

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERTRAZ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg
CON SOLVENTE

FOLLETO INFORMACION AL PROFESIONAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

- (Hertraz) liofilizado para solución para perfusión 150 mg con solvente 150 mg
- (Hertraz) liofilizado para solución para perfusión 440 mg con solvente 440 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Vial multidosis con 150 mg y vial multidosis con 440 mg de polvo liofilizado concentrado para reconstituir como solución para infusión intravenosa. La solución reconstituida de **Hertraz** contiene 21 mg/mL de trastuzumab, un anticuerpo IgG1 monoclonal humanizado expresado en células de ovario de hámster chino (en inglés, CHO).

Para obtener una lista completa de excipientes, (ver Sección 6.1).

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo concentrado liofilizado para reconstituir solución para perfusión intravenosa.

Polvo de color blanco a amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS**4.1 Indicaciones terapéuticas****Cáncer de mama*****Cáncer de mama metastásico***

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

* Como monoterapia, para el tratamiento de aquellos pacientes que han recibido al menos dos regímenes de quimioterapia para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe incluir al menos una antraciclina y un taxano, a menos que los pacientes no sean adecuados para estos tratamientos. Pacientes con receptores hormonales positivos también deben haber fracasado la terapia hormonal, a no ser que no sean candidatos a estos tratamientos.

* En combinación con paclitaxel, para el tratamiento de aquellos pacientes que no han recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y para quienes una antraciclina no es adecuada.

* En combinación con docetaxel, para el tratamiento de aquellos pacientes que no han recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.

* En combinación con un inhibidor de aromatasa, para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con CMM y receptores hormonales positivos, no tratadas previamente con trastuzumab.

Cáncer de mama en estadio temprano:

Hertraz está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama en estadio temprano (CMT) HER2 positivo:

* Después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y la radioterapia (si es aplicable) (ver Sección 5.1).

* Después de la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERTRAZ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg
CON SOLVENTE

- * En combinación con quimioterapia adyuvante, que consiste en docetaxel y carboplatino.
- * En combinación con la quimioterapia neoadyuvante seguida de terapia adyuvante con **Hertraz**, para enfermedad o tumores localmente avanzados (incluyendo cáncer inflamatorio) de más de 2 cm de diámetro (véase secciones 4.4 y 5.1).

Hertraz sólo debe utilizarse en pacientes con carcinoma metastásico o cáncer de mama temprano, cuyos tumores deben tener sobreexpresión de HER2 o bien amplificación del gen HER2, determinadas por un ensayo preciso y validado (ver secciones 4.4 y 5.1).

Cáncer gástrico metastásico (CGM):

Hertraz en combinación con capecitabina o 5-fluorouracilo y cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma metastásico HER2 positivo de estómago o de la unión gastroesofágica, que no han recibido tratamiento contra el cáncer antes de su enfermedad metastásica.

Hertraz sólo debe utilizarse en pacientes con cáncer gástrico metastásico (CGM), cuyos tumores tienen sobreexpresión de HER2, tal como se define por inmunohistoquímica (IHQ) 2 positiva y resultados confirmatorios por hibridación *in situ* cromogénica (HISC) o fluorescente (HISF), o bien por un resultado de IHQ 3+. Deben utilizarse métodos de ensayo precisos y validados (ver secciones 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

La determinación de HER2 es indispensable antes de iniciar el tratamiento con **Hertraz** (ver secciones 4.4 y 5.1). El tratamiento sólo debe ser iniciado por un médico con experiencia en la administración de agentes quimioterápicos citotóxicos (ver Sección 4.4) y debe ser administrado solamente por un profesional de la salud.

Es importante comprobar las etiquetas de los productos para asegurar que la formulación correcta está siendo administrada al paciente, según lo prescrito. **Hertraz** debe administrarse por infusión a través de una vía intravenosa y no está destinado a la administración subcutánea.

Posología

Plan de administración trisemanal

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada cada tres semanas es de 6 mg/kg de peso, **en perfusión de aproximadamente 90 minutos**, comenzando tres semanas después de la dosis de carga. **Si la dosis anterior se toleró bien, puede administrarse la siguiente en perfusión de 30 minutos.**

Plan de administración semanal

La dosis de inicio recomendada es de 4 mg/kg de peso corporal, **administrados en perfusión intravenosa de 90 minutos**. La dosis de mantenimiento semanal recomendada es de 2 mg/kg de peso corporal, comenzando una semana después de la dosis de carga. **Si la dosis anterior se toleró bien, puede administrarse la siguiente en perfusión de 30 minutos. Debe observarse si los pacientes presentan fiebre, escalofríos u otros síntomas relacionado con la infusión.**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERTRAZ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg
CON SOLVENTE

Duración del tratamiento

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

Los pacientes con CMT deben ser tratados con trastuzumab durante 1 año o hasta recurrencia de la enfermedad, lo que ocurra primero; la extensión del tratamiento en el CMT más allá de 1 año no se recomienda (véase la Sección 5.1).

Reducción de la dosis

De acuerdo con literatura, no se **han** realizaron reducciones en la dosis de trastuzumab durante los ensayos clínicos. Los pacientes pueden continuar el tratamiento durante los períodos de mielosupresión reversible inducida por la quimioterapia, pero deben ser monitorizados cuidadosamente por posibles complicaciones de neutropenia durante este lapso. Consultar la ficha técnica para paclitaxel, docetaxel o para inhibidores de la aromatasas para obtener información sobre la reducción de la dosis o retrasos.

Si la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) cae hasta ≥ 10 puntos de la fracción de eyección (FE) y la línea de base está por debajo del 50%, el tratamiento debe ser suspendido y se debe repetir la evaluación de la FEVI en aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más o se ha desarrollado insuficiencia cardíaca congestiva sintomática (ICC), la interrupción de trastuzumab se debe considerar seriamente, a menos que los beneficios para el paciente individual se consideren mayores que los riesgos. Todos estos pacientes deben ser referidos a un cardiólogo para evaluación y seguimiento.

Dosis perdidas

Si el paciente **ha omitido** una dosis de trastuzumab por una semana o menos, el mantenimiento habitual de la dosis (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada tres semanas: 6 mg/kg) debe administrarse tan pronto como sea posible. No esperar hasta el siguiente ciclo. A continuación se seguirá con las dosis de mantenimiento de acuerdo con el plan anterior.

Si el paciente **ha omitido** una dosis de trastuzumab por más de una semana, debe volver a administrarse una dosis de carga por aproximadamente 90 minutos (régimen semanal: 4 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 8 mg/kg). A continuación se administrarán las dosis de mantenimiento (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen trisemanal: 6 mg/kg), a partir de una semana (régimen semanal) o a partir de la tercera semana (régimen trisemanal).

Poblaciones especiales

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos dedicados a personas mayores y a pacientes con insuficiencia renal o hepática. De acuerdo con la literatura publicada, el análisis farmacocinético de una población no mostró que la edad y la insuficiencia renal afectara la biodisponibilidad de trastuzumab.

Población pediátrica

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERTRAZ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg
CON SOLVENTE

Forma de administración

La dosis de carga de **Hertraz** debe administrarse como una infusión intravenosa durante 90 minutos. No administrar como bolo intravenoso. Sólo un profesional de la salud debe administrar **Hertraz** y debe disponerse permanentemente de preparaciones de infusión intravenosa para administrar en casos de anafilaxia y de un equipo de emergencia adecuado. Los pacientes deben ser observados durante al menos seis horas después del inicio de la primera perfusión y durante dos horas después del inicio de las infusiones posteriores, por si ocurrieran síntomas como fiebre y escalofríos u otros relacionados con la infusión (ver secciones 4.4 y 4.8). La interrupción o ralentización de la infusión pueden ayudar a controlar estos síntomas. La infusión se podrá reanudar si los síntomas disminuyen.

Si la dosis de carga inicial fue bien tolerada, las dosis posteriores se pueden administrar como infusión de 30 minutos.

Para obtener instrucciones sobre la reconstitución de la formulación intravenosa de trastuzumab antes de la administración, ver Sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Con el objetivo de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del producto administrado debe estar claramente registrada (o declarado) en la historia clínica del paciente.

La determinación de HER2 debe llevarse a cabo en un laboratorio especializado con personal entrenado y calificado que pueda asegurar una adecuada validación de los procedimientos de prueba (ver Sección 5.1).

Los datos presentados a continuación pertenecen a la literatura publicada.

Disfunción cardíaca***Consideraciones generales***

De acuerdo con la literatura publicada, los pacientes tratados con trastuzumab tienen un mayor riesgo de desarrollar ICC (clase II-IV, New York Heart Association [NYHA]) o disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes que reciben terapia con trastuzumab solo o en combinación con paclitaxel o docetaxel, en particular después de recibir quimioterapia que contiene antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Estos eventos pueden ser de moderada a severa intensidad y se han asociado con muerte (ver Sección 4.8). Además, se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con un mayor riesgo cardíaco, por ejemplo, hipertensión, enfermedad arterial coronaria documentada, ICC, FEVI < 55%, edad avanzada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERTRAZ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg
CON SOLVENTE

Todos los candidatos para el tratamiento con trastuzumab, pero especialmente aquellos sometidos previamente a antraciclinas y ciclofosfamida (AC), deben someterse a una evaluación cardíaca basal, incluyendo historia clínica y examen físico, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y/o angiograma con radionucleóticos (MUGA) o resonancia magnética. El monitoreo puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Se deben repetir las evaluaciones cardíacas, como las realizadas al inicio, cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses después la interrupción del mismo, hasta 24 meses a partir de la última administración de trastuzumab. Una cuidadosa evaluación riesgo-beneficio debe hacerse antes de decidir el tratamiento con trastuzumab.

Debido a que la vida media de trastuzumab es de aproximadamente 28 a 38 días, la droga puede persistir en la circulación hasta 27 semanas después de interrumpir el tratamiento. Los pacientes que reciben antraciclinas después de suspender el trastuzumab, posiblemente, pueden estar en mayor riesgo de presentar disfunción cardíaca. Si es posible, los médicos deben evitar la terapia basada en antraciclinas durante un máximo de 27 semanas después de interrumpir el trastuzumab. En caso que se utilicen antraciclinas, debe controlarse la función cardíaca del paciente cuidadosamente.

Una evaluación cardiológica formal debe ser considerada en pacientes en los que existen problemas cardiovasculares tras el examen basal. En todos los pacientes la función cardíaca debe ser monitoreada durante el tratamiento (por ejemplo, cada 12 semanas). El monitoreo puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollan disfunción cardíaca. Los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca asintomática pueden beneficiarse de un seguimiento más frecuente (por ejemplo, cada 6 a 8 semanas). Si los pacientes presentan disminución de la función ventricular izquierda continuada, pero permanecen asintomáticos, el médico debe considerar la interrupción del tratamiento si no se ha visto un beneficio clínico con trastuzumab. La seguridad de la continuación o reanudación de trastuzumab en pacientes que experimentan disfunción cardíaca no se ha estudiado de forma prospectiva. Si cae la FEVI ≥ 10 puntos de fracción de eyección (FE) desde la línea basal y por debajo del 50%, el tratamiento debe ser suspendido y debe repetirse la evaluación de la FEVI dentro de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o disminuido aún más, o se ha desarrollado ICC sintomática, se considerará seriamente la interrupción de trastuzumab, a menos que se estime que los beneficios para el paciente en concreto superen a los riesgos. Todos estos pacientes deben ser referidos a un cardiólogo para su evaluación y seguimiento.

Si el paciente desarrolla insuficiencia cardíaca sintomática durante la terapia con trastuzumab, debe ser tratado con medicamentos estándar para la ICC. La mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC o disfunción cardíaca asintomática en los ensayos pivotaes mejoraron con el tratamiento estándar para la ICC, que consiste en una enzima convertidora de la angiotensina (ECA) o un bloqueador del receptor de angiotensina (BRA) y un bloqueador beta. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos y pruebas de un beneficio clínico del tratamiento con trastuzumab continuaron el tratamiento sin reacciones clínicas cardíacas adicionales.

Cáncer de mama metastásico

No se debe administrar simultáneamente trastuzumab y antraciclinas en el tratamiento inicial del CMM. Las pacientes con CMM que han recibido previamente antraciclinas también están en riesgo de disfunción cardíaca con el tratamiento con trastuzumab, aunque el riesgo es menor que con el uso concurrente de trastuzumab y antraciclinas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERTRAZ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg
CON SOLVENTE

Cáncer de mama temprano

Para las pacientes con CMT, las evaluaciones cardíacas, como se lleva a cabo al inicio del estudio, se deben repetir cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento hasta 24 meses después de la última administración de trastuzumab. En las pacientes que reciben quimioterapia que contiene antraciclinas se recomienda supervisión adicional, que se prolonga anualmente hasta 5 años después de la última administración de trastuzumab, o más, si se observa una disminución continua de la FEVI.

Las pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiera tratamiento médico, o historia de ICC existente (NYHA II-IV), FEVI < 55%, otras cardiomiopatías, arritmia cardíaca que requiera tratamiento médico, enfermedad valvular cardíaca clínicamente significativa, hipertensión mal controlada (hipertensión controlada por tratamiento médico estándar), y derrame pericárdico hemodinámicamente efectivo, fueron excluidas de ensayos pivotaes de CMT con tratamiento adyuvante y neoadyuvante con trastuzumab y, por lo tanto, este tratamiento no puede ser recomendado en estas pacientes .

Tratamiento adyuvante

No se debe administrar simultáneamente trastuzumab y antraciclinas en el entorno del tratamiento adyuvante.

De acuerdo con la literatura publicada, se observó un aumento en la incidencia de eventos cardíacos sintomáticos y asintomáticos en pacientes con CMT, cuando se administró el trastuzumab después de la quimioterapia con antraciclina, en comparación con la administración de un régimen de docetaxel y carboplatino, que no contenía antraciclina, y fue más marcado cuando el trastuzumab se administró simultáneamente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial a taxanos.

Independientemente del régimen utilizado, se produjeron más eventos cardíacos sintomáticos dentro de los primeros 18 meses. En uno de los 3 estudios pivotaes, en los que se dispuso de una media de seguimiento de 5,5 años, se observó un continuo incremento en la tasa acumulada de eventos cardíacos o FEVI sintomáticos en los pacientes a quienes se les administró trastuzumab simultáneamente con un taxano después de la terapia con antraciclinas, hasta 2,37% en comparación con aproximadamente 1% en los dos grupos de comparación (antraciclina y ciclofosfamida seguido de taxano y taxano, carboplatino y trastuzumab).

De acuerdo con la literatura publicada, los factores de riesgo de un evento cardíaco identificados en cuatro grandes estudios adyuvantes incluyen la edad avanzada (mayores de 50 años), la FEVI baja (<55%) al inicio del estudio, antes o después de la iniciación del tratamiento con paclitaxel, la disminución de la FEVI por 10-15 puntos, y el uso previo o simultáneo de medicamentos antihipertensivos. En los pacientes que recibieron trastuzumab después de la finalización de la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asocia con una mayor dosis acumulativa de antraciclina administrada antes de inicio de trastuzumab y un índice de masa corporal (IMC) > 25 kg/m².

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En los pacientes con CMT candidatos para el tratamiento neoadyuvante-adyuvante, trastuzumab debe administrarse simultáneamente con antraciclinas sólo en aquellos con quimioterapia previa y sólo con regímenes de antraciclina a dosis bajas, es decir, con las siguientes dosis máximas acumuladas:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERTRAZ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg
CON SOLVENTE

doxorubicina, 180 mg/m² o epirubicina, 360 mg/m².

No se debe administrar quimioterapia citotóxica adicional después de la cirugía si los pacientes han sido tratados simultáneamente con un ciclo completo de antraciclinas a dosis bajas y trastuzumab en el tratamiento neoadyuvante. En otras situaciones, la decisión sobre la necesidad de quimioterapia citotóxica adicional se determina en base a factores individuales.

De acuerdo con la literatura publicada, la experiencia de la administración simultánea de esta droga con regímenes de antraciclina en dosis bajas se limita actualmente a dos ensayos. El trastuzumab se administró simultáneamente con la quimioterapia neoadyuvante que contenía tres a cuatro ciclos de una antraciclina (doxorubicina, dosis acumulativa de 180 mg/m² o epirubicina a dosis de 300 mg/m²). La incidencia de la disfunción cardíaca sintomática fue baja en los grupos trastuzumab (hasta 1,7%). En pacientes mayores de 65 años de edad la experiencia clínica es limitada.

Reacciones a la perfusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad

De acuerdo con la literatura publicada, graves reacciones adversas a la perfusión de trastuzumab, comunicadas con poca frecuencia, incluyen disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión arterial, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, disminución de la saturación de oxígeno, anafilaxia, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema (ver Sección 4.8). La premedicación se puede utilizar para reducir el riesgo de ocurrencia de estos eventos. La mayoría de los mismos se produce durante o dentro de 2,5 horas a partir del comienzo de la primera infusión. Si ocurre una reacción a la infusión, la misma debe suspenderse o reducir la velocidad 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 la meperidina o paracetamol, o un antihistamínico como la difenhidramina. La mayoría de los pacientes experimentó resolución de los síntomas y, posteriormente, recibió otras infusiones de trastuzumab.

Las reacciones graves han sido tratadas con éxito con la terapia de apoyo, tales como el oxígeno, beta agonistas, y corticosteroides. En raros casos, estas reacciones se asocian con un curso clínico que culmina en un desenlace fatal. Los pacientes que presentan disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden tener un mayor riesgo de una reacción fatal a la perfusión. En consecuencia, estos pacientes no deben ser tratados con trastuzumab (ver Sección 4.3).

También se ha informado sobre una mejora inicial seguida de deterioro clínico y de reacciones tardías con un rápido deterioro clínico. Los fallecimientos ocurrieron en cuestión de horas y hasta una semana después de la infusión. En muy raras ocasiones los pacientes han experimentado síntomas debidos a la infusión y síntomas pulmonares, más de seis horas después del inicio de la infusión de trastuzumab. Los pacientes deben ser advertidos respecto de la posibilidad de la aparición tardía de síntomas y deben ser instruidos para ponerse en contacto con su médico en estos casos.

Eventos pulmonares

De acuerdo con la literatura publicada, con el uso post-comercialización de esta droga se han reportado eventos pulmonares graves (ver Sección 4.8). Estos eventos han sido en ocasiones mortales. Además, se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial, incluyendo infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, disnea, edema pulmonar e insuficiencia respiratoria aguda.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERTRAZ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg
CON SOLVENTE

Los factores de riesgo asociados con la enfermedad pulmonar intersticial incluyen la terapia previa o concomitante con otras terapias anti-neoplásicas conocidas, por estar asociados con ella, tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y terapia de radiación. Estos eventos pueden ocurrir como parte de una reacción relacionada con la perfusión o con un retraso en el inicio. Los pacientes que presentan disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden tener un mayor riesgo de eventos pulmonares y, por lo tanto, no deben ser tratados con trastuzumab (ver Sección 4.3).

Se debe tener precaución, especialmente en pacientes que están siendo tratados concomitantemente con taxanos, por la posible aparición de neumonitis.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica. De acuerdo con la literatura publicada, no se han observado interacciones clínicamente significativas con la medicación concomitante utilizada en los ensayos clínicos, en base a los resultados del análisis farmacocinético de la población.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con trastuzumab y durante al menos 7 meses después del tratamiento ha concluido.

Embarazo

De acuerdo con la literatura publicada, los estudios de reproducción que se han realizado en monos *cynomolgus* con dosis de hasta 25 veces la de mantenimiento semanal en humanos (2 mg/kg por vía intravenosa) no han puesto de manifiesto evidencia de trastornos en la fertilidad o daño al feto. Se observó transferencia placentaria de trastuzumab durante el periodo temprano (días 20 a 50 de gestación) y tardío (días 120 a 150 de gestación) de desarrollo fetal. No se sabe si trastuzumab puede afectar la capacidad reproductiva. Como los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, el trastuzumab se debe evitar durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre sea mayor que el eventual riesgo para el feto.

De acuerdo con la literatura publicada, en etapa de post comercialización, se han reportado casos de defecto del crecimiento renal fetal y/o deterioro de la función en asociación con oligohidramnios, algunos de ellos asociados con hipoplasia pulmonar fatal del feto, en mujeres embarazadas que recibieron trastuzumab. Las mujeres que quedan embarazadas deben ser informadas acerca de la posibilidad de daño al feto. Si una mujer embarazada se trata con trastuzumab debe ser monitoreada de cerca por un equipo multidisciplinario.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERTRAZ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg
CON SOLVENTE

Lactancia

De acuerdo con la literatura publicada, un estudio realizado en período de lactancia en monos *cynomolgus* con dosis 25 veces la de mantenimiento semanal en humanos (2 mg kg por vía intravenosa) demostró que trastuzumab se secreta en la leche. La presencia de trastuzumab en el suero de monos infantes no se asoció con ningún tipo de efecto adverso sobre el crecimiento o el desarrollo, desde el nacimiento hasta 1 mes de edad. Se desconoce si el trastuzumab se secreta en la leche humana. Como la IgG1 humana se secreta en la leche humana y, por otra parte, el potencial de daño al lactante es desconocido, las mujeres no deben alimentar a sus hijos con leche materna durante la terapia con trastuzumab y hasta 7 meses después de la última dosis.

Fertilidad

No hay datos disponibles de la fertilidad en la literatura publicada.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

De acuerdo con la literatura publicada, ~~“El~~ trastuzumab tiene un efecto nulo o insignificante sobre la capacidad de conducir o manejar maquinaria”. Sin embargo, a los pacientes que presenten síntomas relacionados con la perfusión (ver Sección 4.4) se les debe aconsejar no conducir ni utilizar máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

4.8 Reacciones adversas***Resumen del perfil de seguridad***

De acuerdo con la literatura publicada, entre las reacciones adversas más graves y/o comunes informadas con el uso de trastuzumab a la fecha, se encuentran la disfunción cardíaca, las reacciones relacionadas con la perfusión, la toxicidad hematológica (en particular, neutropenia), las infecciones y reacciones adversas pulmonares.

Lista tabulada de reacciones adversas

En esta sección, se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

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.

De acuerdo con la literatura publicada, en la Tabla 1 se presentan las reacciones adversas que se han reportado en asociación con el uso de trastuzumab intravenoso solo o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos pivotaes y en etapa de post-comercialización.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERTRAZ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg
CON SOLVENTE

Tabla 1 Reacciones adversas

Sistema órgano clase	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	* Neumonía	Frecuente
	Sepsis neutropénica	Frecuente
	Cistitis	Frecuente
	Herpes zoster	Frecuente
	Infección	Frecuente
	Influenza	Frecuente
	Nasofaringitis	Frecuente
	Sinusitis	Frecuente
	Infecciones de la piel	Frecuente
	Rinitis	Frecuente
	Infecciones del tracto respiratorio superior	Frecuente
	Infecciones del tracto urinario	Frecuente
	Erisipela	Frecuente
	Celulitis	Frecuente
	Sepsis	Poco frecuente
Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluye quistes y pólipos)	Progresión de neoplasia maligna	No conocida
	Progresión de neoplasia	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril	Muy frecuente
	Anemia	Muy frecuente
	Neutropenia	Muy frecuente
	Leucopenia	Muy frecuente
	Trombocitopenia	Frecuente
	Hipoprotrombinemia	No conocida
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	Frecuente
	+ Reacción anafiláctica	No conocida
	+ Shock anafiláctico	No conocida
Trastornos de la nutrición y del metabolismo	Disminución/pérdida de peso	Frecuente
	Anorexia	Frecuente
	Hiperkalemia	No conocida
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	Frecuente
	Depresión	Frecuente
	Insomnio	Frecuente
	Pensamiento anormal	Frecuente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERTRAZ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg
CON SOLVENTE

Sistema órgano clase	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	¹ Tremor	Muy frecuente
	Mareos	Muy frecuente
	Cefalea	Muy frecuente
	Neuropatía periférica	Frecuente
	Parestesia	Frecuente
	Hipertonía	Frecuente
	Somnolencia	Frecuente
	Disgeusia	Frecuente
	Ataxia	Frecuente
	Paresia	Rara
	Edema cerebral	No conocida
Trastornos de la visión	Conjuntivitis	Muy frecuente
	Lagrimo	Muy frecuente
	Ojo seco	Frecuente
	Papiloedema	Frecuente
	Hemorragia retiniana	No conocida
Trastornos del oído y laberinto	Sordera	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	¹ Disminución de presión arterial	Muy frecuente
	¹ Aumento de presión arterial	Muy frecuente
	¹ Ritmo cardíaco irregular	Muy frecuente
	¹ Palpitaciones	Muy frecuente
	¹ Aleteo	Muy frecuente
	Fracción de eyección disminuida *	Muy frecuente
	+ Insuficiencia cardíaca (congestiva)	Frecuente
	⁺¹ Taquiarritmia supraventricular	Frecuente
	Cardiomiopatía	Frecuente
	Derrame pericárdico	Poco frecuente
	Shock cardiogénico	No conocida
	Pericarditis	No conocida
	Bradicardia	No conocida
Ritmo de galope	No conocida	
Trastornos vasculares	Sofocos	Muy frecuente
	⁺¹ Hipotensión	Frecuente
	Vasodilatación	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	⁺¹ Sibilancias	Muy frecuente
	+ Disnea	Muy frecuente
	Tos	Muy frecuente
	Epistaxis	Muy frecuente
	Rinorrea	Muy frecuente
	Asma	Frecuente
	Trastorno pulmonar	Frecuente
	Faringitis	Frecuente
	+ Derrame pleural	Poco frecuente
Neumonitis	Rara	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERTRAZ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg
CON SOLVENTE

	+ Fibrosis pulmonar	No conocida
	+ Distrés respiratorio	No conocida
Sistema órgano clase	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (Continuación)	+ Insuficiencia respiratoria	No conocida
	+ Infiltración pulmonar	No conocida
	+ Edema pulmonar agudo	No conocida
	+ Síndrome de distrés respiratorio agudo	No conocida
	+ Broncoespasmo	No conocida
	+ Hipoxia	No conocida
	+ Disminución de saturación de oxígeno	No conocida
	Edema laríngeo	No conocida
	Ortopnea	No conocida
	Edema pulmonar	No conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente
	Vómitos	Muy frecuente
	Náusea	Muy frecuente
	¹ Tumefacción labial	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Dispepsia	Muy frecuente
	Constipación	Muy frecuente
	Pancreatitis	Frecuente
	Hemorroides	Frecuente
	Boca seca	Frecuente
Trastornos hepatobiliares	Daño hepatocelular	Frecuente
	Hepatitis	Frecuente
	Sensibilidad hepática	Frecuente
	Ictericia	Rara
	Insuficiencia hepática	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Muy frecuente
	Rash	Muy frecuente
	¹ Hinchazón de la cara	Muy frecuente
	Alopecia	Muy frecuente
	Acné	Frecuente
	Piel seca	Frecuente
	Equimosis	Frecuente
	Hiperhidrosis	Frecuente
	Rash maculopapular	Frecuente
	Trastornos de las uñas	Frecuente
	Prurito	Frecuente
	Onicoclasia	Frecuente
	Dermatitis	Frecuente
	Urticaria	Poco frecuente
Angioedema	No conocida	
Artralgia	Muy frecuente	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERTRAZ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg
CON SOLVENTE

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	¹ Rigidez muscular	Muy frecuente
	Mialgia	Muy frecuente
	Artritis	Frecuente
	Dolor de espalda	Frecuente
	Dolor de huesos	Frecuente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERTRAZ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg
CON SOLVENTE

Frecuente

Sistema Frecuente órgano	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (Continuación)	Espasmo muscular	Frecuente
	Dolor de cuello	Frecuente
	Dolor en las extremidades	Frecuente
Trastornos renales y urinarios	Trastorno renal	Frecuente
	Glomerulonefritis membranosa	No conocida
	Glomerulonefropatía	No conocida
	Insuficiencia renal	No conocida
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Oligohidramnios	No conocida
Sistema reproductor y trastornos mamarios	Inflamación mamaria/mastitis	Frecuente
Trastornos generales y problemas en el sitio de administración	Astenia	Muy frecuente
	Dolor de pecho	Muy frecuente
	Escalofríos	Muy frecuente
	Fatiga	Muy frecuente
	Síntomas gripales	Muy frecuente
	Reacción relacionada con la infusión	Muy frecuente
	Dolor	Muy frecuente
	Pirexia	Muy frecuente
	Inflamación mucosa	Muy frecuente
	Edema periférico	Frecuente
	Malestar	Frecuente
Edema	Frecuente	
Injuria, envenenamiento y complicaciones de	Contusión	Frecuente

+ Denota reacciones adversas que se han reportado en asociación con un desenlace fatal.

1 Indica reacciones adversas que se reportan en gran medida en asociación con reacciones relacionadas con la infusión. No existen porcentajes específicos disponibles para éstas.

* Observado con terapia de combinación seguida de antraciclina y taxanos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Disfunción cardíaca

De acuerdo con la literatura publicada, la insuficiencia cardíaca congestiva, NYHA II – IV, es una reacción adversa común asociada con el uso de trastuzumab y se ha asociado con resultado fatal (Ver Sección 4.4). Los signos y síntomas de disfunción cardíaca, tales como disnea, ortopnea, aumento de los ruidos pulmonares, galope S3 o fracción de eyección ventricular reducida, se han observado en pacientes tratados con trastuzumab (ver Sección 4.4).

De acuerdo con la literatura publicada, en 3 ensayos clínicos pivotaes donde se administró trastuzumab como adyuvante en combinación con la quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca grado 3 – 4 (específicamente insuficiencia cardíaca congestiva sintomática) fue similar a la de los pacientes que se les administró quimioterapia sola (es decir, no recibieron trastuzumab) y en los pacientes que se les administró trastuzumab secuencialmente a un taxano (0,3 hasta 0,4%). La tasa fue más alta en los pacientes que se les administró trastuzumab simultáneamente con un taxano (2,0%). En el tratamiento

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERTRAZ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg
CON SOLVENTE

neoadyuvante, la experiencia de la administración simultánea de trastuzumab y régimen de dosis baja de antraciclina es limitada (ver Sección 4.4).

Cuando se administró trastuzumab después de la finalización de la quimioterapia adyuvante, se observó insuficiencia cardíaca NYHA clase III-IV en el 0,6% de los pacientes en el grupo de un año después de una mediana de seguimiento de 12 meses. Después de una mediana de seguimiento de 8 años la incidencia de ICC grave (NYHA III y IV) después de 1 año de tratamiento con trastuzumab (análisis combinado de los dos grupos de tratamiento con trastuzumab) fue de 0,89%, y la tasa de disfunción ventricular izquierda sintomática y asintomática leve fue del 6,35%. La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de por lo menos dos años consecutivos valores de FEVI \geq 50% después del evento) fue evidente en el 70% de pacientes tratados con trastuzumab. La reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática se demostró en el 83,1% de los pacientes tratados con trastuzumab. Aproximadamente 10% de estos eventos cardíacos se produjo después de la finalización de trastuzumab.

De acuerdo con la literatura publicada, en los ensayos pivotaes de trastuzumab intravenoso en pacientes metastásicos, la incidencia de la disfunción cardíaca varió entre 9% y 12% cuando se combinó con paclitaxel, en comparación con 1% a 4% para paclitaxel solo. Por monoterapia, la tasa fue de 6% a 9%. La mayor tasa de disfunción cardíaca se observó en los pacientes que recibieron trastuzumab simultáneamente con antraciclina/ciclofosfamida (27%), significativamente mayor que para antraciclina/ciclofosfamida sola (7% a 10%). En un ensayo ulterior con monitorización prospectiva de la función cardíaca, la incidencia de los síntomas de ICC fue del 2,2% en los pacientes que recibieron trastuzumab y docetaxel, en comparación con el 0% de los pacientes que recibieron docetaxel solo. La mayoría de los pacientes (79%) que desarrollaron disfunción cardíaca en estos ensayos experimentaron una mejoría después de recibir el tratamiento estándar para la ICC.

Reacciones a la perfusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad

De acuerdo con la literatura publicada, se estima que aproximadamente el 40% de los pacientes que están tratados con trastuzumab experimentará alguna forma de reacción relacionada con la perfusión. Sin embargo, la mayoría de las reacciones relacionadas con la infusión son de leves a moderadas en intensidad (clasificación sistema NCI-CTC) y tienden a producirse al principio del tratamiento, es decir durante las infusiones uno, dos y tres y a disminuir la frecuencia en las perfusiones posteriores. Las reacciones incluyen escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, malestar respiratorio, erupción cutánea, náuseas, vómitos y dolor de cabeza (ver Sección 4.4).

La velocidad de las reacciones relacionadas con la infusión de todos los grados varió entre los estudios en función de la indicación, la metodología de recogida de datos, y si el trastuzumab se administró simultáneamente con quimioterapia o como monoterapia.

Pueden ocurrir reacciones anafilácticas graves que requieren intervención inmediata adicional por lo general durante la primera o segunda infusión de trastuzumab (ver Sección 4.4) y se han asociado con un desenlace fatal.

Las reacciones anafilactoides se han observado en casos aislados.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERTRAZ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg
CON SOLVENTE

Toxicidad hematológica

De acuerdo con la literatura publicada, la neutropenia febril ocurrió muy comúnmente. Las reacciones adversas que ocurren comúnmente incluyen anemia, leucopenia, trombocitopenia y neutropenia. La frecuencia de aparición de hipoprotrombinemia no se conoce. El riesgo de neutropenia puede ser ligeramente mayor cuando el trastuzumab se administra con docetaxel después de la terapia con antraciclinas.

Eventos pulmonares

De acuerdo con la literatura publicada, se producen reacciones adversas pulmonares graves en asociación con el uso de trastuzumab y se han asociado con un resultado fatal. Estas incluyen, pero no se limitan a, infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, disnea, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria (ver Sección 4.4).

4.9 Sobredosis

De acuerdo con la literatura publicada, no hay experiencia con sobredosis en ensayos clínicos con humanos.

Como se informó en la literatura publicada, dosis únicas de trastuzumab solo, superiores a 10 mg/kg, no se han administrado en los ensayos clínicos. Las dosis hasta este nivel fueron bien toleradas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1 Propiedades farmacodinámicas****Grupo farmacoterapéutico**

Agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01XC03

Trastuzumab es un anticuerpo IgG1 monoclonal humanizado recombinante contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2).

De acuerdo con la literatura publicada, en 20% a 30% de los cánceres de mama primario se observa sobreexpresión de HER2. Los estudios de las tasas de positividad para HER2 en cáncer gástrico (CG) utilizando inmunohistoquímica (IHQ) y la hibridación *in situ* fluorescente (HISF) o la hibridación *in situ* cromogénica (HISC) han demostrado que existe una amplia variación de positividad HER2 que van del 6,8% al 34,0% para IHQ y del 7,1% al 42,6% para HISF. Los estudios también indican que las pacientes con cáncer cuyos tumores sobreexpresan HER2 tienen una supervivencia libre de enfermedad más corta, en comparación con las pacientes cuyos tumores no sobreexpresan HER2. El dominio extracelular del receptor (ECD, p105) puede liberarse en el torrente sanguíneo y se mide en muestras de suero.

Mecanismo de acción

De acuerdo con la literatura publicada, trastuzumab tiene una tendencia a unirse con alta afinidad y especificidad al subdominio IV, una región yuxtapuesta 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 tumorales humanas 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERTRAZ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg
CON SOLVENTE

sobreexpresan HER2 si se compara con células cancerosas que no sobreexpresan HER2.

De acuerdo con la literatura publicada, *in vitro*, ADCC mediada por trastuzumab ha demostrado ser preferentemente ejercida sobre las células cancerosas que sobreexpresan HER2 en comparación con las células cancerosas que no sobreexpresan HER2.

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

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

El trastuzumab sólo debe utilizarse en pacientes cuyos tumores presentan sobreexpresión de HER2 o amplificación del gen HER2, tal como se determina mediante un método exacto y validado. La sobreexpresión HER2 puede ser detectada empleando una evaluación basada en inmunohistoquímica (IHQ) de bloques tumorales fijados (ver Sección 4.4). La amplificación del gen HER2 debe detectarse usando hibridación *in situ* fluorescente (HISF) o cromogénica (HISC) de bloques tumorales fijados (ver Sección 4.4). Los pacientes generalmente son elegibles para el tratamiento con trastuzumab si muestran una fuerte sobreexpresión de HER2, descrita como una puntuación de 3+ por IHQ o resultado positivo por HISF o HISC.

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

El sistema de puntuación recomendado para evaluar los patrones de tinción IHQ es como se indica en la Tabla 2:

Tabla 2: *Sistema de puntuación recomendado para evaluar patrones de tinción IHQ en cáncer de mama*

Puntuación	Patrón de tinción	Sobreexpresión HER2
0	No se observa tinción o la tinción de membrana es observada en < 10% de las células tumorales.	Negativo
1+	Una tinción de membrana débil/apenas perceptible se detecta en > 10% de las células tumorales. Las células se tiñen solamente en parte de su membrana.	Negativo
2+	Una débil a moderada tinción completa de la membrana se detecta en > 10% de las células tumorales.	Equívoco
3+	Fuerte tinción de membrana completa se detecta en > 10% de las células tumorales.	Positivo

De acuerdo con la literatura publicada, el resultado se considera positivo por HISF 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. Se considera un resultado positivo por HISC si existen más de 5 copias del gen HER2 por núcleo en más del 50 % de las células tumorales.

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

Sólo un método exacto y validado debe ser utilizado para detectar sobreexpresión de HER2 o amplificación de gen HER2. La IHQ se recomienda generalmente como la primera modalidad de la prueba y en los casos donde también se requiere el estado de amplificación de gen HER2, se deben aplicar ya sea una HISC con plata (HISP) o una técnica de HISF. La tecnología HISP es, sin embargo, recomendada para permitir la evaluación en paralelo de la histología del tumor y la morfología. Las

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERTRAZ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg
CON SOLVENTE

pruebas de HER2 deben ser realizadas en un laboratorio con personal capacitado/analistas para asegurar la validación de los procedimientos de prueba y la generación de resultados exactos y reproducibles. Instrucciones completas sobre el rendimiento del ensayo y la interpretación de los resultados deben verse en el prospecto de información del producto proporcionado con los ensayos de determinación de HER2 utilizados.

De acuerdo con la literatura publicada, el HER2 positivo se define como pacientes cuyos tumores eran, o bien IHQ 3+ o HISP positivo y por lo tanto incluidos en el ensayo.

Con base en los resultados de los ensayos clínicos, los efectos beneficiosos se limitan a los pacientes con el más alto nivel de sobreexpresión de la proteína HER2, que se define por un marcador 3+ por IHQ, o una puntuación de 2+ por IHQ y un resultado positivo HISP.

De acuerdo con la literatura publicada, en un estudio de comparación de métodos para la detección de la amplificación del gen HER2 en pacientes con cáncer gástrico, se observó un alto grado de concordancia (> 95%) para las técnicas HISP y HISP.

La sobreexpresión de HER2 puede ser detectada empleando una evaluación del tumor basada en inmunohistoquímica (IHQ) de bloques tumorales fijados (ver Sección 4.4). La amplificación del gen HER2 debe detectarse utilizando hibridación *in situ* utilizando ya sea HISP o HISP en los bloques tumorales fijados.

El sistema de puntuación recomendado para evaluar los patrones de tinción IHQ es como se indica en la Tabla 3:

Tabla 3: *Sistema de puntuación recomendado para evaluar patrones de tinción IHQ (según literatura publicada)*

Puntuación	Pieza quirúrgica – Patrón de tinción	Muestra de biopsia – Patrón de tinción	Evaluación de sobreexpresión de HER2
0	No reactividad o reactividad membranosa en < 10% de células tumorales	No reactividad o reactividad membranosa en cualquier célula tumoral	Negativo
1+	Reactividad membranosa débil/ apenas perceptible en ≥ 10% de células tumorales; células son reactivos sólo en parte de su membrana	grupo de células tumorales con reactividad membranosa débil/ apenas perceptible independiente del porcentaje de células tumorales teñidas	Negativo
2+	Reactividad membranosa débil a moderada completa, basolateral o lateral en ≥ 10% de células tumorales	Grupo de células tumorales con reactividad membranosa débil/moderada completa, basolateral o lateral, independiente del porcentaje de células tumorales teñidas	Equívoco
3+	Reactividad membranosa fuerte/ completa, basolateral o lateral en ≥ 10% de células tumorales	grupo de células tumorales con reactividad membranosa sólida completa, basolateral o lateral independiente del porcentaje de células tumorales teñidas	Positivo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERTRAZ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg
CON SOLVENTE

En general, HISP o HISF se consideran positivos si la relación entre el número de copias del gen HER2 por célula tumoral es mayor o igual a 2.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia clínica de **Hertraz** más docetaxel ha sido evaluada en un estudio aleatorizado, doble ciego, comparativo, de fase III en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo (CMM). No hubo diferencias relevantes entre **Hertraz** y el producto de referencia con respecto a la tasa de respuesta global (respuesta completa + respuesta parcial), la tasa de beneficio clínico (respuesta completa + respuesta parcial + enfermedad estable) y la tasa de supervivencia libre de progresión.

Los siguientes resultados de eficacia clínica se han observado en varias poblaciones de pacientes en tratamiento con trastuzumab, basados en la información publicada.

Cáncer de mama metastásico

Trastuzumab se ha utilizado generalmente en los ensayos clínicos como monoterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico (CMM) que tienen tumores que sobreexpresan HER2 y que también registran el fracaso de uno o más regímenes de quimioterapia para su enfermedad metastásica (trastuzumab solo).

De acuerdo con la literatura publicada, la droga también se ha utilizado 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 previamente quimioterapia adyuvante basada en antraciclina fueron tratados con paclitaxel (175 mg/m² en infusión durante 3 horas) con o sin trastuzumab. En el ensayo pivotal de docetaxel (100 mg/m² por perfusión durante 1 hora) con o sin trastuzumab, el 60% de los pacientes había recibido quimioterapia adyuvante previa basada en antraciclina. Los pacientes fueron tratados con trastuzumab hasta la progresión de la enfermedad. De acuerdo con la literatura publicada, no se ha estudiado la eficacia de trastuzumab en combinación con paclitaxel en pacientes que no recibieron tratamiento adyuvante previo con antraciclinas. Sin embargo, trastuzumab más docetaxel fue eficaz en pacientes que hubieran o no recibido tratamiento adyuvante previo con antraciclinas.

De acuerdo con la literatura publicada, el método de ensayo para la sobreexpresión de HER2 utilizado para determinar elegibilidad de los pacientes en el ensayo pivotal de trastuzumab en monoterapia y en el de trastuzumab más paclitaxel, emplea tinción IHQ para HER2 de material fijado de tumores de mama utilizando los anticuerpos monoclonales murinos CB11 y 4D5. Estos tejidos se fijaron en formalina o fijador de Bouin. Este ensayo clínico investigacional realizado en un centro de laboratorio utilizó una escala de 0 a 3+. Las pacientes clasificadas como tinción 2+ o 3+ se incluyeron, mientras que aquellas con 0 ó 1+ fueron excluidas. Más del 70% de las pacientes incluidas mostraron sobreexpresión 3+. Los datos sugieren que los efectos beneficiosos fueron mayores entre las pacientes con mayores niveles de sobreexpresión de HER2 (3+).

De acuerdo con la literatura publicada, el principal método de ensayo utilizado para determinar la positividad de HER2 en el ensayo pivotal de docetaxel, con o sin trastuzumab, fue IHQ. Una minoría de los pacientes se evaluó mediante HISF. En este ensayo, 87% de los pacientes ingresó con IHQ 3+ y 95% de los pacientes tenían enfermedad con IHQ 3+ y/o HISF positivo al ingreso.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERTRAZ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg
CON SOLVENTE

Dosificación semanal en el cáncer de mama metastásico

Los resultados de eficacia de los estudios de monoterapia y terapia de combinación, de acuerdo con la literatura publicada, se resumen en la Tabla 4:

Tabla 4: *Resultados de estudios de eficacia de monoterapia y terapia combinada*

Parámetro	Monoterapia	Terapia combinada			
	Otra marca de trastuzumab N=172 (IHQ 3+)	Otra marca de trastuzumab + paclitaxel N=68 (IHQ 3+)	Paclitaxel N=77	Otra marca de trastuzumab + docetaxel N=92 ^(*)	Docetaxel N=94
Tasa de respuesta (IC 95%)	18% (13 – 25)	49% (36 – 61)	17% (9 – 27)	61% (50 – 71)	34% (25 – 45)
Duración de respuesta media (meses) (IC=95%)	9,1 (5,6 – 10,3)	8,3 (7,3 – 8,8)	4,6 (3,7 – 7,4)	11,7 (9,3 – 15,0)	5,7 (4,6 – 7,6)
Tiempo medio hasta progression (meses) (IC=95%)	3,2 (2,6 – 3,5)	7,1 (6,2 – 12,0)	3,0 (2,0 – 4,4)	11,7 (9,2 – 13,5)	6,1 (5,4 – 7,2)
Supervivencia media (meses) (IC=95%)	16,4 (12,3 – ne ¹)	24,8 (18,6 – 33,7)	17,9 (11,2 – 23,8)	31,2 (27,3 – 40,8)	22,74 (19,1 – 30,8)

^(*) Grupo completo de análisis [intención de tratar], resultados de 24 meses)

¹ "ne" indica que no se pudo estimar o que aún no se alcanzó.

Tratamiento combinado con trastuzumab y anastrozol

De acuerdo con la literatura publicada, el producto se ha estudiado en combinación con anastrozol para el tratamiento de primera línea de CMM en pacientes postmenopáusicas con sobreexpresión HER2 y receptores hormonales [receptores de estrógenos (RE) y/o receptores de progesterona (RP)] positivos. La supervivencia libre de progresión fue duplicada en el grupo de trastuzumab más anastrozol en comparación con anastrozol (4,8 meses frente a 2,4 meses). Para los demás parámetros las mejoras observadas para la combinación fueron: respuesta global (16,5% frente a 6,7%); tasa de beneficio clínico (42,7% frente a 27,9%); tiempo hasta la progresión (4,8 meses frente a 2,4 meses). No hubo diferencia entre los grupos para el tiempo hasta la respuesta y la duración de la respuesta. La media de supervivencia global se amplió en 4,6 meses para los pacientes en el grupo de la combinación. La diferencia no fue estadísticamente significativa; sin embargo, más de la mitad de los pacientes en el grupo anastrozol cruzaron a un régimen que contiene trastuzumab después de la progresión de la enfermedad.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERTRAZ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg
CON SOLVENTE

Dosificación trisemanal en el cáncer de mama metastásico

Los resultados de eficacia de estudios no comparativos en monoterapia y terapia combinada, según la literatura publicada, se resumen en la Tabla 5:

Parámetro	Monoterapia		Terapia combinada	
	Otra marca de trastuzumab N=105 ⁽¹⁾	Otra marca de trastuzumab N=72 ⁽²⁾	Otra marca de trastuzumab + paclitaxel N=32	Otra marca de trastuzumab + docetaxel N=110
Rango de respuesta (IC=95%)	24% (15 – 35)	27% (14 – 43)	59% (41 – 76)	73% (63 – 81)
Duración de respuesta media (meses) (IC=95%)	10,1 (2,8 – 35,6)	7,9 (2,1 – 18,8)	10,5 (1,8 – 21,0)	13,4 (2,1 – 55,1)
Tiempo medio hasta progresión (meses) (IC=95%)	3,4 (2,8 – 4,1)	7,7 (4,2 – 8,3)	12,2 (6,2 – ne ¹)	13,6 (11 – 16)
Supervivencia media (meses) (IC=95%)	ne ¹	ne ¹	ne ¹	47,3 (32 – ne ¹)

¹ "ne" indica que no se pudo estimar o que aún no se alcanzó.

Sitios de progresión

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

Cáncer de mama temprano (adyuvante)

El cáncer de mama temprano (CMT) se define como carcinoma invasivo primario no metastásico de la mama. En el tratamiento adyuvante, el trastuzumab se investigó en 4 grandes ensayos multicéntricos, aleatorizados.

- De acuerdo con la literatura publicada, el estudio fue diseñado para comparar uno y dos años de tratamiento cada tres semanas con trastuzumab frente a la observación en pacientes con CMT HER2 positivo después de la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia establecida (si fuera aplicable). La comparación de un año frente a dos años de tratamiento con trastuzumab fue realizada de forma adicional. A los pacientes asignados para recibir trastuzumab se les administró una dosis de carga inicial de 8 mg/kg, seguido de 6 mg/kg cada tres semanas por uno o dos años.

- De acuerdo con la literatura publicada que formaba parte de un análisis conjunto para investigar la utilidad clínica de la combinación de trastuzumab con paclitaxel después de la quimioterapia AC, junto con la adición de trastuzumab secuencialmente a

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERTRAZ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg
CON SOLVENTE

la quimioterapia AC → P en pacientes con CMT HER2 positivo después de la cirugía.

- De acuerdo con la literatura publicada, un estudio fue diseñado para investigar la combinación de este producto con docetaxel o bien después de la quimioterapia de CA o en combinación con docetaxel y carboplatino en pacientes con CMT HER2 positivo después de la cirugía.

De acuerdo con la literatura publicada, el cáncer de mama temprano en uno de los ensayos se limitó a adenocarcinoma operable, primario, invasivo de la mama, con nodos axilares linfáticos positivos o negativos y tumores de al menos 1 cm de diámetro.

De acuerdo con la literatura publicada, el CMT se limitó a mujeres con cáncer de mama operable en alto riesgo, definido como HER2-positivo y ganglios linfáticos axilares positivos y HER2 positivo o negativo con características de alto riesgo (tamaño del tumor > 1 cm y receptores de estrógeno (RE) negativo o tumor > 2 cm, con independencia de la condición hormonal).

De acuerdo con la literatura publicada, el CMT se definió como cualquier paciente con ganglios linfáticos positivos o pacientes negativos para nódulos de alto riesgo (pN0) sin participación de los ganglios linfáticos, y al menos 1 de los siguientes factores:

Tamaño del tumor mayor de 2 cm;
receptor de estrógeno y
receptor de progesterona negativos;
grado histológico y/o nuclear 2 o 3, o edad < 35 años.

De acuerdo con la literatura publicada, los resultados de eficacia del seguimiento a 12 meses* y a 8 años** se resumen en la Tabla 6:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERTRAZ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg
CON SOLVENTE

Tabla 6: *Resultados de eficacia*

Parámetro	Seguimiento promedio 12 meses*		Seguimiento promedio 8 años**	
	Observación N=1693	Otro trastuzumab 1 año N=1693	Observación N=1697***	Otro trastuzumab 1 año N=1702***
Supervivencia sin enfermedad				
- N° de pacientes con evento	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
- N° de pacientes sin evento	1474 (87,1%)	1566 (92,5%)	1127 (66,4%)	1231 (72,3%)
Valor p vs Observación	< 0,0001		0,0001	
Índice riesgo vs Observación	0,54		0,76	
Supervivencia sin recurrencia				
- N° de pacientes con evento	208 (12,3%)	113 (6,7%)	506 (29,8%)	399 (23,4%)
- N° de pacientes sin evento	1485 (87,7%)	1580 (93,3%)	1191 (70,2%)	1303 (76,6%)
Valor p vs Observación	< 0,0001		< 0,0001	
Índice riesgo vs Observación	0,51		0,73	
Supervivencia global (muerte)				
- N° de pacientes con evento	40 (2,4%)	31 (1,8%)	350 (20,6%)	278 (16,3%)
- N° de pacientes sin evento	1653 (97,6%)	1662 (98,2%)	1347 (79,4%)	1424 (83,7%)
Valor p vs Observación	0,24		0,0005	
Índice riesgo vs Observación	0,75		0,76	
* Variable principal de DFS de 1 año frente a la observación cumplió con el límite estadístico predefinido.				
** Análisis final (incluyendo el entrecruzamiento de 52% de los pacientes del grupo de observación al de otra marca comercial de trastuzumab).				
*** Hay una discrepancia en el tamaño total de la muestra debido a un pequeño número de pacientes que fueron aleatorizados después de la fecha de corte para la mediana de 12 meses de análisis de seguimiento.				

Los resultados de eficacia del análisis interno de eficacia cruzaron la frontera estadística del protocolo pre-especificado para la comparación de 1 año de trastuzumab vs la observación. Después de un promedio de seguimiento de 12 meses, el índice de riesgo (IR) para la supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue de 0,54 (IC del 95%: 0,44 a 0,67) que se traduce en un beneficio absoluto, en términos de una tasa de supervivencia de 2 años libre de enfermedad, de 7,6 puntos porcentuales (85,8% frente a 78,2%) a favor del grupo de trastuzumab.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERTRAZ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg
CON SOLVENTE

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

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

De acuerdo con la literatura publicada, la droga se administró en combinación con paclitaxel, después de la quimioterapia AC. De acuerdo con esta literatura, la doxorubicina y la ciclofosfamida se administran simultáneamente como sigue:

- Doxorubicina intravenosa de carga, 60 mg/m², administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos.
- Ciclofosfamida intravenosa, 600 mg/m² durante 30 minutos, se administra cada 3 semanas durante 4 ciclos.

De acuerdo con la literatura publicada, paclitaxel, en combinación con otra marca de trastuzumab, se administró como sigue:

- Paclitaxel intravenoso - 80 mg/m² como infusión intravenosa continua, teniendo en cuenta todas las semanas durante 12 semanas, o
- Paclitaxel intravenoso - 175 mg/m² como infusión intravenosa continua, dado cada 3 semanas durante 4 ciclos (día 1 de cada ciclo).

De acuerdo con la literatura publicada, los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 7. La duración media del seguimiento fue de 1,8 años para los pacientes en el grupo AC → P y 2 años para los pacientes del grupo AC → PH.

Tabla 7: Resultados de eficacia

Parámetro	AC→P (n=1679)	AC→PH (n=1672)	Índice riesgo vs AC→P (IC=95%)
Supervivencia sin enfermedad N° pacientes con evento (%)	261 (15,5%)	133 (8,0%)	0,48 (0,39, 0,59) p<0,0001
Recurrencia a distancia N° pacientes con evento (%)	193 (11,5%)	96 (5,7%)	0,47 (0,37, 0,60) p<0,0001
Muerte (evento SG) N° pacientes con evento (%)	92 (5,5%)	62 (3,7%)	0,67 (0,48, 0,92) p=0,014
A: Doxorubicin; C: Ciclofosfamida; P: Paclitaxel; H: Otra marca de trastuzumab SG: Supervivencia global			

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERTRAZ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg
CON SOLVENTE

Para el criterio principal de valoración, supervivencia libre de enfermedad (SLE), la adición de trastuzumab a la quimioterapia con paclitaxel produjo una disminución de 52% en el riesgo de recurrencia de la enfermedad. La razón de riesgo se traduce en un absoluto beneficio, en términos de estimaciones de la tasa de SLE a 3 años de 11,8 puntos porcentuales (87,2% frente a 75,4%) a favor del grupo AC → PH (otro producto de trastuzumab).

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

De acuerdo con la literatura publicada, el análisis final previamente planificado del sistema operativo se llevó a cabo cuando se habían producido 707 muertes (mediana de seguimiento de 8,3 años en el grupo AC → PH). El tratamiento con AC → PH resultó en una mejoría estadísticamente significativa en la SG en comparación con el AC → P (HR = 0,64 estratificado; IC del 95% [0,55, 0,74]; log-rank $p < 0,0001$). A los 8 años, la tasa de supervivencia se estimó en 86,9% en el grupo AC → PH y 79,4% en el grupo de AC → P, un beneficio absoluto de 7,4% (IC del 95%: 4,9%, 10,0%).

Los resultados finales de supervivencia global (SG) en otro producto trastuzumab del análisis conjunto se resumen en la Tabla 7 a continuación:

Tabla 7 *Análisis final de la supervivencia global*

Parámetro	AC → P (N=2032)	AC → PH (N=2031)	Valor p vs AC PH	Razón de riesgo vs AC → P (IC=95%)
Muerte (evento SG)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

A: Doxorubicina; C: Ciclofosfamida; P: Paclitaxel; H: Otra marca de trastuzumab

De acuerdo con la literatura publicada, el análisis de la SLE fue también realizado en el análisis final del sistema operativo. Los resultados del análisis actualizados SLE (IR = 0,61; estratificado IC del 95% [0,54, 0,69]) mostraron un beneficio similar en comparación con el análisis de SLE primaria definitiva, a pesar del 24,8% de los pacientes en el grupo de AC → P que cruzaron para recibir producto de referencia. A los 8 años, la tasa de SLE se estimó en 77,2% (IC del 95%: 75,4, 79,1) en el grupo AC → PH, un beneficio absoluto del 11,8% en comparación con el grupo de AC → P.

De acuerdo con la literatura publicada, se administró el producto ya sea en combinación con docetaxel, después de la quimioterapia de CA (AC → DH) o en combinación con docetaxel y carboplatino (DCarbH).

Docetaxel se administró como sigue:

- Docetaxel intravenoso - 100 mg/m² en perfusión intravenosa durante 1 hora, dado cada 3 semanas por 4 ciclos (día 2 de primer ciclo de docetaxel, a continuación, día 1 de cada ciclo posterior), o
- Docetaxel intravenoso - 75 mg/m² en perfusión intravenosa durante 1 hora, dado cada 3 semanas por 6 ciclos (día 2 del ciclo 1, después día 1 de cada ciclo posterior) seguido por:
- Carboplatino - AUC objetivo = 6 mg/ml/min administrado por infusión intravenosa durante 30-60 minutos repetido cada 3 semanas para un total de seis ciclos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERTRAZ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg
CON SOLVENTE

El trastuzumab se administró semanalmente con quimioterapia y después trisemanalmente para un total de 52 semanas.

De acuerdo con la literatura publicada sobre otro producto con trastuzumab, los resultados de eficacia se resumen en las Tablas 8 y 9. La duración media del seguimiento fue de 2,9 años en el grupo AC → D y 3,0 años en cada uno de los brazos AC → DH y DCarbH.

Tabla 8: Resumen de los análisis de eficacia AC → D frente a AC → DH

Parámetro	AC → D (N=1073)	AC → DH (N=1074)	Razón de daño vs AC → D (IC=95%)
Supervivencia sin enfermedad N° de pacientes con evento	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001
Recurrencia a distancia N° de pacientes con evento	144	95	0,59 (0,46, 0,77) P < 0,0001
Muerte (evento SG) N° de pacientes con evento	80	49	0,58 (0,40, 0,83) p = 0,0024
AC → D: Doxorubicina + ciclofosfamida, seguido de docetaxel; AC → DH: Doxorubicina + ciclofosfamida, seguido de docetaxel + otra marca de trastuzumab; IC: Intervalo de confianza			

Tabla 9: Resumen de los análisis de eficacia frente AC → D vs DCarbH

Parámetro	AC → D (N=1073)	DCarbH (N=1074)	Razón de daño vs AC → D (IC=95%)
Supervivencia sin enfermedad N° de pacientes con evento	195	145	0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003
Recurrencia a distancia N° de pacientes con evento	144	103	0,65 (0,50, 0,84) p = 0,0008
Muerte (evento SG) N° de pacientes con evento	80	56	0,66 (0,47, 0,93) p = 0,0182
AC → D: Doxorubicina + ciclofosfamida, seguido de docetaxel; AC → DCarbH: Docetaxel, carboplatino y otra marca de trastuzumab; IC: Intervalo de confianza			

De acuerdo con la literatura publicada sobre otro producto con trastuzumab, para el objetivo primario, SLE, el índice de riesgo (IR) se traduce en un beneficio absoluto, en términos las estimaciones de tasa de supervivencia libre de enfermedad a 3 años de 5,8 puntos porcentuales (86,7% frente a 80,9%) a favor del grupo AC → DH (trastuzumab) y 4,6 puntos porcentuales (85,5% frente a 80,9%) a favor del grupo DCarbH (trastuzumab) en comparación con AC → D.

De acuerdo con la literatura publicada, 213 de 1.075 pacientes en el grupo DCarbH (TCH), 221 de 1.074 pacientes en el grupo AC → DH (AC → TH) y 217 de 1.073 en el grupo AC → D (AC → t) tenían un índice de Karnofsky ≤ 90 (ya sea 80 o 90). Sin la SLE se observó beneficio en este subgrupo de pacientes (índice de riesgo = 1,16, IC de 95% [0,73, 1,83] para DCarbH (TCH) frente a AC → D (AC → T); índice de riesgo 0,97, IC de 95% [0,60, 1,55] para AC → DH (AC → TH) versus AC → D). De acuerdo con la literatura publicada, se realizó un análisis exploratorio *post hoc* de los datos a partir del análisis conjunto que combinó casos de SLE y eventos cardíacos sintomáticos y que se resume en la Tabla 10:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERTRAZ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg
CON SOLVENTE

Tabla 10: Resultado de análisis exploratorio post-hoc de SLE y eventos cardíacos sintomáticos

Parámetro	AC → PH (vs AC → P)	AC → DH (vs AC → D)	DCarbH (vs AC → D)
Análisis de eficacia primaria Índice de riesgo de SLE (IC=95%) Valor p	0,48 (0,39, 0,59) < 0,0001	0,61 (0,49, 0,77) < 0,0001	0,67 (0,54, 0,83) p = 0,003
Análisis exploratorio <i>post hoc</i> con SLE y eventos cardíacos sintomáticos Índice de riesgo (IC=95%)	0,64 (0,53, 0,77)	0,70 (0,57, 0,87)	0,71 (0,57, 0,87)
A: Doxorubicina; C: Ciclofosfamida; P: Paclitaxel; D: Docetaxel; C: Carboplatino; H: Otro producto de trastuzumab; IC: Intervalo de confianza			

Cáncer de mama temprano (tratamiento neoadyuvante-adyuvante)

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

De acuerdo con la literatura publicada, en el ajuste neoadyuvante-adyuvante se diseñó un ensayo multicéntrico aleatorizado para investigar la eficacia clínica de la administración simultánea de trastuzumab con quimioterapia neoadyuvante, que incluye una antraciclina y un taxano, seguido de trastuzumab adyuvante, hasta una duración total de 1 año de tratamiento. El estudio reclutó a pacientes con diagnóstico reciente localmente avanzado (estadio III) o CMT inflamatorio. Los pacientes con tumores HER2 + fueron aleatorizados para recibir quimioterapia neoadyuvante simultáneamente con trastuzumab neoadyuvante-adyuvante, o solamente quimioterapia neoadyuvante.

De acuerdo con la literatura publicada, una dosis de carga de 8 mg/kg, seguido de una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada 3 semanas se administró simultáneamente con 10 ciclos de quimioterapia neoadyuvante como sigue:

- Doxorubicina 60 mg/m² y paclitaxel 150 mg/m², administrado cada 3 semanas durante 3 ciclos, que fue seguido por
- Paclitaxel 175 mg/m² administrados cada 3 semanas durante 4 ciclos, que fue seguido por
- Ciclofosfamida + metotrexato + 5-fluorouracilo (CMF) en días 1 y 8 cada 4 semanas durante 3 ciclos, que fue seguido después de la cirugía por
- Ciclos adicionales de trastuzumab adyuvante (para completar 1 año de tratamiento).

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 11. La duración media del seguimiento en el grupo de trastuzumab fue de 3,8 años.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERTRAZ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg
CON SOLVENTE

Tabla 11: Resultados de eficacia

Parámetro	Quimioterapia + otro trastuzumab (N=115)	Quimioterapia sola (N=116)	
Supervivencia libre de eventos	46	59	Índice de riesgo (IC=95%) 0,59 (0,35, 1,02) p=0,0555
Nº de pacientes con eventos RPCT* (IC=95%)	40% (31,0, 49,6)	20,7% (13,7, 29,2)	
Supervivencia global Nº de pacientes con eventos	22	33	Índice de riesgo (IC=95%) 0,59 (0,35, 1,02) p=0,0555
* Respuesta patológica completa total: Definida como ausencia de cualquier tipo de cáncer invasivo, tanto en la mama como en nódulos linfáticos.			

Un beneficio absoluto de 13 puntos porcentuales a favor del grupo de trastuzumab se estimó en términos de tasa de supervivencia libre de eventos a 3 años (65% frente a 52%).

Cáncer gástrico metastásico

De acuerdo con la literatura publicada, el producto ha sido investigado en un ensayo de fase III, abierto, aleatorizado, en combinación con quimioterapia, versus quimioterapia sola.

La quimioterapia se administró como sigue:

- Capecitabina – 1.000 mg/m² dos veces al día por vía oral durante 14 días cada 3 semanas durante 6 ciclos (noche del día 1 a mañana del día 15, de cada ciclo), o
- Por vía intravenosa 5-fluorouracilo - 800 mg/m²/día como una infusión intravenosa continua durante 5 días, administrado cada 3 semanas durante 6 ciclos (días 1 a 5 de cada ciclo).

En ambos casos se administró con:

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

De acuerdo con la literatura publicada sobre otro producto trastuzumab, los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 12:

Tabla 12: Resultados de eficacia

Parámetro	FP N = 290	FP + H N = 294	HR (IC=95%)	Valor de p
Supervivencia global, media en meses	11,1	13,8	0,74 (0,60, 0,91)	0,0046
Supervivencia libre de progresión, media en meses	5,5	6,7	0,71 (0,59, 0,85)	0,0002
Tiempo hasta progresión de enfermedad, media en meses	5,6	7,1	0,70 (0,58, 0,85)	0,0003
Índice de respuesta global %	34,5%	47,3%	1,70a (1,22, 2,38)	0,0017
Duración de la respuesta, media en meses	4,8	6,9	0,54 (0,40, 0,73)	< 0,0001
FP + H: Fluoropirimidinas/cisplatino + otro producto trastuzumab; FP: Fluoropirimidinas/cisplatino; a: Razón de momios				

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERTRAZ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg
CON SOLVENTE

Los pacientes que fueron reclutados para el estudio habían sido tratados previamente por adenocarcinoma HER2 positivo inoperable localmente avanzado o recurrente y/o metastásico del estómago o de la unión gastroesofágica, no susceptibles de tratamiento curativo. El criterio de valoración principal fue la supervivencia general, que se definió como el tiempo desde la fecha de la aleatorización hasta la fecha de la muerte por cualquier causa. En el momento del análisis había muerto un total de 349 pacientes asignados al azar: 182 pacientes (62,8%) en el grupo control y 167 pacientes (56,8%) en el grupo de tratamiento. La mayor parte de las muertes se debió a eventos relacionados con el cáncer subyacente.

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

De acuerdo con la literatura publicada sobre otro producto trastuzumab, en el análisis exploratorio de un subgrupo no había ningún beneficio aparente sobre la supervivencia global con la adición de trastuzumab en pacientes con ECOG 2 al inicio del estudio [IR de 0,96 (IC=95%: 0,51 a 1,79)], no medible [IR de 1,78 (IC=95%: 0,87 a 3,66)] y la enfermedad localmente avanzada [IR de 1,20 (IC=95%: 0,29 a 4,97)].

Inmunogenicidad

De acuerdo con la literatura publicada, 903 pacientes con cáncer de mama tratados con trastuzumab, solo o en combinación con quimioterapia, fueron evaluados para la producción de anticuerpos. Se detectaron anticuerpos anti-trastuzumab humanos en un paciente que no tenía manifestaciones alérgicas. De acuerdo con la literatura publicada no hay datos de inmunogenicidad disponibles para trastuzumab en cáncer gástrico.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

De acuerdo con la literatura publicada, la farmacocinética de trastuzumab se ha estudiado en pacientes con cáncer de mama metastásico, cáncer de mama temprano y cáncer gástrico avanzado. No se han realizado estudios de interacción fármaco-fármaco formales con trastuzumab.

Cáncer de mama

De acuerdo con la literatura publicada, infusiones intravenosas de corta duración, de 10, 50, 100, 250, y 500 mg de trastuzumab una vez por semana demostraron una farmacocinética no lineal, donde el aclaramiento disminuye al aumentar la dosis.

Vida media

La vida media de eliminación es de 28 a 38 días y, posteriormente, el periodo de lavado es de hasta 27 semanas (190 días o 5 semividas de eliminación).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERTRAZ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg
CON SOLVENTE

Farmacocinética en estado estacionario

De acuerdo con la literatura publicada, el estado de equilibrio debe ser alcanzado en aproximadamente 27 semanas. En una evaluación farmacocinética poblacional (dos compartimentos, dependiente del modelo) de estudios clínicos fase I, II y III otro producto trastuzumab en cáncer de mama metastásico, la media del ABC predicho en el estado estacionario durante un período de tres semanas fue tres veces 578 mg día/l (1.677 mg día/l) con dosis trisemanales de 2 mg/kg y 1.793 mg/día/l con una dosis cada tres semanas de 6 mg/kg; las concentraciones máximas medias estimadas fueron 104 mg/l y 189 mg/l y las concentraciones mínimas fueron de 64,9 mg/l y 47,3 mg/l, respectivamente.

De acuerdo con la literatura publicada, pacientes con cáncer de mama temprano a las que se les administró una dosis de carga inicial de 8 mg/kg, seguido de una dosis de mantenimiento trisemanal de 6 mg/kg durante 1 año, alcanzado una $C_{máx}$ media en estado de equilibrio de 225 mg/ml y una C_{min} media de 68,9 mg/ml en el día 21 del ciclo 18, el último ciclo de tratamiento durante 1 año. Estas concentraciones fueron comparables a las reportadas previamente en pacientes con cáncer metastásico de mama.

Aclaramiento (CL)

De acuerdo con la literatura publicada, el aclaramiento renal típico (para un peso corporal de 68 kg) fue de 0,241 l/día.

Se han evaluado los efectos de las características del paciente (como la edad o la creatinina sérica) sobre la biodisponibilidad de trastuzumab. Los datos sugieren que la biodisponibilidad de trastuzumab no se ve alterada en cualquiera de estos grupos de pacientes (ver Sección 4.2); sin embargo, los estudios no fueron diseñados específicamente para investigar el impacto de la alteración renal sobre la farmacocinética.

Volumen de distribución

De acuerdo con la literatura publicada, en todos los estudios clínicos, el volumen de distribución de los compartimentos central (V_c) y periférico (V_p) fue 3,02 litros y 2,68 litros, respectivamente, en el paciente típico.

Antígeno circulante

De acuerdo con la literatura publicada sobre otro producto trastuzumab, las concentraciones detectables del dominio extracelular circulante del receptor HER2 (antígeno circulante) se encuentran en el suero de algunos pacientes con cáncer de mama y sobreexpresión HER2. La determinación del antígeno en muestras de suero de referencia reveló que el 64% (286/447) de los pacientes tenía antígeno circulante detectable, con un rango tan alto como 1.880 ng/ml (mediana = 11 ng/ml). Los pacientes con niveles basales más elevados de antígeno eran más propensos a tener concentraciones valle de trastuzumab en suero más bajas.

Sin embargo, con dosis semanales, la mayoría de los pacientes con niveles elevados de antígeno circulante alcanzaron las concentraciones objetivo de trastuzumab hacia la semana 6 y ninguna relación significativa ha sido observada entre el antígeno circulante basal y la respuesta clínica.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERTRAZ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg
CON SOLVENTE

Cáncer gástrico avanzado***Farmacocinética en estado estacionario***

De acuerdo con la literatura publicada sobre otro producto trastuzumab, se usó un modelo poblacional farmacocinético bicompartimental, no lineal, basado en datos del estudio de fase III, para estimar la farmacocinética en estado estacionario en pacientes con cáncer gástrico avanzado (CGA) a quienes se les administró trastuzumab en una dosis de carga de 8 mg/kg, seguido de una dosis de mantenimiento trisemanal de 6 mg/kg.

Los niveles séricos de trastuzumab observados fueron menores y el aclaramiento total se estimó, por lo tanto, mayor en los pacientes de CGA en comparación con los pacientes con cáncer de mama que reciben el mismo régimen de dosificación. La razón de esto es desconocida. En altas concentraciones, el aclaramiento total está dominado por el aclaramiento lineal, y la vida media en pacientes con CGA es de aproximadamente 26 días. La mediana de los valores pronosticados de las ABC en el estado estacionario (en un período de 3 semanas en estado de equilibrio) es igual a 1.213 mg/día/litro. La media de la C_{max} en estado estacionario es igual a 132 mg/litro y la media de la C_{min} en estado estacionario es igual a 27,6 mg /litro.

No existen datos sobre el nivel del dominio extracelular circulante del receptor HER2 (antígeno circulante) en el suero de pacientes con cáncer gástrico.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

De acuerdo con la literatura publicada, no hubo evidencia de toxicidad aguda o relacionada con dosis múltiple en estudios de hasta 6 meses, o toxicidad reproductiva en estudios de teratología, fertilidad femenina o toxicidad gestacional tardía/transferencia placentaria. Trastuzumab no es genotóxico.

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

No se observaron eventos adversos clínicamente relevantes en los niveles de dosis más altas ensayadas durante estudios de toxicidad de dosis única y repetida de **Hertraz** en ratones y conejos. La tolerancia local fue evaluada durante los estudios de toxicidad y no se observaron efectos tóxicos clínicamente relevantes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS**6.1 Lista de excipientes**

- L-histidina
- Clorhidrato de L-histidina
- Trehalosa dihidrato
- Polisorbato 20

6.2 Incompatibilidades

Hertraz no debe mezclarse o diluirse con otros medicamentos, excepto con los mencionados en la Sección 6.6.

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

6.3 Periodo de validez

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERTRAZ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg
CON SOLVENTE

24 meses cuando se almacena en condiciones de almacenamiento recomendadas: entre 2° C y 8° C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Guardar los viales a temperatura de 2° C a 8° C antes de la reconstitución. Almacenar lejos de la luz.

Los viales no deben utilizarse más allá de la fecha de caducidad impresa en el vial; el medicamento reconstituido (solución) debe utilizarse inmediatamente y cualquier porción no utilizada debe ser desechada. No congelar el fármaco que ha sido reconstituido.

La solución de fármaco para perfusión, diluida en bolsas o en botellas de cloruro de sodio 0,9% para inyección, USP, se puede almacenar entre 2° C y 8° C (36° F a 46° F) hasta 24 horas antes de su uso.

Periodo de validez de la solución reconstituida

440 mg/150 mg (Viales de Uso Múltiple)

Las soluciones reconstituidas preparadas con agua bacteriostática para inyección (ABPI) que contiene 1,1% de alcohol bencílico como conservante para viales de de **Hertraz** 440 mg/150 mg, tal como se suministra, son estables durante 28 días cuando se almacena refrigerado entre 2° C y 8° C. La solución reconstituida contiene conservante y por lo tanto es adecuada para múltiples usos. Cualquier resto de solución reconstituida debe ser desechado después de 28 días. Si se usa agua esterilizada para reconstituir el vial de 440 mg, la solución es estable sólo durante 24 horas almacenada refrigerada entre 2° C y 8° C y debe ser desechada después de ese lapso. No congelar la solución reconstituida.

Instrucciones para la reconstitución

150 mg vial (Vial de Uso Múltiple)

1) Usando una jeringa estéril, inyectar lentamente 7,2 ml de agua bacteriostática para inyección en el vial de **Hertraz** que contiene el liofilizado, dirigiendo corriente de agua hacia el liofilizado.

2) Mover el vial suavemente para ayudar a la reconstitución. NO AGITAR.

Instrucciones para la reconstitución

440 mg vial (Vial de Uso Múltiple)

1) Usando una jeringa estéril, inyectar lentamente 20 ml de agua bacteriostática para inyección en el vial de **Hertraz** que contiene el liofilizado, dirigiendo la corriente de agua hacia el liofilizado.

2) Mover el vial suavemente para ayudar a la reconstitución. NO AGITAR. La formación de espuma ligera del producto tras la reconstitución no es inusual. Dejar que el vial repose durante 5 minutos. La reconstitución de **Hertraz** da como resultado una solución transparente, incolora o amarillo pálido, que debe estar esencialmente libre de partículas visibles.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERTRAZ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg
CON SOLVENTE

Instrucciones para la dilución

Determinar el volumen de la solución requerida:

Basado en una dosis inicial de 4 mg de trastuzumab/kg de peso corporal, o una posterior semanal dosis de 2 mg de peso trastuzumab/kg de peso corporal:

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

La cantidad apropiada de solución debe extraerse del vial y añadirse a una bolsa de infusión que contenga 250 ml de solución de cloruro sódico al 0,9%. No utilizar soluciones con glucosa o dextrosa. La bolsa debe invertirse suavemente varias veces para mezclar la solución con el fin de evitar la producción de espuma. Una vez preparada la infusión debe administrarse inmediatamente. **La solución para perfusión, diluida en cloruro de sodio 0,9%, se puede almacenar entre 2° C y 8°C hasta 24 horas antes de su uso.**

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y/o decoloración antes de su administración.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Hertraz 150 mg está envasado en un vial de vidrio USP tipo 1 de 15 ml, cerrado con un tapón de caucho butílico y sellado con una tapa de plástico azul de 20 mm tipo “flip off”. Los viales de 150 mg (uso múltiple) son suministrados con 1 vial de 10 ml de agua bacteriostática para inyección, que contiene 1,1% de alcohol bencílico como conservante, para la reconstitución.

Hertraz 440 mg está envasado en un vial de vidrio USP tipo 1 de 15 ml, cerrado con un tapón de caucho butílico y sellado con una tapa de plástico azul de 20 mm tipo “flip off”. Los viales de 440 mg (uso múltiple) son suministrados con 2 viales de 10 ml de agua bacteriostática para inyección, que contiene 1,1% de alcohol bencílico como conservante, para la reconstitución.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado debe realizarse de acuerdo con los requisitos locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals Private Limited,
 Plot No. 1-A/2, MIDC Industrial Area,
 Talaja, Panvel, Raigad (Dist)
 Maharashtra – 410208. India
 Fabricado para Mylan Pharmaceuticals Private Limited, India, por:

M/s. Biocon Limited
 Plot No. 2-4, Phase-IV

Ref.: RF817492/16

Reg.ISP N° B-2699/18

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERTRAZ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg
CON SOLVENTE**

Bommasandra – Jigani Link Road,
Bommasandra Post,
Bangalore – 560099.
INDIA.

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN PARA LA VENTA
MF/241/2013

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/