

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

Dazublys 150 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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.

La solución reconstituida de Dazublys 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 para concentrado).

Polvo liofilizado de color blanco a amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico

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

- en monoterapia para el tratamiento de aquellos pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano, a menos que estos tratamientos no estén indicados en los pacientes. Los pacientes con receptores hormonales positivos también deben haber fracasado al tratamiento hormonal, a menos que este no esté indicado;
- en combinación con paclitaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y en los cuales no esté indicado un tratamiento con antraciclinas;
- en combinación con docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica;
- en combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con CMM y receptor hormonal positivo, que no hayan sido previamente tratadas con trastuzumab.

Cáncer de mama precoz

Dazublys 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 Dazublys para enfermedad localmente avanzada (incluyendo enfermedad inflamatoria) o tumores > 2 cm de diámetro (ver secciones 4.4 y 5.1).

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

Cáncer gástrico metastásico

Dazublys en combinación con capecitabina o 5-fluoracilo 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.

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

4.2 Posología y forma de administración

Es obligatorio realizar test para estudiar el HER2 antes de iniciar la terapia (ver secciones 4.4 y 5.1). El tratamiento con trastuzumab 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.

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

Si es necesaria una vía de administración alternativa, deben utilizarse otros derivados de trastuzumab que presenten dicha opción

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 Dazublys (trastuzumab) y no otro producto que contenga trastuzumab (p. ej., trastuzumab emtansina o trastuzumab deruxtecan).

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 trastuzumab es de 4 mg/kg de peso. La dosis semanal de mantenimiento recomendada de trastuzumab 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 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 aromatasas

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 aromatasas).

Cáncer de mama precoz

Pauta semanal y cada 3 semanas

En la pauta cada tres semanas la dosis de inicio recomendada de trastuzumab es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada de trastuzumab es de 6 mg/kg de peso corporal 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 trastuzumab hasta la progresión de la enfermedad. Los pacientes con CMP deben ser tratados con trastuzumab 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 trastuzumab. 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 los inhibidores 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 trastuzumab, 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 trastuzumab 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). No hay que 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 trastuzumab y ha transcurrido más de una semana, debe volver a administrársele la dosis inicial trastuzumab 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 trastuzumab (régimen semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg, respectivamente) deben administrarse 7 días o 21 días después según la pauta semanal o de cada 3 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

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

Forma de administración

La dosis de inicio de trastuzumab se debe administrar como perfusión intravenosa durante 90 minutos. No administrar como pulso o bolo intravenoso. La perfusión intravenosa de trastuzumab 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 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 del trastuzumab intravenoso antes de la administración, ver sección 6.6.

Las bolsas de infusión que se utilizan para administrar el producto terminado de trastuzumab no deben contener DEHP.

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

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

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

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

Disfunción cardíaca

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con trastuzumab tienen un riesgo mayor de desarrollar ICC (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 cardiaco, ej. hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias documentada, ICC, FEVI < 55%, edad avanzada.

Todos los candidatos para el tratamiento con trastuzumab, 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 trastuzumab. Se debe efectuar una cuidadosa evaluación del beneficio-riesgo antes de decidir el tratamiento con trastuzumab.

Trastuzumab puede persistir en el torrente circulatorio hasta 7 meses tras la finalización del tratamiento con Dazublys, en base al análisis farmacocinético poblacional de todos los datos disponibles (ver sección 5.2). Tras la supresión de trastuzumab, los pacientes que reciban antraciclinas pueden posiblemente tener un mayor riesgo de padecer disfunción cardíaca. Si fuera posible, el especialista debe evitar el tratamiento con antraciclinas hasta 7 meses tras finalizar el tratamiento basado en trastuzumab. 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 de que no se observe beneficio clínico con la terapia con trastuzumab.

No se ha estudiado de forma prospectiva la seguridad tras continuar o reanudar el tratamiento con trastuzumab en pacientes que presenten disfunción cardíaca. Si el porcentaje de FEVI desciende ≥ 10

puntos respecto al valor inicial Y 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 trastuzumab, a menos que los beneficios para un paciente concreto sean considerados mayores que los riesgos. Todos estos pacientes deben ser derivados a un cardiólogo para que los examine y les haga un seguimiento.

Si se desarrolla insuficiencia cardíaca sintomática durante la terapia con trastuzumab, 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 pivótales mejoraron con el estándar de tratamiento para la ICC, que incluía un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un bloqueante del receptor de angiotensina y un betabloqueante. La mayoría de los pacientes que presentaron síntomas cardíacos y una evidencia de beneficio clínico con el tratamiento con trastuzumab, continuaron el tratamiento sin presentar acontecimientos clínicos cardíacos adicionales.

Cáncer de mama metastásico

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

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

Cáncer de mama precoz

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

Los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiera tratamiento 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 pivótales 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 trastuzumab 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 pivótales 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 un 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) $> 25 \text{ kg/m}^2$.

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con CMP elegibles para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, trastuzumab debe ser administrado simultáneamente con antraciclinas solo en pacientes no tratados previamente con quimioterapia y solo con regímenes de antraciclinas a dosis bajas, es decir, dosis máximas acumulativas de doxorubicina 180 mg/m^2 o epirubicina 360 mg/m^2 .

Si los pacientes han sido tratados simultáneamente con un ciclo completo de dosis bajas de antraciclinas y trastuzumab 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 pautas regímenes de antraciclinas a dosis bajas se reduce actualmente al ensayo MO16432.

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

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

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

Reacciones asociadas a la perfusión e hipersensibilidad

Se han notificado reacciones graves asociadas a la perfusión con trastuzumab 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 trastuzumab (ver sección 4.3).

También se ha notificado una mejora inicial seguida de un deterioro clínico y reacciones tardías con un rápido deterioro clínico. Se han producido fallecimientos en horas y hasta una semana después de la perfusión. En muy raras ocasiones, los pacientes han experimentado la aparición de síntomas relacionados con la perfusión y síntomas pulmonares más de seis horas después del inicio de la perfusión de trastuzumab. 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 trastuzumab (ver sección 4.3). Debe prestarse especial atención a las neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos.

Sodio

Dazublys contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, prácticamente no contiene sodio.

Polisorbato 20

Este medicamento contiene 0,6 mg de polisorbato 20 en cada 150 mg/vial (21 mg/ml) equivalente a 0,6 mg/60 kg/7,4 ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Efecto de trastuzumab en la farmacocinética de otros 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 i.v. seguidos de 6 mg/kg cada 3 semanas o 2 mg/kg i.v. 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 JP16003, ensayo con un grupo único de trastuzumab (dosis de inicio de 4 mg/kg i.v. y 2 mg/kg i.v. cada semana) y docetaxel (60 mg/m² i.v.) 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 i.v. y 2 mg/kg i.v. 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 trastuzumab y durante 7 meses después de finalizar el tratamiento (ver sección 5.2).

Embarazo

Se han llevado a cabo estudios de reproducción en macacos 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 trastuzumab, o si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento con trastuzumab o durante los 7 meses posteriores a la última dosis de trastuzumab, es deseable realizar un seguimiento estrecho por un equipo 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 Dazublys sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña (ver sección 4.8). Durante el tratamiento con trastuzumab 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 o frecuentes notificadas hasta la fecha en las formulaciones intravenosas de uso de trastuzumab se encuentran la disfunción cardíaca, las reacciones relacionadas con la perfusión, la hematotoxicidad (en especial la neutropenia), las infecciones y las reacciones adversas pulmonares.

Tabla de reacciones adversas

En esta sección, se definen las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/1\ 0000$ a $< 1/1\ 000$) y muy raras ($< 1/1\ 0000$), 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 del 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 se 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

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección	Muy frecuentes
	Nasofaringitis	Muy frecuentes
	Sepsis neutropénica	Frecuentes
	Cistitis	Frecuentes
	Gripe	Frecuentes
	Sinusitis	Frecuentes
	Infección cutánea	Frecuentes
	Rinitis	Frecuentes
	Infección del tracto respiratorio superior	Frecuentes
	Infección del tracto urinario	Frecuentes
	Faringitis	Frecuentes

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
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 retiniana	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
	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

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
	⁺ 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
	Hinchazón labial	Muy frecuentes
	Dolor abdominal	Muy frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes
	Estreñimiento	Muy frecuentes
	Estomatitis	Muy frecuentes
	Hemorroides	Frecuentes
	Sequedad de boca	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Lesión traumática 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
	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

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
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 la 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.

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

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Disfunción cardíaca

Insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA Clase II-IV), es una reacción adversa frecuente asociada al uso de trastuzumab y se ha asociado a fallecimientos (ver la 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 las 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 el 1% - 4% para paclitaxel solo. En monoterapia, la incidencia fue del 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 la ICC sintomática fue del 2,2% en los pacientes que estaban recibiendo trastuzumab y docetaxel, comparado con el 0 % en los pacientes que recibían solo docetaxel. La mayoría de los pacientes (79%) que desarrollaron disfunción cardíaca en estos ensayos experimentaron una mejoría después de recibir el 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. No se conoce la frecuencia de aparición de la hipoprotrombinemia. El riesgo de neutropenia puede verse ligeramente incrementado cuando el 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 antitrastuzumab 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 antitrastuzumab 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 del 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 trastuzumab 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 8 mg/kg. Hasta este límite, las dosis fueron bien toleradas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos, anticuerpo monoclonal, código ATC: L01FD01

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). La sobre-expresión 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
Trastuzumab 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 trastuzumab 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 el 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 es mayor de 4, en el caso de que no se emplee el cromosoma 17 como control.

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

Para instrucciones más completas sobre la realización de 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 Her 2 pueden ser también aplicadas.

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

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

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

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

como un resultado de FISH positivo.

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

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

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

Tabla 3: Sistema de puntuación recomendado para evaluar los patrones de tinción IHQ en el 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+. Las pacientes clasificadas con tinción 2+ o 3+ fueron incluidas mientras que aquellas con 0 o 1+ fueron excluidas. Más del 70 % de las pacientes incluidas tenían sobreexpresión 3+. Los datos sugieren que los efectos beneficiosos fueron superiores entre las 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	Trastuzumab más paclitaxel ²	Paclitaxel ²	Trastuzumab más docetaxel ³	Docetaxel ³
	N = 172	N = 68	N = 77	N = 92	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 postmenopáusicas con CMM, que sobreexpresan HER 2 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 más paclitaxel ³ N = 32	Trastuzumab más 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 del 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 de la 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 solo (21,8% frente a 45,7%; $p = 0,004$). Más pacientes tratados con trastuzumab y paclitaxel progresaron más en el sistema nervioso central que las tratados con paclitaxel solo (12,6% frente a 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, el 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 HER 2 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. Las pacientes a las 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 ganglios linfático negativo con características de alto riesgo (tamaño del tumor > 1 cm y RE negativo o tamaño del tumor > 2 cm, independientemente del estado hormonal).

En el estudio BCIRG 006 HER2 positivo, el CMP se limitó a pacientes con ganglio linfático positivo o a pacientes con ganglio negativo de alto riesgo (se define como ganglio linfático envoltorio 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 <i>p</i> frente a Observación	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard Ratio frente a Observación	0,54		0,76	
Supervivencia libre de recidiva				
- 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 <i>p</i> frente a Observación	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard Ratio frente a 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 <i>p</i> frente a Observación	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard Ratio frente a 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 <i>p</i> frente a Observación	0,24		0,0005	
Hazard Ratio frente a Observación	0,75		0,76	

* La variable coprimaria de SLE de 1 año frente 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, el hazard ratio (HR) para la supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue de 0,54% (95% CI: 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 a 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 (HR = 0,76; 95% CI: 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 (95 % CI: 0,87 - 1,13), valor de $p = 0,90$ y HR de SG = 0,98 (0,83 - 1,15); valor de $p = 0,78$]. La tasa de disfunción cardíaca asintomática se incrementó en el grupo de 2 años de tratamiento (8,1% frente a 4,6% en el grupo de 1 año de tratamiento). Más pacientes experimentaron al menos un acontecimiento adverso de grado 3 o 4 en el grupo de 2 años de tratamiento (20,4%) comparado con el grupo de 1 año de tratamiento (16,3%).

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

Doxorubicina y ciclofosfamida fueron 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 3 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 3 semanas durante 4 ciclos (día 1 de cada ciclo)

Los resultados de eficacia del análisis conjunto de los ensayos NSABP B-31 y NCCTG 9831 en el momento del análisis definitivo de 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)	Hazard Ratio frente a AC→P (95% CI) Valor de p
Supervivencia libre de enfermedad Nº. pacientes con evento (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) $p < 0,0001$
Recidivas 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, la SLE, la adición de trastuzumab a paclitaxel dio lugar a un descenso del 52% del riesgo de recidivas de la enfermedad. El Hazard ratio se traduce en un beneficio absoluto, en términos de tasa de supervivencia sin enfermedad a 3 años, de 11,8% (87,2% frente a 75,4%) en el grupo AC→PH (trastuzumab).

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

El análisis final 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 (HR estratificado = 0,64; 95% CI [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 de 79,4% en el grupo AC→P, con un beneficio absoluto del 7,4% (95% CI: 4,9%, 10,0%).

Los resultados finales de la 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	Hazard Ratio frente a AC→P (95 % CI)
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 la SLE se realizó también en el análisis final de la SG del análisis conjunto de los ensayos NSABP B-31 y NCCTG N9831. Los resultados del análisis de la SLE actualizados (HR estratificado = 0,61; 95% CI [0,54; 0,69]) mostraron un beneficio de la SLE similar comparado con el análisis de la SSE primaria definitivo, a pesar de que el 24,8% de los pacientes del grupo AC→P pasaron a recibir trastuzumab. A los 8 años, se estimó una tasa de supervivencia libre de enfermedad del 77,2% (95% CI: 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, y a continuación, el 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, y a continuación, el 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)	Hazard Ratio frente a AC→D (95% CI) Valor de <i>p</i>
Supervivencia libre de enfermedad Nº. pacientes con evento	195	134	0,61 (0,49; 0,77) <i>p</i> < 0,0001
Recidivas a distancia Nº. pacientes con evento	144	95	0,59 (0,46; 0,77) <i>p</i> < 0,0001
Muerte (evento supervivencia global) Nº. pacientes con evento	80	49	0,58 (0,40; 0,83) <i>p</i> = 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 a DCarbH

Parámetros	AC→D (n = 1 073)	DCarbH (n = 1 074)	Hazard Ratio frente a AC→D (95% CI) ^a
Supervivencia libre de enfermedad Nº. pacientes con evento	195	145	0,67 (0,54; 0,83) <i>p</i> = 0,0003
Recidivas a distancia Nº. pacientes con evento	144	103	0,65 (0,50; 0,84) <i>p</i> = 0,0008
Muerte (acontecimiento SG) Nº. pacientes con evento	80	56	0,66 (0,47; 0,93) <i>p</i> = 0,0182

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

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

En el estudio BCIRG 006, 213/1 075 pacientes del grupo DCarbH (TCH), 221/1 074 pacientes del grupo AC→DH (AC→TH) y 217/1 073 del grupo AC→D (AC→T) tuvieron un status en la escala de Karnofsky de ≤ 90 (bien 80 o 90). No se observó beneficio en la SSE del subgrupo de pacientes (Hazard Ratio = 1,16, 95% CI [0,73-1,83] para DCarbH (TCH) frente a AC→D (AC→T); Hazard Ratio = 0,97; 95% CI [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 clínicos 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 los eventos de SLE y los acontecimientos cardíacos sintomáticos

	AC→PH (frente a AC→P) (NSABP B-31 y NCCTG N9831)*	AC→DH (frente a AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (frente a AC→D) (BCIRG 006)
Análisis primario de eficacia SLE Hazard ratio (95% CI) Valor- <i>p</i>	0,48 (0,39; 0,59) <i>p</i> < 0,0001	0,61 (0,49; 0,77) <i>p</i> < 0,0001	0,67 (0,54; 0,83) <i>p</i> = 0,0003
Análisis de eficacia seguimiento a largo plazo** SLE Hazard ratio (95% CI) Valor- <i>p</i>	0,61 (0,54; 0,69) <i>p</i> < 0,0001	0,72 (0,61; 0,85) <i>p</i> < 0,0001	0,77 (0,65; 0,90) <i>p</i> = 0,0011
Análisis exploratorio <i>post-hoc</i> con SLE y efectos sintomáticos cardíacos Seguimiento a largo plazo** Hazard ratio (95% CI)	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 de 10,3 años tanto en el brazo AC→D (rango: 0,0 a 12,6) como en el grupo DCarbH (rango: 0,0 a 13,1), y fue de 10,4 años (rango: 0,0 a 12,7) en el 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 neoadyuvante/adyuvante.

En el tratamiento neoadyuvante-adyuvante, 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 1º y 8º día de cada 4 semanas durante 3 ciclos, el cual fue seguido después de

cirugía de:

- ciclos adicionales de trastuzumab en adyuvancia (hasta completar 1 año de tratamiento)
- Los resultados de eficacia del ensayo MO16432 se resumen en la Tabla 12. La duración mediana del seguimiento el grupo de trastuzumab fue 3,8 años.

Tabla 12: Resultados de eficacia del MO16432

Parámetro	Quimio + trastuzumab (n = 115)	Quimio solo (n = 116)	
Supervivencia sin acontecimientos			Hazard Ratio (95 % CI)
Nº. pacientes libre de eventos	46	59	0,65 (0,44; 0,96) $p = 0,0275$
Total de respuesta patológica completa* (95% CI)	40% (31,0; 49,6)	20,7% (13,7; 29,2)	$p = 0,0014$
Supervivencia global			Hazard Ratio (95% CI)
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 a 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)
- 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% CI)	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 la 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 la 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 la eficacia fue la supervivencia global, definida como el tiempo desde la fecha de la 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.

Posterior análisis por subgrupos indican que el efecto positivo del tratamiento está limitado a aquellos tumores diana con mayores niveles de proteína HER2 (IHK 2+/FIS+ o IHQ 3+). La mediana de la supervivencia global para el grupo con alta expresión de HER2 fue de 11,8 meses frente a 16 meses, el HR fue de 0,65 (95% CI: 0,51 - 0,83) y la mediana de la Supervivencia Libre de Progresión fue de 5,5 meses frente a 7,6 meses, el HR fue de 0,64 (95% CI: 0,51 - 0,79) para FP frente a FP+H, respectivamente. Para la supervivencia global, el HR fue de 0,75 (95% CI: 0,51 - 1,11) en el grupo de IHQ2+/FISH+ y de 0,58 (95% CI: 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 de 0,96 [95% CI: 0,51 - 1,79]), no medible [HR de 1,78 (95% CI: 0,87 - 3,66)] y con enfermedad localmente avanzada [HR de 1,20 (95% CI: 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 el medicamento de referencia en todos los grupos de la población pediátrica para el 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 μ g/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 la 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 _{máx} • (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)	1 376 (728 - 1 998)
	CMP	390	30,9 (18,7 - 45,5)	176 (127 - 227)	1 390 (1039 - 1 895)
	CGA	274	23,1 (6,1 - 50,3)	132 (84,2 - 225)	1 109 (588 - 1 938)
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	CMM	805	37,4 (8,7 - 58,9)	76,5 (49,4 - 114)	1 073 (597 - 1 584)
	CMP	390	38,9 (25,3 - 58,8)	76,0 (54,7 - 104)	1 074 (783 - 1 502)

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,ss} (µg/ml)	C _{máx,ss} (µg/ml)	ABC _{ss, 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)	1 736 (618 - 2 756)	12
	CMP	390	53,8 (28,7 - 85,8)	184 (134 - 247)	1 927 (1 332 - 2 771)	15
	CGA	274	32,9 (6,1 - 88,9)	131 (72,5 - 251)	1 338 (557-2 875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	CMM	805	63,1 (11,7 - 107)	107 (54,2 - 164)	1 710 (581 - 2 715)	12
	CMP	390	72,6 (46 - 109)	115 (82,6 - 160)	1 893 (1 309 - 2 734)	14

* C_{min,ss} - C_{min}• en el estado estacionario

** C_{máx,ss} = C_{máx}• 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 _{máx,ee} hasta C _{min,ee} (l/día)	Rango de t _½ desde C _{máx,ee} hasta C _{min,ee} (día)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	CMM	805	0,183 - 0,302	15,1 - 23,3
	CMP	390	0,158 - 0,253	17,5 - 26,6
	CGA	274	0,189 - 0,337	12,6 - 20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	CMM	805	0,213 - 0,259	17,2 - 20,4
	CMP	390	0,184 - 0,221	19,7 - 23,2

Lavado de trastuzumab

El periodo de lavado de trastuzumab se valoró tras la administración intravenosa semanal o cada 3 semanas utilizando el modelo farmacocinético poblacional. Los resultados de estas simulaciones indican que al menos el 95% de los pacientes alcanzarán concentraciones que son < 1 µg/ml (aproximadamente el 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) ($p < 0,001$). Hubo 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. Trastuzumab no es genotóxico. Un estudio de trehalosa, un excipiente principal de la formulación, no reveló ninguna toxicidad.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-histidina
L-histidina hidrocloreto monohidrato
 α,α -trehalosa dihidrato
polisorbato 20 (E 432)**

** Este medicamento contiene 0,6 mg de polisorbato 20 en cada 150 mg/vial (21 mg/ml) equivalente a 0,6 mg/60 kg/7,4 ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

6.2 Incompatibilidades

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

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

6.3 Periodo de validez

Vial cerrado

3 años.

Reconstitución y dilución aséptica:

Tras la reconstitución aséptica con agua estéril para preparación inyectable, se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución reconstituida durante 48 horas a 2 °C y 8 °C.

Tras la dilución aséptica en bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno que contienen cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%) de solución inyectable, se ha demostrado la estabilidad química y física de trastuzumab hasta 48 horas a una temperatura comprendida entre 5 °C $\pm$ 3 °C y 30 °C $\pm$ 2 °C.

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

No congelar la solución reconstituida.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Un vial de 15 ml de vidrio transparente de tipo I con tapón de goma butílica laminada con una película de fluoro-resina contiene 150 mg de trastuzumab.

Cada envase contiene un vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

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

Almacenamiento, manejo y preparación aséptica:

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

- desarrollada bajo condiciones asépticas por personal cualificado de acuerdo con las 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 las condiciones asépticas.

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

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

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

No congelar la solución reconstituida.

Instrucciones para la reconstitución aséptica:

- 1) Con una jeringa estéril, inyecte lentamente 7,2 ml de agua estéril para preparación inyectable en el vial que contiene el trastuzumab 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. trastuzumab 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:

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

- 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:

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

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 9 mg/ml (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.

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 trastuzumab y bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno. Las bolsas de infusión que se utilizan para administrar el producto terminado de trastuzumab no deben contener DEHP.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Prague 9,
República Checa.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1949/001

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

Fecha de la primera autorización:

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 <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

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

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

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

CuraTeQ Biologics Private Limited,
Survey No. 77/78, Indrakaran Village,
Kandi Mandal, SangaReddy District
Hyderabad - 502329,
India

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

APL Swift Services Malta Ltd.
HF26, Hal Far Industrial Estate,
Qasam Industrijali Hal Far,
Birzebbugia, BBG 3000
Malta

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 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 titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTONAJE****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Dazublys 150 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
trastuzumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 150 mg de trastuzumab. Tras la reconstitución, 1 ml de concentrado contiene 21 mg de trastuzumab. Se debe reconstituir con 7,2 ml de agua estéril para preparaciones inyectables.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

L-histidina hidrocloreto monohidrato, L-histidina, polisorbato 20 (E 432), 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.
No congelar la solución reconstituída.
Conservar el envase en el embalaje exterior para protegerlo de la luz

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

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

Deseche el medicamento no utilizado.

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

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Prague 9,
República Checa.

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1949/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

No lo agite tras la reconstitución.
Para un solo uso.

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir el Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

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

ETIQUETA DEL VIAL

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

Dazublys 150 mg polvo para concentrado
trastuzumab
Solamente para vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

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

1. Qué es Dazublys y para qué se utiliza

Dazublys contiene como sustancia activa 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 trastuzumab se une al HER2, se frena el crecimiento de estas células, provocándoles la muerte.

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

- tenga cáncer de mama precoz, con niveles altos de una proteína llamada HER2;
- 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 Trastuzumab en combinación con los medicamentos quimioterápicos paclitaxel o docetaxel como primer tratamiento para el cáncer de mama metastático 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);
- tenga cáncer gástrico metastático 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 Dazublys

No use Dazublys:

- 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 Dazublys 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 Dazublys. 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 Dazublys.

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de que le administren Dazublys 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 Dazublys;
- siente que le falta el aire, especialmente si está recibiendo actualmente un taxano. Dazublys 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 Dazublys;
- en alguna ocasión ha tenido cualquier otro tratamiento para el cáncer.

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

Niños y adolescentes

Dazublys no se recomienda en menores de 18 años.

Otros medicamentos y Dazublys

Uso de Dazublys 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 Dazublys 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 Dazublys.

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 eficaz durante el tratamiento con Dazublys y durante al menos 7 meses después de finalizar el tratamiento.
- Su médico le explicará los riesgos y beneficios de tomar Dazublys 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 trastuzumab. 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 Dazublys y hasta 7 meses después de la última dosis de Dazublys, ya que este medicamento 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

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

Sodio

Dazublys contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, prácticamente no contiene sodio.

Polisorbato 20

Este medicamento contiene 0,6 mg de polisorbato 20 en cada 150 mg/vial (21 mg/ml) equivalente a 0,6 mg/60 kg/7,4 ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.

3. Cómo usar Dazublys

Antes de empezar el tratamiento con Dazublys su médico determinará la cantidad de HER2 en su tumor. Sólo serán tratados con Dazublys los pacientes con gran cantidad de HER2. Dazublys 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 Dazublys depende de su peso corporal.

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 alguna reacción adversa. 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.

Dazublys se administra como perfusión en vena (perfusión intravenosa, goteo); esta formulación intravenosa no es para uso subcutáneo y debe administrarse únicamente como perfusión intravenosa.

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 Dazublys (trastuzumab) y no otro producto que contenga trastuzumab (p. ej. trastuzumab emtansina o trastuzumab deruxtecan).

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

Si interrumpe el tratamiento con Dazublys

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 posológica). Esto ayuda a que su medicamento funcione adecuadamente.

Pueden pasar hasta 7 meses para que Dazublys 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, trastuzumab puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren. Algunos de estos efectos adversos pueden ser graves y requerir hospitalización.

Durante la administración de una perfusión de Dazublys 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 Dazublys 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 Dazublys haya finalizado, debe consultar a su médico y le informará de que ha sido tratado previamente con Dazublys.

Efectos adversos muy frecuentes de trastuzumab: 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, que ocasionalmente puede extenderse al resto de la extremidad
- 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 de trastuzumab: pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas:

- reacciones alérgicas
- infecciones de garganta
- infecciones de vejiga y en la piel
- inflamación de la mama
- inflamación del hígado

- trastornos renales
- incremento del tono o tensión muscular (hipertonía)
- dolor en los brazos y/o en las piernas
- erupción en la piel con picor
- sensación de sueño (somnolencia)
- hemorroides
- picores
- sequedad de boca y de la piel
- sequedad de ojos
- sudor
- sentimiento de debilidad y malestar
- ansiedad
- depresión
- asma
- infección en los pulmones
- alteración pulmonar
- dolor de espalda
- dolor de cuello
- dolor de huesos
- acné
- calambres en las piernas

Efectos adversos poco frecuentes de trastuzumab: 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 de trastuzumab: pueden afectar a hasta 1 de cada 1 000 personas:

- ictericia
- reacciones anafilácticas

Otros efectos adversos notificados con el uso de trastuzumab: no se ha podido estimar la frecuencia 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 Dazublys en combinación con quimioterapia, algunos de los efectos pueden también deberse a la propia quimioterapia.

Si experimenta efectos adversos informe 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 Dazublys

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

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta del vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Los viales cerrados se deben conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
- No congelar la solución reconstituida.
- Las soluciones para perfusión deben ser utilizadas inmediatamente después de la dilución. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo de conservación hasta el uso y las condiciones de dicha conservación antes de su utilización serán responsabilidad del usuario y, en general, no deben ser superiores a 48 horas entre 2 °C y 8 °C.
- No utilice Dazublys 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 Dazublys

- 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 monohidrato, L-histidina, α,α -trehalosa dihidrato y polisorbato 20 (E 432).
- Este medicamento contiene 0,6 mg de polisorbato 20 en cada 150 mg/vial (21 mg/ml) equivalente a 0,6 mg/60 kg/7,4 ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.

Aspecto del producto y contenido del envase

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

Titular de la autorización de comercialización

CuraTeQ Biologics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Prague 9
República Checa.

Responsable de la fabricación

APL Swift Services Malta Ltd.
HF26, Hal Far Industrial Estate,
Qasam Industrijali Hal Far,
Birzebbugia, BBG 3000
Malta

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

België/Belgique/Belgien Aurobindo NV/SA Tél/Tel: +32 24753540	Lietuva UAB Orion Pharma Tel: +370 5 276 9499
България Curateq Biologics s.r.o. Phone: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Luxembourg/Luxemburg Aurobindo NV/SA Tel/Tél: +32 24753540
Česká republika Curateq Biologics s.r.o. Phone: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Magyarország Orion Pharma Kft. Tel.: +36 1 239 9095
Danmark Orion Pharma A/S Tlf.: +45 8614 0000	Malta Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu
Deutschland PUREN Pharma GmbH Co. KG Tel: + 49 895589090	Nederland Aurobindo Pharma B.V. Tel: +31 35 542 99 33
Eesti Orion Pharma Eesti OÜ Tel: +372 66 44 550	Norge Orion Pharma AS Tlf: +47 4000 42 10
Ελλάδα Curateq Biologics s.r.o. Τηλ: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Österreich Orion Pharma GmbH Tel: +49 40 899 6890
España Aurovitas Spain, S.A.U Tel: +34 91 630 86 45	Polska Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 311 20 00
France ARROW GENERIQUES Tél: + 33 4 72 72 60 72	Portugal Generis Farmaceutica S. A Tel: +351 21 4967120
Hrvatska Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	România Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu
Ireland Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139	Slovenija Orion Pharma d.o.o. Tel: +386 (0) 1 600 8015

info@curateqbiologics.eu	
Ísland Vistor hf. Sími: +354 535 7000	Slovenská republika Curateq Biologics s.r.o. Tel: +420220990139 info@curateqbiologics.eu
Italia Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l. Tel: +39 02 9639 2601	Suomi/Finland Orion Corporation Puh/Tel: +358 10 4261
Κύπρος Curateq Biologics s.r.o. Τηλ.: +420220990139 info@curateqbiologics.eu	Sverige Orion Pharma AB Tel: + 46 8 623 6440
Latvija Orion Corporation Orion Pharma pārstāvniecība Tel: +371 20028332	

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://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 sanitarios:

Dazublys i.v. se proporciona en viales estériles, sin conservantes, no pirogénicos y de un solo uso.

Para evitar errores de medicación es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se prepara y administra es Dazublys y no otro producto que contenga trastuzumab (p. ej., trastuzumab emtansina o trastuzumab deruxtecan).

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

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

El vial de Dazublys reconstituido asépticamente con agua estéril para preparaciones inyectables (no suministrada) es química y físicamente estable durante 48 horas a 2 °C - 8 °C tras la reconstitución y no se debe congelar.

Tras la dilución aséptica en bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno que contienen cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%) de solución inyectable, se ha demostrado la estabilidad química y física de Dazublys hasta 48 horas a una temperatura comprendida entre 5 °C ± 3 °C y 30 °C ± 2 °C.

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

Almacenamiento, manejo y preparación aséptica:

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

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

Cada vial de Dazublys se reconstituye con 7,2 ml de agua 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 Dazublys durante la reconstitución. Si se produce espuma excesiva durante la reconstitución o se agita el trastuzumab reconstituido puede causar problemas con la cantidad de trastuzumab que se pueda extraer del vial.

Instrucciones para la reconstitución:

- 1) Con una jeringa estéril, inyecte lentamente 7,2 ml de agua para preparaciones inyectables en el vial que contiene Dazublys 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. Dazublys reconstituido es una solución transparente de incolora a amarillo pálido y debe estar esencialmente exenta de partículas visibles.

Se determinará el volumen de solución requerida:

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

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

- 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

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

Se deberá extraer la cantidad apropiada de solución del vial con una aguja y jeringa estériles y añadirla a bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno que contenga 250 ml de solución 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 inspeccionarse visualmente para detectar partículas y cambio de color antes de su administración. Una vez preparada la perfusión, debe administrarse de inmediato. Si se diluye asépticamente, puede conservarse hasta 48 horas a una temperatura comprendida entre 5 °C ± 3 °C y 30 °C ± 2 °C.