocasión ha tenido cualquier otro tratamiento para el cáncer.

Si recibe Herzuma junto con cualquier 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

Herzuma no se recomienda en menores de 18 años.

Otros medicamentos y Herzuma

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Pueden pasar 7 meses hasta que Herzuma se elimine totalmente del cuerpo. Por lo tanto, si va a tomar cualquier nuevo medicamento dentro de los 7 meses siguientes a la finalización del tratamiento, debe comentar a su médico, farmacéutico o enfermero que ha sido tratado con Herzuma.

Embarazo

- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada,

consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de utilizar este medicamento.

- Debe utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Herzuma y durante al menos 7 meses después de finalizar el tratamiento.
- Su médico le explicará los riesgos y beneficios de tomar Herzuma durante el embarazo. En raras ocasiones, se ha observado una disminución del líquido que rodea al bebé en desarrollo dentro del útero (líquido amniótico) en mujeres embarazadas a las que se les administró Herzuma. Esto puede ser perjudicial para el bebé que tiene en su útero y se ha asociado con unos pulmones que no se desarrollan completamente con resultado de muerte del feto.

Lactancia

No debe amamantar a su bebé durante la terapia con Herzuma y hasta 7 meses después de la última dosis de Herzuma ya que Herzuma puede llegar a su bebé a través de su leche.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento.

Conducción y uso de máquinas

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

Sodio

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

3. Cómo usar Herzuma

Antes de empezar el tratamiento con Herzuma su médico determinará la cantidad de HER2 en su tumor. Sólo serán tratados con Herzuma los pacientes con gran cantidad de HER2. Herzuma debe ser administrado únicamente por un médico o enfermero. Su médico le prescribirá una dosis y un régimen de tratamiento adecuado para **usted**. La dosis de Herzuma depende de su peso corporal.

Herzuma se administra como perfusión intravenosa (“goteo”) directamente en vena. La primera dosis de su tratamiento se administra en unos 90 minutos y será observado por un profesional sanitario mientras se le administra, por si aparece algún efecto adverso. Si la dosis inicial ha sido bien tolerada, las dosis siguientes pueden administrarse en 30 minutos (ver sección 2 “Advertencias y precauciones”). El número de perfusiones que puede recibir dependerá de su respuesta al tratamiento. Su médico le informará sobre este tema.

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

Para cáncer de mama precoz, cáncer de mama metastásico y cáncer gástrico metastásico, Herzuma se administrará cada 3 semanas. Herzuma también se puede administrar una vez por semana, para cáncer de mama metastásico.

Si interrumpe el tratamiento con Herzuma

No interrumpa el tratamiento con este medicamento sin hablar primero con su médico. Todas las dosis se deben tomar en el momento adecuado cada semana o cada tres semanas (dependiendo de su pauta de dosis). Esto ayuda a que su medicamento funcione adecuadamente.

Pueden pasar hasta 7 meses para que Herzuma se elimine de su cuerpo. Por lo tanto puede que su

médico decida continuar revisando la función de su corazón, incluso después de finalizar su 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, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Algunos de estos efectos adversos pueden ser graves y requerir hospitalización.

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

Estos efectos aparecen principalmente en la primera perfusión intravenosa (“goteo” en vena) y durante las primeras horas después del comienzo de la perfusión. Suelen ser transitorios. Un profesional sanitario le controlará durante la perfusión y, durante al menos seis horas, tras el comienzo de la primera perfusión y durante dos horas después del comienzo del resto de las perfusiones. Si tiene alguna reacción, le podrán administrar la perfusión más lentamente o interrumpir la perfusión y pueden darle un tratamiento para contrarrestar los efectos adversos. La perfusión puede continuar una vez que se hayan mejorado sus síntomas.

Ocasionalmente, los síntomas comienzan después de 6 horas tras el comienzo de la perfusión. Si le ocurre esto, contacte inmediatamente con su médico. Algunas veces, los síntomas pueden mejorar y empeorar más tarde.

Efectos adversos graves

Otros efectos adversos pueden presentarse en cualquier momento durante el tratamiento con Herzuma y no sólo relacionados con la perfusión. **Comunique 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. Revisiones cardíacas).

Su médico le hará un seguimiento del corazón periódicamente durante y después del tratamiento, pero debe avisar a su médico inmediatamente en caso de que note alguno de los síntomas antes descritos.

- 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 usted experimenta alguno de estos síntomas cuando su tratamiento con Herzuma haya finalizado, debe consultar a su médico y le informará de que ha sido tratado previamente con Herzuma.

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

- infecciones
- diarrea
- estreñimiento
- ardor de estómago (dispepsia)
- fatiga
- erupción en la piel (rash cutáneo)
- dolor torácico
- dolor abdominal
- dolor de articulaciones
- recuento bajo de glóbulos rojos y glóbulos blancos sanguíneos (que ayudan a luchar contra la infección) a veces con fiebre
- dolor muscular
- conjuntivitis
- lagrimeo
- hemorragia nasal
- secreción nasal
- caída del cabello
- temblor
- sofocos
- mareos
- alteración de las uñas
- pérdida de peso
- pérdida de apetito
- dificultad para dormir (insomnio)
- alteración del gusto
- recuento bajo de plaquetas
- cardenales
- entumecimiento u hormigueo en los dedos de las manos y pies
- enrojecimiento, hinchazón o úlceras en la boca y/o garganta
- dolor, hinchazón, enrojecimiento u hormigueo en las manos y/o pies
- dificultad al respirar
- dolor de cabeza
- tos
- vómitos
- náuseas

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

- | | |
|---|---------------------------------------|
| • reacciones alérgicas | • sequedad de boca y de la piel |
| • infecciones de garganta | • sequedad de ojos |
| • infecciones de vejiga y en la piel | • sudor |
| • inflamación de la mama | • sentimiento de debilidad y malestar |
| • inflamación del hígado | • ansiedad |
| • trastornos renales | • depresión |
| • incremento del tono o tensión muscular (hipertonía) | • asma |
| • dolor en los brazos y/o en las piernas | • infección en los pulmones |
| • erupción en la piel con picor | • alteración pulmonar |
| • sensación de sueño (somnolencia) | • dolor de espalda |
| | • dolor de cuello |

- hemorroides
- picores
- dolor de huesos
- acné
- calambres en las piernas

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

- sordera
- erupción en la piel con ampollas
- respiración sibilante (pitos)
- inflamación/ cicatrización de los pulmones

Efectos adversos raros (pueden afectar a hasta 1 de cada 1.000 personas):

- ictericia
- reacciones anafilácticas

Otros efectos adversos notificados con el uso de Herzuma (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- coagulación anormal de la sangre o insuficiencia en la coagulación
- niveles altos de potasio
- inflamación o 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 sangre
- dificultad para respirar estando acostado
- daño hepático
- inflamación de la cara, los labios y la garganta
- fallo renal
- niveles anormalmente bajos de fluidos que rodean al feto en el útero
- fallo 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 puede tener pueden ser debidos a su cáncer. Si se le administra Herzuma en combinación con quimioterapia, algunos de los efectos pueden también deberse a la propia quimioterapia.

Si experimenta efectos adversos, 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 Herzuma

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.

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

Las soluciones para perfusión deben ser utilizadas inmediatamente después de la dilución. No utilice Herzuma si ve cualquier partícula extraña o decoloración antes de su 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 Herzuma

- El principio activo es trastuzumab. Cada vial contiene 420 mg de trastuzumab que se disuelve 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, L-histidina, α,α -trehalosa dihidrato, polisorbato 20.

Aspecto del producto y contenido del envase

Herzuma es un polvo para concentrado para solución para perfusión intravenosa, que se presenta en un vial de vidrio con tapón de goma que contiene 420 mg de trastuzumab. Es un polvo liofilizado pellet de color blanco a amarillo pálido. Cada caja contiene 1 vial de polvo.

Titular de la autorización de comercialización

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungria

Responsable de la fabricación

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Irlanda

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

België/Belgique/Belgien

Mundipharma BV
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark

Orion Pharma A/S
Tlf: + 45 86 14 00 00

Deutschland

Mundipharma GmbH
Tel: +49 (0) 69 506029 000

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111 - 120

France

CELLTRION HEALTHCARE FRANCE SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Mundipharma Pharmaceuticals Limited
Tel: +353 1 2063800

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Mundipharma Pharmaceuticals Srl
Tel: +39 02 31 82 88 1

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Mundipharma BV
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta

Medical Logistics Ltd.
Tel: +356 2755 9990

Nederland

Mundipharma Pharmaceuticals B.V
Tel: + 31 33 450 8270

Norge

Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

PharmaKERN Portugal - Produtos Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 214 200 290

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Orion Pharma
Puh/Tel: + 358 10 4261

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: + 46 8 623 64 40

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +36 1 231 0493

United Kingdom

NAPP Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +44 (0) 1223 424444

Fecha de la última revisión de este prospecto: <{MM/AAAA}>.

Otras fuentes de información

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 médicos o profesionales del sector sanitario

Mantenga siempre este medicamento en su envase original cerrado a una temperatura de entre 2°C y 8°C en nevera.

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.

El vial de Herzuma reconstituido asépticamente con agua estéril para preparaciones inyectables (no suministrada) es química y físicamente estable durante 7 días a entre 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 Herzuma 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 Herzuma 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 – 8°C, a menos que la reconstitución y la dilución tengan lugar bajo condiciones asépticas controladas y validadas.

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.

Cada vial de Herzuma se reconstituye con 20 ml de agua estéril para preparaciones inyectables (no suministrada). Se debe evitar el empleo de otros solventes para reconstitución. Esto produce una solución de 21 ml para dosis única que contiene aproximadamente 21 mg/ml de trastuzumab. Una sobrecarga de volumen del 4% permite que la dosis de 420 mg reflejada en la etiqueta pueda ser extraída de cada vial.

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

Instrucciones para la reconstitución aséptica

- 1) Con una jeringa estéril, inyecte lentamente 20 ml de agua estéril para preparaciones inyectables en el vial que contiene el Herzuma liofilizado, dirigiendo el flujo hacia el liofilizado.
- 2) Mueva en círculos con suavidad para ayudar la reconstitución. ¡NO LO AGITE!

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

Instrucciones para la dilución aséptica de la solución reconstituida

Se determinará el volumen de solución requerida:

- en base a la dosis inicial de 4 mg de trastuzumab/kg de peso o dosis semanales subsiguientes de 2 mg de trastuzumab/kg de peso:

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

- Se determinará el volumen de solución requerida en base a la dosis inicial de 8 mg de trastuzumab/kg de peso o dosis cada tres semanas de 6 mg de trastuzumab/kg de peso:

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

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 debe emplear con soluciones que contengan glucosa. La bolsa debe invertirse varias veces 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.