FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Herceptin®

Trastuzumab
La información recogida en este folleto es válida para HERCEPTIN exclusivamente.

---

1. DESCRIPCIÓN

1.1 Grupo farmacoterapéutico

Agente antineoplásico.

Código ATC: L01 XC03

1.2 Forma farmacéutica

Formulación intravenosa (IV) (*Herceptin i.v.):*

Liofilizado para solución para perfusión

Formulación subcutánea (SC) (Herceptin s.c.):

Solución para inyección.

1.3 Vía de administración

Herceptin I.V:

Perfusión intravenosa

Herceptin S.C:

Inyección subcutánea.

1.4 Declaración de esterilidad / radiactividad

Producto estéril.

1.5 Composición cualitativa y cuantitativa

Principio activo:

Trastuzumab.

Herceptin i.v.:
Viales monodosis con 150 mg y viales multidosis con 440 mg de polvo para concentrado para solución para perfusión. El concentrado reconstituido de Herceptin contiene 21 mg/ml de trastuzumab.

Excipientes Formulación i.v :
L- Histidina clorhidrato, L-Histidina, alfa-alfa trehalosa dihidrato, polisorbato 20.

Herceptin s.c.:
Viales con una dosis fija de 600 mg/5 ml en solución inyectable (no se debe diluir ni reconstituir).

Excipientes Formulación s.c:
Herceptin s.c. contiene hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20), una enzima que se utiliza para aumentar la dispersión y la absorción de fármacos administrados concomitantemente cuando se administran por vía s.c. L-histidina, L-histidina clorhidrato monohidrato, Alfa, alfa -trehalosa dihidrato, L-metionina, Polisorbato 20, Agua para inyectables.

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 Indicaciones terapéuticas

Herceptin i.v. y Herceptin s.c.:

Carcinoma de mama

Carcinoma de mama metastásico (CMM)

Herceptin está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de mama metastásico con sobreexpresión de HER2:

- como monoterapia en los pacientes que han recibido una o más pautas quimioterápicas previas contra su enfermedad metastásica;
- en politerapia con paclitaxel o docetaxel en los pacientes sin quimioterapia previa contra su enfermedad metastásica;
- en politerapia con un inhibidor de la aromatasa en los pacientes que presenten carcinoma de mama metastásico con positividad de los receptores hormonales.

Carcinoma de mama precoz (CMP)

Herceptin está indicado para el tratamiento del carcinoma de mama precoz HER2-positivo:

- tras la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y la radioterapia (si procede);
- tras la quimioterapia adyuvante con doxorrubicina y ciclofosfamida, en politerapia con paclitaxel o docetaxel;
- en combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino.
- en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de Herceptin adyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado (incluido cáncer inflamatorio) o tumores > 2 cm de diámetro.

Solo Herceptin i.v.:

Carcinoma gástrico avanzado

Herceptin en politerapia con capecitabina o 5-fluorouracilo i.v. y un derivado del platino está indicado para el tratamiento de paciente con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica HER2-positivo avanzado que no hayan recibido previamente tratamiento antineoplásico de su enfermedad metastásica.

Herceptin debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer gástrico metastásico (CGM), cuyos tumores sobreexpresen HER2, definida por IHQ2+ y confirmada por un resultado SISH o FISH o por un resultado IHQ3+. Se debe emplear un método exacto y validado.

2.2 Posología y forma de administración

Consideraciones generales

Antes de iniciar el tratamiento con Herceptin es obligatorio realizar una prueba de HER2.

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor. Es preciso evaluar cuidadosamente la relación beneficio-riesgo de alternar Herceptin con productos que son biosimilares pero que no se consideran intercambiables o de cambiar de uno a otro si no se ha establecido la seguridad y la eficacia de esa alternancia o cambio.

Herceptin debe ser administrado por un profesional de la salud calificado.

Es importante comprobar las etiquetas del producto para asegurarse que se administra el producto con la formulación correcta (Herceptin i.v o Herceptin s.c) tal como se ha recetado.

En el estudio MO22982 se investigó el cambio del tratamiento con Herceptin i.v por Herceptin s.c., y viceversa, usando una pauta de administración cada 3 semanas (v. 2.6.1 Reacciones adversas / Ensayos clínicos).

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

Herceptin intravenosa (v. 4. Datos farmacéuticos):

Herceptin i.v no debe usarse para la administración s.c y ha de administrarse mediante perfusión i.v.

Herceptin no debe administrarse en inyección i.v. rápida o bolo i.v.

Pauta semanal*:*

Dosis inicial: La dosis inicial (de carga) recomendada de Herceptin i.v es de 4 mg/kg, en perfusión i.v. de 90 minutos.

Debe observarse si los pacientes presentan fiebre, escalofríos u otros síntomas relacionados con la perfusión (v. 2.6 Reacciones adversas). La interrupción de la perfusión puede facilitar el control de estos síntomas. Tras su remisión, puede reanudarse la perfusión.

Dosis siguientes: La dosis semanal recomendada de Herceptin i.v es de 2 mg/kg. Si la dosis anterior se toleró bien, puede administrarse la siguiente en perfusión de 30 minutos. Debe observarse si los pacientes presentan fiebre, escalofríos u otros síntomas relacionado con la perfusión.

Pauta alternativa cada tres semanas:

Dosis inicial de Herceptin i.v de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg al cabo de 3 semanas; a continuación, 6 mg/kg cada 3 semanas, en perfusión de aproximadamente 90 minutos. Si la dosis anterior se toleró bien, puede administrarse la siguiente en perfusión de 30 minutos.

Herceptin subcutáneo (v. 4. Datos farmacéuticos):

Herceptin s.c no debe usarse para la administración i.v. y debe administrase exclusivamente mediante inyección s.c.

No se necesita una dosis inicial de carga.

La dosis fija recomendada de la formulación s.c de Herceptin es de 600 mg cada 3 semanas, independientemente del peso del paciente.

En un ensayo pivotal (BO22227) la formulación de Herceptin subcutáneo se administró en la neodyuvancia/adyuvancia a pacientes con cáncer de mama precoz. El tratamiento preoperatorio con quimioterapia consistió en docetaxel (75 mg/m^2) seguido de FEC (5FU, epirubicina y ciclofosfamida) a dosis estándar.

Debe alternarse el lugar de inyección entre el muslo izquierdo y el derecho. En cada nueva inyección debe guardarse una distancia de al menos 2,5 cm (1 pulgada) del lugar anterior, en piel sana y han de evitarse las zonas de piel enrojecida, sensible a la presión, dura o con hematomas. Durante el tratamiento con la formulación s.c de Herceptin, otros medicamentos de administración s.c. deben inyectarse en zonas diferentes.

Los pacientes deben ser observados por 30 minutos después de la primera inyección y por 15 minutos después de las subsiguientes inyecciones por reacciones relacionadas a signos y síntomas de la administración.

Cuando se utilice la solución inyectable de Herceptin s.c. (vial), la dosis se administrará durante 2-5 minutos, cada 3 semanas.

Duración del tratamiento

- Los pacientes con CMM deben recibir tratamiento con Herceptin hasta la progressión de la enfermedad o hasta toxicidad inmanejable.

- Los pacientes CMP deben recibir tratamiento durante 1 año o hasta la recidiva de la enfermedad o hasta toxicidad inmanejable, lo que ocurra primero. No es recomendado extender el tratamiento en CMP mas allá de un año (ver sección 3.1.2 Ensayos Clínicos /eficacia)
- Los pacientes con cáncer gástrico avanzado debe ser tratados con la formulación i.v. de Herceptin hasta la progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inmanejable.

Dosis no administradas

Herceptin i.v.:

Si un paciente ha omitido una dosis de Herceptin i.v en una semana o menos, se le debe administrar lo antes posible la dosis de mantenimiento habitual (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada tres semanas: 6 mg/kg). No se debe esperar hasta el siguiente ciclo programado. Las dosis de mantenimiento siguientes de Herceptin i.v (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada tres semanas: 6 mg/kg) deben administrarse 7 días o 21 días después, dependiendo de si se está utilizando una pauta de administración 1 vez por semana o cada 3 semanas, respectivamente.

Si un paciente ha omitido una dosis de Herceptin i.v en más de una semana, se le administrará una nueva dosis inicial en aproximadamente 90 minutos (pauta semanal: 4 mg/kg; pauta cada tres semanas: 8 mg/kg) cuanto antes. Las dosis de mantenimiento siguientes de Herceptin i.v (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada tres semanas: 6 mg/kg) deben administrarse 7 días o 21 días después, dependiendo de si se está utilizando una pauta de administración 1 vez por semana o cada 3 semanas, respectivamente.

Herceptin s.c.:

Si se omite una dosis de Herceptin s.c, se recomienda administrar cuanto antes la siguiente dosis de 600 mg (es decir, la dosis omitida). El intervalo entre las dosis posteriores de Herceptin s.c no debe ser inferior a 3 semanas.

Modificación de las dosis

Si el paciente presenta una reacción relacionada con la perfusión (RRI), la perfusión de Herceptin i.v. puede ralentizarse o interrumpirse (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Durante los estudios clínicos no se efectuó ninguna reducción posológica de Herceptin. Los pacientes pueden continuar el tratamiento con Herceptin durante los periodos de mielodepresión reversible inducida por la quimioterapia, pero se los debe vigilar estrechamente para detectar posibles complicaciones de una neutropenia durante esos periodos. Se observarán las instrucciones específicas de reducción o mantenimiento posológico de la quimioterapia.

Si la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) cae ≥ 10 puntos de fracción de eyección basal y debajo del 50%, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación FEVI dentro de 3 semanas aproximadamente. Si FEVI no ha mejorado, se mantiene baja, o se desarrolla sintomatología de insuficiencia cardiaca, se debe

considerar la descontinuación de Herceptin, a menos que los beneficios para el paciente individual sean mayores que el riesgo. Todos los pacientes deben ser evaluados y con un seguimiento realizado por un cardiólogo.

2.2.1 Pautas posológicas especiales

Uso en geriatría

Los datos sugieren que la edad no altera la disposición farmacocinética de Herceptin (v. 3.2.1 Farmacocinética en poblaciones especiales). En los ensayos clínicos, los pacientes ≥ 65 años no recibieron dosis reducidas de Herceptin.

Uso en pediatría

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Herceptin en pacientes menores de 18 años.

2.3 Contraindicaciones

Herceptin está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad alérgicos al trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.

Disnea grave en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno.

2.4 Advertencias y precauciones

2.4.1 Advertencias y precauciones generales

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

El tratamiento con Herceptin debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes oncológicos.

Reacciones relacionadas con la perfusión (RRI) y reacciones relacionadas con la administración (RRA)

Es sabido que con la administración de Herceptin tienen lugar RRI y RRA (v. 2.6 Reacciones adversas).

Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRI y las RRA de las reacciones de hipersensibilidad.

La premedicación puede contribuir a reducir las RRI y RRA.

Entre las RRI y RRA graves descritas tras administrar Herceptin se encuentran las siguientes: disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria, taquiarritmia supraventircular y urticaria. (v. 2.6 Reacciones adversas). Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI y RRA. La interrupción de la perfusión i.v. puede ayudar a controlar dichos síntomas; una vez que remitan, puede reanudarse la perfusión. Como tratamiento de estos síntomas

pueden administrarse analgésicos o antipiréticos, como la meperidina y el paracetamol, o antihistamínicos, como la difenhidramina. Con medidas de apoyo como la administración de oxígeno, beta-agonistas o corticosteroides se han tratado con éxito las reacciones graves. En raras ocasiones, estas reacciones han tenido un desenlace fatal. Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir una reacción fatal a la perfusión. Por consiguiente, no se debe administrar Herceptin a estos pacientes

Reacciones pulmonares

Se han descrito episodios pulmonares graves tras la comercialización de Herceptin por vía i.v. Estos episodios han tenido ocasionalmente un desenlace fatal y pueden producirse como parte de una RRI o presentarse con algún retardo. Se han notificado asimismo casos de enfermedad pulmonar intersticial manifestada como infiltración pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo o insuficiencia respiratoria.

Entre los factores de riesgo asociados con enfermedad pulmonar intersticial se hallan los tratamientos previos o concomitantes con otros antineoplásicos que se sabe están asociados con ella, como los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia. Los pacientes con disnea de reposo debida a complicaciones de una neoplasia avanzada y factores de riesgo asociados pueden correr un mayor riesgo de episodios pulmonares. Por consiguiente, tales pacientes no deben recibir Herceptin.

Disfunción cardíaca

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con Herceptin tienen un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de la *New York Heart Association* [NYHA]) o disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes tratados con Herceptin en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). La intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento del paciente afectado (v. 2.6 Reacciones adversas). El tratamiento de pacientes con un riesgo cardiaco incrementado, por ejemplo, hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias documentada, ICC, disfunción diastólica, edad avanzada exige precaución especial.

Las simulaciones del modelo FC poblacional indican que el trastuzumab puede permanecer en la circulación hasta 7 meses tras la retirada de Herceptin i.v o Herceptin s.c (v. *3.2 Propiedades farmacocinéticas*). Los pacientes que reciben antraciclinas después de retirado Herceptin también pueden correr un mayor riesgo de disfunción cardiaca.

En la medida de lo posible, los médicos deben evitar las antraciclinas hasta 7 meses después de retirado Herceptin. Si se administran antraciclinas, debe vigilarse estrechamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes candidatos al tratamiento con Herceptin, sobre todo los que hayan recibido previamente antraciclinas, deben someterse a un reconocimiento médico para evaluar el estado cardíaco que comprenda anamnesis, exploración física, electrocardiograma (ECG) y ecocardiografía o ventriculografía isotópica (MUGA). El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes con disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de ICC. La evaluación del estado cardíaco como la realizada inicialmente debe repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras su finalización, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Herceptin.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cae en 10 puntos del valor basal y por debajo del 50%, se debe detener la administración de Herceptin y repetir la determinación de la FEVI dentro de las 3 semanas siguientes, aproximadamente. Si entretanto no ha mejorado la FEVI o incluso ha disminuido aún más, o si se produce una ICC clínicamente importante, se considerará decididamente la conveniencia de retirar Herceptin, salvo si se estima que los beneficios para el paciente sobrepasan a los riesgos.

La realización de controles clínicos más frecuentes (por ejemplo, cada 6-8 semanas) puede beneficiar a los pacientes con una disfunción cardíaca asintomática. En el caso de que la función ventricular experimente un descenso continuado, aunque el paciente se mantenga asintomático, el médico debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento salvo si se considera que los beneficios para el paciente superan a los riesgos.

No se han realizado estudios prospectivos sobre la seguridad de continuar o reanudar la administración de Herceptin en pacientes que hayan sufrido disfunción cardíaca. Si se presenta insuficiencia cardíaca sintomática durante el tratamiento con Herceptin, se la debe tratar con los medicamentos habituales contra la insuficiencia cardiaca (IC).

En los estudios clínicos fundamentales la mayoría de los pacientes que sufrieron IC o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento médico habitual de la IC, consistente en un inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina (IECA) o un bloqueante del receptor de angiotensina (BRA) y un betabloqueante. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos de estar beneficiándose clínicamente de Herceptin prosiguieron el tratamiento con Herceptin sin nuevos efectos cardíacos.

Carcinoma de mama metastásico (CMM)

Herceptin y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente a pacientes con cáncer de mama metastásico.

Carcinoma de mama precoz (CMP)

En pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco como la realizada inicialmente debe repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras su finalización, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Herceptin. Se recomienda que los pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas permanezcan en observación y se evalúe una vez al año hasta transcurridos 5 años desde la última administración de Herceptin o durante más tiempo en presencia de un descenso continuo de la FEVI.

Se excluyó de los estudios clínicos con Herceptin como tratamiento adyuvante del cáncer de mama a los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiriese medicación, ICC (NYHA, clase II – IV) en el pasado o en ese momento, otro tipo de miocardiopatía, arritmia cardíaca que requiriese medicación, valvulopatía clínicamente importante, hipertensión mal controlada (aptos los pacientes con hipertensión controlada con medicación estándar) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos.

Tratamiento adyuvante

Herceptin y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante.

En pacientes con CMP se ha observado un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando se administró la formulación i.v. de Herceptin tras quimioterapia con antraciclinas en comparación con la administración con un régimen de docetaxel y carboplatino sin antraciclinas. La incidencia fue más pronunciada cuando se administró la formulación i.v. de Herceptin concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los episodios cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses.

Los factores de riesgo de episodio cardíaco identificados en cuatro estudios de uso adyuvante a gran escala fueron: edad avanzada (>50 años), cifras basales de FEVI bajas y en descenso (<55%), cifras de FEVI bajas antes o después de iniciarse la administración del paclitaxel, tratamiento con Herceptin y uso previo o concomitante de fármacos antihipertensivos. En pacientes tratados con Herceptin después de finalizada la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció con una dosis acumulativa alta de antraciclinas antes de comenzar la administración de Herceptin y un índice de masa corporal alto (IMC >25 kg/m^2).

El tratamiento neoadyuvante-adyuvante

Herceptin administrado concomitantemente con antraciclinas debe utilizarse con precaución y sólo en pacientes sin quimioterapia previa, en los pacientes con CMP elegibles para el tratamiento neoadyuvante-adyuvante. Las dosis máximas acumuladas de los regímenes de antraciclina de dosis bajas no deberían exceder los 180 mg/m^2 (doxorrubicina) o 360 mg/m^2 (epirrubicina).

Si los pacientes han sido tratados concomitantemente con antraciclinas en dosis bajas y Herceptin en el tratamiento neoadyuvante, no se debería administrar quimioterapia citotóxica adicional después de la cirugía.

La experiencia clínica en el tratamiento neoadyuvante-adyuvante es limitada en pacientes mayores de 65 años de edad

<u>Alcohol bencílico</u>

El alcohol bencílico, utilizado como conservante en el agua bacteriostática para inyectables en los viales multidosis de 440 mg, se ha asociado con toxicidad en recién

nacidos y niños de hasta 3 años. Cuando vaya a administrarse Herceptin a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, se debe reconstituir Herceptin con agua para inyectables y utilizar una sola dosis de Herceptin por vial. El resto del vial debe desecharse. El agua esterilizada para inyectables, utilizada para reconstituir los viales monodosis con 60 mg y 150 mg, no contiene alcohol bencílico.

2.4.2 Abuso y dependencia del fármaco

No hay datos al respecto.

2.4.3 Capacidad para conducir y utilizar máquinas

Herceptin tiene escasa influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Pueden producirse mareos y somnolencia durante el tratamiento con Herceptin (v. 2.6 *Reacciones adversas*). A los pacientes con síntomas relacionados con la perfusión (v 2.4 *Advertencias y precauciones*) se les debe aconsejar que no conduzcan vehiculos ni utilicen máquinas hasta la total desaparición de los síntomas.

2.5 Uso en poblaciones especiales

2.5.1 Mujeres y hombres con posibilidad de procrear

Fecundidad

No se sabe si Herceptin puede afectar a la capacidad reproductora. En estudios de reproducción en animales no se han evidenciado alteraciones de la fecundidad ni daños fetales (v. 3.3.4 Toxicidad en la reproducción).

Anticoncepción

Se advertirá a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que han de utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Herceptin i.v. o Herceptin s.c. y al menos en los 7 meses siguientes a su conclusión (v. 3.2 Propiedades farmacocinéticas).

2.5.2 Embarazo

Herceptin no debe administrarse durante el embarazo, salvo que los beneficios esperados para la madre justifiquen el riesgo para el feto. Tras la comercialización, en embarazadas tratadas con Herceptin se han descrito casos de alteración del crecimiento o de la función renal del feto en asociación con oligohidramnios, en ciertos casos acompañada de hipoplasia pulmonar fatal del feto.

Se les advertirá asimismo sobre la posibilidad de daño fetal en caso de embarazo. Si se trata con Herceptin a una mujer embarazada o si una paciente se queda embarazada mientras recibe Herceptin o en los 7 meses posteriores a la administración de la última dosis de Herceptin, es deseable una vigilancia estrecha por un equipo multidisciplinar.

En caso de embarazo durante el tratamiento con Herceptin o en los 7 meses siguientes a la administración de la última dosis de Herceptin, dicho embarazo deberá ser reportado de inmediato a la línea local de eventos adversos de Roche al 800 365 365.

Se solicitará información adicional durante los embarazos que estuvieren expuestos al tratamiento con Herceptin y durante el primer año de vida del bebé. Gracias a ello, Roche podrá comprender mejor el perfil de seguridad de Herceptin y proporcionar datos adecuados a las autoridades sanitarias, los profesionales de la salud y los pacientes.

2.5.3 Lactancia

No se sabe si el trastuzumab pasa a la leche materna humana. Dado que la IgG pasa a la leche materna humana y se desconoce el posible daño para el lactante, debe evitarse la lactancia natural durante el tratamiento con Herceptin (v. 3.3.2 Otros efectos [Datos preclínicos sobre seguridad]).

2.5.4 Uso en pediatría

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Herceptin en pacientes pediátricos de menos de 18 años de edad.

2.5.5 Uso en geriatría

Los datos existentes sugieren que la disposición de Herceptin no se modifica con la edad (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

2.5.6 Insuficiencia renal

En un análisis FC poblacional se demostró que la insuficiencia renal no afecta a la disposición (distribución, metabolismo y eliminación) del trastuzumab.

2.5.7 Insuficiencia hepática

No hay datos al respecto

2.6 Reacciones adversas

2.6.1 Ensayos clínicos

En la tabla 1 se resumen las reacciones adversas que se han descrito en asociación con el uso de Herceptin en monoterapia o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos fundamentales. Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto observado en los ensayos clínicos fundamentales.

Dado que Herceptin se utiliza habitualmente con otros quimioterápicos y con radioterapia, a menudo es difícil constatar si existe una relación causal entre un evento adverso y un fármaco en particular o la radioterapia.

Las categorías de frecuencia correspondientes a cada una de las reacciones adversas se asignan según la siguiente convención: muy frecuente (≥1/10), frecuente (≥1/100 a <1/10), poco frecuente (≥1/1.000 a <1/100), rara vez (≥1/10.000 a <1/1.000), muy rara vez (<1/10.000), desconocida (no estimable a partir de los datos disponibles). Dentro de

cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1 Resumen de las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con Herceptin en ensayos clínicos

Por órganos y sistemas	Reacción adversa*	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Rinofaringitis	Muy frecuente
	Infección	Muy frecuente
	Gripe	Frecuente
	Faringitis	Frecuente
	Sepsis neutropénica	Frecuente
	Sinusitis	Frecuente
	Rinitis	Frecuente
	Infección de las vías respiratorias superiores	Frecuente
	Infección del tracto urinario	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy frecuente
	Trombocitopenia	Muy frecuente
	Neutropenia febril	Muy frecuente
	Recuento disminuido de leucocitos/leucocitopenia	Muy frecuente
	Neutropenia	Muy frecuente
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	Frecuente
	Shock anafiláctico	Rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Pérdida de peso	Muy frecuente
	Peso aumentado	Muy frecuente
	Hiporexia	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuente
	Depresión	Frecuente
	Ansiedad	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Muy frecuente
	Cefalea	Muy frecuente
	Parestesia	Muy frecuente
	Hipoestesia	Muy frecuente
	Disgeusia	Muy frecuente
	Hipertonía	Frecuente
	Neuropatía periférica	Frecuente
	Somnolencia	Frecuente
Trastornos oculares	Lagrimeo aumentado	Muy frecuente
	Conjuntivitis	Muy frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Fracción de eyección reducida	Muy frecuente
	Insuficiencia cardíaca (congestiva)	Frecuente
	Miocardiopatía	Frecuente
	[+1] Taquiarritmia supraventricular	Frecuente
	[1]Palpitaciones	Frecuente
	Derrame pericárdico	Poco frencuente
Trastornos vasculares	Linfoedema	Muy frecuente
	Sofocos	Frecuente
	[+1] Hipotensión	Frecuente

Por órganos y sistemas	Reacción adversa*	Frecuencia
	Hipertensión	Frecuente
	Vasodilatación	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	+Disnea	Muy frecuente
	Epistaxis	Muy frecuente
	Dolor orofaríngeo	Muy frecuente
	Tos	Muy frecuente
	Rinorrea	Muy frecuente
	Asma	Frecuente
	Alteración pulmonar	Frecuente
	+Derrame pleural	Frecuente
	Neumonía	Frecuente
	Neumonitis	Poco frecuente
	Sibilancias	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente
	Vómitos	Muy frecuente
	Náuseas	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Dispepsia	Muy frecuente
	Estreñimiento	Muy frecuente
	Estomatitis	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares	Daño hepatocelular	Frecuente
	Ictericia	Rara
Trastornos cutáneos y tejidos subcutáneos	Eritema	Muy frecuente
	Erupción cutánea	Muy frecuente
	Alopecia	Muy frecuente
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuente
	Acné	Frecuente
	Dermatitis	Frecuente
	Sequedad cutánea	Frecuente
	Hiperhidrosis	Frecuente
	Exantema maculopapuloso Erupción maculopapular	Frecuente
	Onicopatía	Muy frecuente
	Prurito	Frecuente
	Onicoclasis	Frecuente
	Urticaria	Poco frecuente
Trastornos musculosqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy frecuente
	Mialgia	Muy frecuente
	Artritis	Frecuente
	Dolor de espalda	Frecuente
	Dolor óseo	Frecuente
	Espasmos musculares	Frecuente
	Dolor de cuello	Frecuente
	Dolor en las extremidades	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	Muy frecuente
	Dolor torácico	Muy frecuente
	Escalofríos	Muy frecuente
	Fatiga	Muy frecuente
	Enfermedad de tipo gripal	Muy frecuente

Por órganos y sistemas	Reacción adversa*	Frecuencia
	Reacción relacionada con la perfusión y reacción relacionada con la administración	Muy frecuente
	Dolor	Muy frecuente
	Pirexia	Muy frecuente
	Edema periférico	Muy frecuente
	Inflamación mucosa	Muy frecuente
	Edema	Frecuente
	Dolor en la zona de inyección**	Frecuente
	Malestar general	Frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Toxicidad ungueal	Muy frecuente

* Estas reacciones adversas (RA) se produjeron registradas con una diferencia del 2% como mínimo en comparación con el grupo de control en al menos uno de los principales estudios clínicos aleatorizados.

** Dolor en la zona de inyección como RA se produjo en el grupo de administración s.c. del estudio BO22227. Las RA se han categorizado por órganos y sistemas y se presentan en una tabla única de acuerdo con la incidencia más alta registrada en cualquiera de los estudios clínicos principales.

+ Indica reacciones adversas notificadas en asociación con un desenlace fatal.

1 Indica reacciones adversas notificadas normalmente en asociación con reacciones relacionadas con la perfusión. No constan porcentajes específicos para estas reacciones adversas.

Información adicional sobre reacciones adversas de interés

Reacciones relacionadas con la perfusión (RRI) y reacciones relacionadas con la administración (RRA)/ Hipersensibilidad

Las RRI y las RRA, en todos los estudios clínicos del trastuzumab, tanto como en la formulación i.v como con la s.c. se observaron RRI / reacciones de hipersensibilidad como escalofríos y/o fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRI y las RRA de las reacciones de hipersensibilidad.

La tasa de RRI y de RRA de todos los grados variaba entre los estudios en función de la indicación, de si el trastuzumab se administraba concomitantemente con quimioterapia o en monoterapia y del método de recogida de datos.

En el CMM, la tasa de RRI fue del 49-54% en el grupo del trastuzumab frente al 36-58% en el grupo de comparación (que podía contener otra quimioterapia). La incidencia de reacciones graves (grado 3 o superior) fue del 5-7% en el grupo del trastuzumab frente al 5-6% en el grupo de comparación.

En el CMP, la tasa de RRI y de RRA, fue del 18-54% en el grupo del trastuzumab frente al 6-50% en el grupo de comparación (que podía contener otra quimioterapia). La

incidencia de reacciones graves (grado 3 o superior) fue del 0,5-6% en el grupo del trastuzumab frente al 0,3-5% en el grupo de comparación.

En el tratamiento neoadyuvante del CMP (BO22227), la tasa de RRI y de RRA estaban en consonancia con las anteriores y fueron del 37,2% en el grupo de administración de Herceptin i.v. al 47,8% en el grupo de administración de Herceptin s.c. Las tasas de RRI y de RRA graves (de grado 3) fueron del 2,0% y el 1,7% en los grupos de administración de Herceptin i.v. y Herceptin s.c., respectivamente durante la fase de tratamiento. No hubo ninguna RRI o RRA de grado 4 o 5.

En casos aislados se observaron reacciones anafilactoides.

Disfunción cardíaca

La insuficiencia cardíaca congestiva (grado II-IV según la clasificación de la NYHA) es una frecuente reacción adversa de Herceptin. Se ha asociado a desenlaces mortales. En los pacientes tratados con Herceptin se han observado signos y síntomas de insuficiencia cardíaca como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, ritmo de galope (S_3) o disminución de la fracción de eyección ventricular (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Cáncer de mama metastásico

Según los criterios aplicados para definir la disfunción cardiaca la incidencia en los estudios fundamentales osciló entre el 9% y el 12% en el grupo de Herceptin y placitaxel, frente al 1-4 % en el grupo tratado solamente con paclitaxel. Con Herceptin en monoterapia, la tasa fue del 6-9%. En los pacientes tratados concomitantemente con Herceptin y una antraciclina/ciclofosfamida se registró la tasa más alta de disfunción cardíaca (27%), que fue significativamente superior a la notificada en el grupo de solo antraciclina/ciclosfosfamida (7-10%). En un estudio ulterior con control prospectivo de la función cardíaca, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática fue del 2,2% en los pacientes tratados con Herceptin y docetaxel, frente al 0% en los que recibieron solo docetaxel. La mayoría de los pacientes (79%) que experimentaron disfunción cardíaca en estos estudios mejoraron con el tratamiento estándar de la ICC.

Carcinoma de mama precoz (tratamiento adyuvante)

En los estudios clínicos fundamentales del trastuzumab como tratamiento adyuvante en combinación con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca de grado 3-4 (ICC sintomática) fue similar en los pacientes que recibieron quimioterapia sola y en los tratados con Herceptin de forma secuencial después de un taxano (0,3-0,4%). La tasa más alta se registró en los pacientes que recibieron concomitantemente Herceptin y un taxano (2,0%). Al cabo de 3 años, la tasa de episodios cardíacos en los pacientes tratados con AC→P (doxorubicina + ciclofosfamida seguido de paclitaxel) + H (trastuzumab) se estimó en un 3,2% frente al 0,8% en los que recibieron AC→P. Después de 5 años no se observó ningún aumento de la incidencia acumulativa de episodios cardíacos.

A los 5,5 años, la tasa de episodios cardíacos sintomáticos o FEVI era, respectivamente, del 1,0%, el 2,3% y 1,1% en los grupos de AC→D (doxorubicina + ciclofosfamida seguido de docetaxel), AC→DH (doxorubicina + ciclofosfamida seguido de docetaxel +

trastuzumab) y DCarbH (docetaxel, carboplatino y trastuzumab). La tasa de ICC sintomática (grado 3-4 según los criterios terminológicos comunes para eventos adversos del National Cancer Institute [NCI-CTCAE]) a los 5 años era del 0,6%, el 1,9% y el 0,4% en los grupos de AC→D, AC→DH y DCarbH, respectivamente. En conjunto, el riesgo de sufrir episodios cardíacos sintomáticos fue bajo y similar en los grupos de AC→D y DCarbH. En comparación con los grupos de AC→D y DCarbH, el riesgo de episodios cardíacos sintomáticos fue mayor en el grupo de AC→DH, como se deducía del aumento continuo de la tasa acumulativa de episodios cardíacos sintomáticos o FEVI hasta el 2,3% frente al 1%, aproximadamente, en los dos grupos de comparación (AC→D y DCarbH).

Cuando Herceptin se administró tras la finalización de la quimioterapia adyuvante, se observó insuficiencia cardíaca de clase III-IV de la NYHA en el 0,6% de los pacientes del grupo de un año. Tras una mediana de seguimiento de 3,6 años, la incidencia de ICC y disfunción ventricular izquierda grave después de 1 año de tratamiento con Herceptin se mantuvo baja en un 0,8% y un 9,8%, respectivamente.

En el estudio BO16348, después de una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC grave (clase III-IV de la NYHA) en el grupo de tratamiento con Herceptin durante 1 año fue del 0, 8%, y la tasa de disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática fue del 4,6%.

La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de al menos dos valores consecutivos de FEVI ≥50% después del evento) fue evidente en el 71,4% de las pacientes tratadas con Herceptin. Se demostró la reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática en el 79,5% de las pacientes. Aproximadamente el 17% de los eventos relacionados con la disfunción cardíaca tuvieron lugar tras concluir el tratamiento con Herceptin.

En el análisis conjunto de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831, con una mediana de seguimiento de 8,1 años en el grupo de AC→PH (doxorubicina más ciclofosfamida, seguidas de paclitaxel más trastuzumab), la incidencia por paciente de disfunción cardíaca de reciente diagnóstico —determinada mediante la FEVI— no cambió en comparación con el análisis realizado tras una mediana de seguimiento de 2,0 años en el grupo de AC→PH: el 18,5% de los pacientes del grupo de AC→PH con una disminución de la FEVI ≥10% hasta un valor <50%. Se notificó la reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda en el 64,5% de los pacientes que sufrieron una insuficiencia cardíaca congestiva sintomática en el grupo de AC→PH, estando asintomáticos en el último seguimiento, y en el 90,3% de los que presentaron una recuperación completa o parcial de la FEVI.

Carcinoma de mama precoz (tratamiento neoadyuvante)

En el ensayo fundamental MO16432, Herceptin se administró concomitantemente con quimioterapia neoadyuvante que comprendía tres ciclos de Doxorrubicina (dosis acumulativas de 180 mg/m^2). La incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue de hasta un 1,7% en el grupo de Herceptin.

En el estudio fundamental BO22227, Herceptin se administró concomitantemente con quimioterapia neoadyuvante que incluía 4 ciclos de epirubicina (dosis acumulada de 300

mg/m2); al cabo de más de 70 meses (mediana de seguimiento) la incidencia de insuficiencia cardiaca o insuficiencia cardíaca congestiva fue del 0% en el grupo de Herceptin IV y del 0,7% en el grupo de Herceptin SC. En pacientes de menor peso (<59 kg, el cuartil de peso inferior), la dosis fija usada en el grupo de Herceptin s.c. no se asoció a un aumento del riesgo de sufrir eventos cardíacos o una caída significativa de la FEVI.

Carcinoma gástrico avanzado

En el estudio BO18255, en el screening, la mediana de FEVI en el cribado fue del 64% (extremos: 48% y 90%) en el grupo de fluoropirimidina /cisplatino (FP), y del 65% (extremos: 50% y 86%) en el grupo de Herceptin i.v y fluoropirimidina /cisplatino (H + FP).

En la mayoría de los casos, la disminución de la FEVI observada en el estudio BO18255 fue asintomática, con la excepción de que en un paciente del grupo de Herceptin su descenso de la FEVI coincidió con insuficiencia cardiaca.

Tabla 2: Resumen de los cambios de la FEVI desde el cribado (Estudio BO18255)

Descenso de la FEVI: Valor poscribado más bajo	**Fluoropirimidina/Cisplatino (N = 290) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)**	**Trastuzumab/Fluoropirimidina/ Cisplatino (N = 294) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)**
*Descenso de la FEVI ≥ 10%a un valor <50%	1.1%	4.6%
Valor absoluto <50%	1.1%	5.9%
*Descenso de la FEVI ≥ 10% a un valor ≥ 50%	11.8%	16.5%

*Incluidos únicamente los pacientes en los que el método de evaluación en esa visita era igual al de la evaluación inicial (FP, n = 187; H +FP, n = 237)

Tabla 3: Acontecimientos adversos cardiacos (Estudio BO18255)

	Fluoropirimidina/Cisplatino (N = 290) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)	**Trastuzumab/Fluoropirimidina/ Cisplatino (N = 294) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)**
Total de Episodios cardiacos	6%	6%
≥ a Grado 3 según los criterios NCI CTCEA versión 3.0	*3%	**1%

* 9 pacientes experimentaron 9 episodios
** 4 pacientes experimentaron 5 episodios

En conjunto, no hubo diferencias significativas de cardiotoxicidad entre el grupo de tratamiento y el grupo comparativo.

Toxicidad hematológica

Carcinoma de mama

Toxicidad hematológica es infrecuente tras la administración de Herceptin i.v en monoterapia a pacientes con enfermedad metastásica. Se han descrito leucocitopenia, trombocitopenia y anemia de grado 3 de la OMS en < 1% de los pacientes. No se observó toxicidad de grado IV según la OMS. La toxicidad hematológica de grado 3-4 según la OMS aumentó en los pacientes tratados con la combinación de Herceptin y paclitaxel en comparaci6n con los que recibieron paclitaxel solo (34% frente al 21 %). También creció la toxicidad hematológica en los pacientes tratados con Herceptin y docetaxel en comparación con los que recibieron docetaxel solo (neutropenia de grado 3-4: 32% frente al 22% según los criterios NCI-CTC). La incidencia de neutropenia febril/sepsis neutropénica también se elevó en los pacientes tratados con Herceptin y docetaxel (23% frente al 17% en los que recibieron docetaxel solo).

Según los criterios NCI-CTC, 0,4% de pacientes tratadas con Herceptin en el estudio BO16348 experimentaron un cambio de 3 o 4 grados del valor basal, frente al 0,6% en el grupo de observación.

Carcinoma gástrico avanzado
A continuación, se muestran los AA más frecuentes de grado 3 o superior con una incidencia de al menos un 1% por tratamiento ensayado en la categoría de trastornos de la sangre y del sistema linfático (clasificaci6n por órganos y sistemas, SOC):

Tabla 4: AA reportados frecuentemente de grado ≥3 en sangre y desórdenes del sistema linfático (Clasificación SOC)

	Fluoropirimidina/Cisplatino (N = 290) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)	**Trastuzumab/Fluoropirimidina/ Cisplatino (N = 294) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)**
Neutropenia	30%	27%
Anemia	10%	12%
Neutropenia febril	3%	5%
Trombocitopenia	3%	5%

EI porcentaje total de pacientes con AA de grado 3 o superior según los criterios NCI-CTCAE v3.0 perteneciente a esta categoría fue del 38% en el grupo de FC y el 40% en el grupo de FC+H.
En conjunto, no hubo diferencias significativas de hematotoxicidad entre el grupo de tratamiento y el grupo comparativo.

Toxicidad hepática y renal

Carcinoma de mama

Se ha observado toxicidad hepática de grado 3-4 según la OMS en el 12% de los pacientes tras la administración de Herceptin i.v en monoterapia contra la enfermedad

metastásica. Esta toxicidad se ha asociado con progresión de la enfermedad en el hígado en el 60% de estos pacientes.

Se observó toxicidad hepática de grado 3 - 4 según la OMS con menor frecuencia entre los pacientes tratados con Herceptin i.v y paclitaxel que entre las pacientes tratadas con paclitaxel solo (7% y 15%, respectivamente). No se observó toxicidad renal de grado 3 - 4 según la OMS.

Carcinoma gástrico avanzado

En el estudio BO18255 no se registraron diferencias significativas de toxicidad hepática y renal entre los dos grupos de tratamiento.
La toxicidad renal de grado 3 o superior según los criterios NCI-CTCAE no fue significativamente mayor en los pacientes tratados con Herceptin i.v que en los del grupo de FC (3% y 2%, respectivamente).
Acontecimientos adversos de grado 3 o superior según los criterios NCI-CTCAE (v. 3.0) en la categoría trastornos hepatobiliares de la clasificación SOC: hiperbilirrubinemia fue el único AA notificado y no fue significativamente mayor en los pacientes tratados con Herceptin i.v que en los del grupo de FC (1% y < 1%, respectivamente).

Diarrea

Carcinoma de mama

El 27% de los pacientes tratados con Herceptin i.v en monoterapia contra la enfermedad metastásica experimentaron diarrea. También se ha observado un aumento de la incidencia de diarrea, sobre todo leve o moderada, en los pacientes tratados con Herceptin y paclitaxel, en comparación con los que recibieron paclitaxel en monoterapia.

En el estudio BO16348, el 8% de los pacientes tratados con Herceptin experimentaron diarrea durante el primer año de tratamiento.

Carcinoma gástrico avanzado

En el estudio BO18255 sufrieron diarrea de cualquier grado 109 pacientes (37%) del grupo de Herceptin frente a 80 (28%) del grupo comparativo. Según los criterios NCI-CTCAE v. 3.0, el porcentaje de pacientes con diarrea de grado 3 o superior fue del 4% en el grupo de FC frente al 9% en el grupo de FC+H.

Infección

En los pacientes tratados con Herceptin se ha observado un incremento de la incidencia de infecciones, principalmente leves y de poca importancia clínica de las vías respiratorias altas o infecciones por catéter.

Cambio del tratamiento con Herceptin i.v. a Herceptin s.c. y viceversa

En el estudio MO22982 se investigó el cambio de Herceptin i.v. por Herceptin s.c., y viceversa, en pacientes con CMP HER2-positivo, con el objetivo principal de evaluar la preferencia de los pacientes por la perfusión de Herceptin i.v. o la inyección de Herceptin s.c. En este ensayo, se investigaron dos cohortes (en una se utilizó Herceptin s.c. en vial y

en la otra Herceptin s.c. en ISU) usando un diseño cruzado de dos grupos; se asignó aleatoriamente a los pacientes a una de estas dos secuencias diferentes de tratamiento con Herceptin cada 3 semanas: Herceptin i.v. (ciclos 1-4) →Herceptin s.c. (ciclos 5-8), o Herceptin s.c. (ciclos 1-4) → Herceptin i.v. (ciclos 5-8). El 20,3% de los pacientes no habían recibido previamente Herceptin i.v. y el 79,7% habían estado expuestos anteriormente a Herceptin i.v como parte del tratamiento adyuvante en curso del CMP HER2-positivo. En general, los pacientes toleraron bien los cambios de Herceptin i.v por Herceptin s.c. y viceversa. Las tasas de eventos adversos graves, eventos adversos de grado 3 y suspensiones del tratamiento debido a eventos adversos antes del cambio de tratamiento (ciclos 1-4) fueron bajas (<5%) y similares a las tasas posteriores al cambio del tratamiento (ciclos 5-8). No se notificó ningún evento adverso de grado 4 o 5.

Seguridad y tolerabilidad de Herceptin s.c. en pacientes con CMP

En el estudio MO28048, se investigaron la seguridad y la tolerabilidad de Herceptin s.c. como tratamiento adyuvante en pacientes con CMP HER2-positivo que fueron incluidos en una cohorte de tratamiento con Herceptin s.c. en viales (n = 1.868 pacientes, incluidos 20 pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante) o en una cohorte de tratamiento con Herceptin s.c. en IUSU (n = 710 pacientes, incluidos 21 pacientes que recibieron terapia neoadyuvante). En el análisis principal, la mediana de seguimiento de los pacientes incluidos fue de hasta 23,7 meses. No se observaron nuevos problemas de seguridad y los resultados estaban en consonancia con el conocido perfil de seguridad de Herceptin i.v. y Herceptin s.c. Además, el tratamiento de pacientes con menor peso corporal con una dosis fija de Herceptin s.c. en el tratamiento adyuvante del CMP no se asoció a un riesgo mayor en cuanto a la seguridad, los eventos adversos y los eventos adversos graves, en comparación con los pacientes con peso corporal mayor. Los resultados finales del estudio BO22227 tras una mediana de seguimiento superior a 70 meses (v. 3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia) fueron coherentes también con el perfil de seguridad conocido de Herceptin i.v. y Herceptin s.c., y no se observaron nuevos problemas de toxicidad.

2.6.2 Experiencia tras la comercialización

Desde la comercialización, se han identificado las siguientes reacciones adversas con Herceptin (tabla 5).

Tabla 5 Reacciones adversas notificadas tras la comercialización

Órgano, aparato o sistema	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Hipoprotrombinemia Trombocitopenia autoinmunitaria
Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafilactoide
	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos oculares	Madarosis
Trastornos cardíacos	Shock cardiogénico
	Taquicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncospasmo
	Saturación de oxígeno disminuida

Órgano, aparato o sistema	Reacción adversa
	Insuficiencia respiratoria
	Enfermedad pulmonar intersticial
	Infiltración pulmonar
	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
	Dificultad respiratoria
	Fibrosis pulmonar
	Hipoxia
	Edema laríngeo
Aparato urinario	Glomerulonefropatía
	Insuficiencia renal
Trastornos del embarazo, el puerperio y perinatales	Hipoplasia pulmonar
	Hipoplasia renal
	Oligohidramnios

2.6.3 Eventos adversos

La tabla 6 muestra eventos adversos notificados históricamente en pacientes tratados con Herceptin. Dado que no se ha hallado ninguna prueba de una relación causal entre Herceptin y estos eventos, a efectos de notificación reglamentaria no se los considera eventos que deban esperarse.

Tabla 6 Eventos adversos

Por órganos y sistemas	Acontecimiento adverso
Infecciones e infestaciones	Meningitis
	Bronquitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucemia
Trastornos del sistema nervioso	Alteración cerebrovascular
	Letargia
	Coma
Trastornos auditivos y laberínticos	Vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Hipo
	Disnea de esfuerzo
Trastornos del tubo digestivo	Gastritis
	Pancreatitis
Trastornos musculoesqueleticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculosquelético
Trastornos renales y urinarios	Disuria
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	Dolor de mama
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Malestar torácico

2.7 Sobredosis

Herceptin i.v.:

No hay experiencia con sobredosis en estudios clínicos en el ser humano. No se han estudiado dosis únicas superiores a 10 mg/kg.

Herceptin s.c.:

Se han administrado dosis únicas de hasta 960 mg sin que se haya notificado ningún efecto adverso.

2.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han llevado a cabo estudios formales de interacción farmacológica con Herceptin en el ser humano. En los estudios clínicos no se observaron interacciones clínicamente significativas entre Herceptin y la medicación concomitante (v. 3.2 Propiedades farmacocinéticas).

En estudios en los que se administró Herceptin en combinación con docetaxel, carboplatino o anastrozol, la farmacocinética de estos fármacos no se vio alterada, y tampoco la farmacocinética de Transtuzumab. La concentración de paclitaxel y doxorrubicina (así como la de sus metabolitos principales, 6-α hidroxi-paclitaxel [POH] y doxorubicinol [DOL]), no se alteraron en presencia de trastuzumab.

Sin embargo, el trastuzumab podría aumentar la exposición total de un metabolito de la doxorrubicina (7-deoxi-13 dihidro-doxorrubicinona, D7D). La bioactividad del D7D y el impacto clínico del aumento de este metabolito no está claro. No se observaron cambios en las concentraciones de trastuzumab en presencia de paclitaxel y doxorubicina.

Los resultados de este pequeño subestudio de interacciones farmacológicas en el que se evaluó la farmacocinética (FC) de la capacitabina y el cisplatino usados con o sin trastuzumab indicaron que la exposición a los metabolitos bioactivos de capecitabina (por ej. 5-FU) no se vio afectada por la administración concomitante de cisplatino o cisplatino más trastuzumab. Sin embargo, la capecitabina por sí misma mostró concentraciones más altas y un mayor tiempo de semivida cuando se combinaba con trastuzumab. Los datos también sugirieron que la farmacocinética del cisplatino no fue afectada por el uso concomitante de capecitabina o capecitabina más trastuzumab.

3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS

3.1 Propiedades farmacodinámicas

3.1.1 Mecanismo de acción

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, de acción selectiva sobre el dominio extracelular del receptor 2 del factor del crecimiento epidérmico humano (HER2). Este anticuerpo es un isotipo de la IgG_1 que contiene regiones marco humanas con las regiones determinantes de complementariedad de un anticuerpo murino anti-p185 HER2 que se une a HER2 humano.

El protooncogén HER2 o c-erbB2 codifica una sola proteína transmembranaria de tipo receptor, de 185kDa y estructuralmente relacionada con el receptor del factor de crecimiento epidérmico. En el 15-20% de los casos de carcinoma de mama primario. La tasa global de positividad respecto a HER2 en el cáncer gástrico avanzado, tal como se observó durante la preselección del estudio BO18255, es del 15% en los tumores IHQ3+ y IHQ2+/FISH+ o del 22,1% cuando se aplicó la definición más amplia de IHQ3+ o FISH+. La amplificación del gen HER2 conlleva una mayor expresión de la proteína HER2 en la superficie de estas células tumorales, lo cual se traduce en receptores HER2 constitutivamente activados.

Los estudios muestran que los pacientes con carcinoma de mama cuyos tumores presentan una amplificación o sobreexpresión de HER2 tienen una supervivencia sin enfermedad (SSE) más corta que la de aquellos con tumores sin amplificación o sobreexpresión de HER2.

Tanto en los ensayos *in vitro* como en animales, se ha demostrado que el trastuzumab inhibe la proliferación de las células tumorales humanas que sobreexpresan HER2. También se ha demostrado *in vitro* que la citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células (ADCC) del trastuzumab tiene lugar preferentemente en las células cancerosas que sobreexpresan HER2 antes que en las que no sobreexpresan HER2.

3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia

Carcinoma de mama metastásico

En los ensayos clínicos, Herceptin se ha utilizado en monoterapia en pacientes con carcinoma de mama metastásico con sobreexpresión de HER2 que habían recaído tras uno o más regímenes de quimioterapia contra su enfermedad metastásica.

Herceptin también se ha administrado en estudios clínicos en combinación con paclitaxel o una antraciclina (doxorubicina o epirubicina) y ciclofosfamida como tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de mama metastásico con sobreexpresión de HER2.

Pacientes que habían recibido previamente quimioterapia con antraciclinas fueron tratados con paclitaxel (175 mg/m^2 en perfusión de 3 horas) con o sin Herceptin. Se les administró Herceptin hasta la progresión de la enfermedad.
Con Herceptin en monoterapia como tratamiento de segunda o tercera línea de mujeres con carcinoma de mama metastásico y sobreexpresión de HER2 se ha obtenido una tasa global de respuesta tumoral global del 15% y una mediana de supervivencia de 13 meses.

La combinación de Herceptin y paclitaxel como tratamiento de primera línea de mujeres con carcinoma de mama metastásico e sobreexpresión de HER2 prolonga significativamente la mediana de tiempo hasta la progresión en comparación con paclitaxel solo. La mediana del tiempo hasta la progresión de la enfermedad aumenta 3,9 meses (6,9 frente a 3,0 meses) en los pacientes tratados con Herceptin y paclitaxel. La respuesta tumoral y la tasa de supervivencia al cabo de un año también aumentan con Herceptin en combinación con paclitaxel en comparación con paclitaxel solo.

En un ensayo clínico controlado y aleatorizado se ha estudiado también Herceptin en combinación con docetaxel como tratamiento de primera línea de mujeres con carcinoma de mama metastásico. La combinación de con Herceptin y docetaxel elevó significativamente la tasa de respuesta (61% frente al 34%) y prolongó la mediana de la duración hasta la progresión de la enfermedad (en 5,6 meses) en comparación con los pacientes tratados con docetaxel solo. En comparación con docetaxel solo, la mediana de supervivencia también aumentó significativamente con esta biterapia (31,2 frente a 22,7 meses).

Biterapia con Herceptin y anastrozol

Se ha estudiado la combinación de Herceptin y anastrozol como tratamiento de primera línea del carcinoma de mama metastásico en pacientes que sobreexpresaban HER2 y con positividad de receptores hormonales (es decir, receptores de estrógenos [RE] y/o receptores de progesterona [RP]). La supervivencia sin progresión fue el doble de larga en el grupo de Herceptin + anastrozol que en el de anastrozol solo (4,8 meses frente a 2,4). Con la biterapia también se observó una mejora de los parámetros: respuesta global (16,5% frente al 6,7%), tasa de beneficio clínico (42,7% frente al 27,9%) y tiempo hasta la progresión (4,8 meses frente a 2,4). En el tiempo hasta la respuesta y la duración de la respuesta no se observaron diferencias entre los grupos. La mediana de supervivencia global se alargó 4,6 meses en los pacientes que recibieron la biterapia. Aunque la diferencia no era estadísticamente significativa; más de la mitad de los pacientes del grupo de anastrozol en monoterapia recibieron el régimen con Herceptin tras la progresión de la enfermedad. El 52% de los pacientes tratados con Herceptin + anastrozol sobrevivieron al menos 2 años frente al 45% de los que recibieron anastrozol solo.

Carcinoma de mama precoz

En el uso del tratamiento adyuvante, Herceptin se ha estudiado en 4 ensayos clínicos de fase III, aleatorizados y multricéntricos a gran escala:

- El estudio BO16348 se diseñó para comparar uno y dos años de administración de Herceptin cada tres semanas con solo observación en pacientes que sufrían carcinoma de mama precoz HER2-positivo tras cirugía, quimioterapia convencional y radioterapia (si procedía). Además, se realizó una comparación de un tratamiento con Herceptin de dos años frente a un tratamiento con Herceptin de un año. A los pacientes del grupo de Herceptin se les administró una dosis inicial de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg cada 3 semanas ya sea por uno o dos años.

- Los estudios NSAPB-B31 y NCCTG N9831, con análisis conjunto, tenían como objetivo evaluar la utilidad clínica de combinar Herceptin i.v con paclitaxel tras la quimioterapia AC. Además, en el estudio NCCTG N9831 se evaluaba también la adición secuencial de Herceptin a la quimioterapia AC-paclitaxel en pacientes con carcinoma de mama precoz HER-2 positiva tras cirugía.

- El estudio BCTRG 006 estaba diseñado para evaluar la biterapia con Herceptin i.v y docetaxel tras la quimioterapia AC, bien en combinación con docetaxel y carboplatino en pacientes con carcinoma de mama precoz HER2-positivo tras la cirugía.

El carcinoma de mama precoz en el estudio BO16348, estaba limitado al adenocarcinoma primario invasivo y operable de mama, con ganglios axilares positivos o negativos de al menos 1 cm de diámetro.

Los resultados relativos a la eficacia en el estudio BO16348 se resumen en la tabla siguiente:

Tabla 7: Resultados relativos a la eficacia (estudio BO16348): de 12 meses* hasta 8 años de seguimiento promedio.**

	Seguimiento promedio 12 meses		Seguimiento promedio 8 años	
Variable	Observación N=1693	Herceptin 1 año N = 1693	Observación N= 1697***	Herceptin 1 año N = 1702***
Supervivencia sin enfermedad				
-Núm. de pac. con eventos.	219 (12.9%)	127 (7.5%)	570 (33.6%)	471 (27.7%)
-Núm. de pac. sin eventos	1474 (87.1%)	1566 (92.5%)	1127 (66.4%)	1231 (72.3%)
-P-evaluados frente a los observados	< 0.0001		< 0.0001	
-Razón de riesgo frente a los observados	0.54		0.76	
Supervivencia sin recidiva				
-Núm. de pac. con eventos	208 (12.3%)	113 (6.7%)	506 (29.8%)	399 (23.4%)
-Núm. de pac. sin eventos	1485 (87.7%)	1580 (93.3%)	1191 (70.2%)	1303 (76.6%)
-P-evaluados frente a los observados	< 0.000		< 0.0001	
-Razón de riesgo frente a los observados	0.51		0.73	
Supervivencia sin enfermedad				
-Núm. de pac. con eventos	184 (10.9%)	99 (5.8%)	488 (28.8%)	399 (23.4%)
-Núm. de pac. sin eventos	1508 (89.1%)	1594 (94.6%)	1209 (71.2%)	1303 (76.6%)
-P-evaluados frente a los observados	< 0.0001		< 0.0001	
-Razón de riesgo frente a los observados	0.50		0.76	
Supervivencia global (muerte)				
-Núm. de pac. con eventos	40 (2.4%)	31 (1.8%)	350 (20.6%)	278 (16.3%)
-Núm. de pac. sin eventos	1653 (97.6%)	1662 (98.2%)	1347 (79.4%)	1424 (83.7%)
-P-evaluados frente a los observados	0.24		0.0005	
-Razón de riesgo frente a los observados	0.75		0.76	

*Se reunió el límite estadístico predefinido de la variable principal de DFS de 1 año vs observación.
**Análisis final (incluyendo cruce del 52% de los pacientes del grupo de observación a Herceptin)
***Existe una discrepancia en el tamaño total de la muestra debido a un pequeño número de pacientes que fueron asignados al azar después de la fecha de corte para los 12 meses de mediana análisis de seguimiento

Los resultados del análisis intermedio de eficacia cruzaron el límite estadístico pre-determinado del protocolo para la comparación del tratamiento de un año con Herceptin frente al grupo de observación. Tras una mediana de seguimiento de 12 meses, la hazard

ratio (HR) para la supervivencia sin enfermedad (SSE) fue 0.54 (95% CI: 0.44, 0.67) la cual se traduce en un beneficio absoluto en cuanto a la tasa de supervivencia sin enfermedad a los 2 años de 7.6 puntos porcentuales (85.8% frente a 78.2%) a favor del grupo con Herceptin.

Se realizó un análisis final tras un seguimiento de 8 años (mediana), en el que se puso de manifiesto que 1 año de tratamiento con Herceptin se asociaba a una reducción del riesgo del 24% en comparación con solamente observación (HR: 0,76; IC 95%: 0,67-0,86). En términos de tasa de SSE a los 8 años, esto significa un beneficio absoluto de un 6,4% a favor del tratamiento con Herceptin durante 1 año.

En este análisis final, la ampliación del tratamiento con Herceptin a 2 años no reveló ningún beneficio adicional respecto al tratamiento durante 1 año (SSE: HR en la población por intención de tratar [ITT] durante 2 años frente a 1 año: 0,99 [IC 95%: 0,87-1,13), *p* = 0,90 y HR de la SG = 0,98 (IC 95%: 0,83-1,15); *p* = 0,78]. La tasa de disfunción cardíaca asintomática se elevó en el grupo de tratamiento durante 2 años (8,1% frente al 4,6% en el grupo de tratamiento de 1 año). En el grupo de tratamiento durante 2 años hubo más pacientes con al menos una reacción adversa de grado 3 o 4 (20,4%) que en el grupo de tratamiento durante 1 año (16,3%).

En el análisis conjunto de los estudios NSAPB B-31 y NCCTG N9831, el CMP se limitó a mujeres con cáncer de mama operable de alto riesgo, definido como HER2-positivo con ganglios axilares positivos o HER2-positivo con ganglios axilares negativos y características de alto riesgo (tamaño tumoral >1 cm y RE-negativo o tamaño tumoral >2 cm, independientemente del estado hormonal). Herceptin se administró en combinación con placitaxel seguido de quimioterapia AC. El paclitaxel se administró del modo siguiente:

- 80 mg/m^2 en perfusión i.v. continua cada semana, durante 12 semanas, o bien
- 175 mg/m^2 en perfusión i.v. continua cada 3 semanas, durante 4 ciclos (día 1 de cada ciclo).

Tabla 8: Resumen de los resultados relativos a la eficacia del análisis conjunto de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831 en el momento del análisis definitivo de la SSE*

Variable	AC→P (n = 1.679)	AC→PH (n = 1.672)	Valor de p frente a AC→P	*Hazard ratio* frente a AC→P (IC del 95%)
Supervivencia sin enfermedad - Núm. de pac. con eventos (%)	261 (15.5)	133 (8,0)	< 0,0001	0,48 (0,39-0,59)
Recidiva a distancia - Núm. de pac. con eventos (%)	193 (11.5)	96 (5,7)	< 0,0001	0,47 (0,37-0,60)
Muerte (evento de SG): - Núm. de pac. con eventos (%)	92 (5.5)	62 (3,7)	0,014**	0,67 (0,48-0,92)

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

* Al alcanzar la mediana de la duración del seguimiento, de 1,8 años en los pacientes del grupo de AC→P y 2,0 años en el grupo de AC→PH.
** El valor *p* de la SG no superó el límite estadístico preespecificado para la comparación de AC→PH con AC→P.
Fuente: Tabla 15 Informe de estudio clínico: Análisis conjunto de B-31 y N9831, 04 de febrero de 2006, Genentech, Inc.

En la SSE, variable principal de valoración, la adición de Herceptin a paclitaxel se tradujo en un descenso del riesgo de enfermedad recurrente del 52%. La *Hazard ratio* muestra un beneficio absoluto en cuanto a supervivencia sin enfermedad a los 3 años de 11,8 puntos porcentuales (87,2% frente al 75,4%) a favor del grupo de AC→ PH (Herceptin).

El análisis final preplaneado de la SG a partir del análisis conjunto de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831 se llevó a cabo cuando se hubieron registrado 707 fallecimientos (mediana del seguimiento de 8,3 años en el grupo de AC→P H). El tratamiento con AC→P H se tradujo en un aumento estadísticamente significativo de la SG en comparación con AC→P (HR estratificada = 0,64; IC 95%: 0,55-0,74; valor *p* de la prueba de rangos logarítmicos <0,0001). Al cabo de 8 años, se calculó que la tasa de supervivencia era del 86,9% en el grupo de AC→P H y del 79,4% en el grupo de AC→P, es decir, un beneficio absoluto del 7,4% (IC 95%: 4,9%-10,0%).

Los resultados finales relativos a la SG del análisis conjunto de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831 se resumen en la siguiente tabla.

Table 9: Análisis final de la supervivencia global a partir del análisis conjunto de los ensayos NSABP B-31 y NCCTG N9831:

Parámetro	AC→P (*N* = 2.032)	AC→PH (*N* = 2.031)	Valor *p* en comparación con AC→P	*Hazard ratio* en comparación con AC→P (IC 95%)
Muerte (acontecimiento de SG): N.º de pacientes con el acontecimiento (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	<0,0001	0,64 (0,55-0,74)

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

En el estudio BCIRG 006, el CMP HER2-positivo se limitó a pacientes con ganglios axilares positivos o con ganglios axilares negativos de alto riesgo definidos como afectación ganglionar negativa (pN0) y al menos 1 de los factores siguientes: tamaño tumoral >2 cm, sin receptores de estrógenos o receptores de progesterona, grado histológico y/o nuclear 2-3 o edad <35 años. Herceptin se administró en combinación, bien con docetaxel seguido de quimioterapia AC (AC-DH), bien con docetaxel y carboplatino (DCarbH).

El docetaxel se administró del modo siguiente:

- 100 mg/m^2 en perfusión i.v. de 1 hora cada 3 semanas, durante 4 ciclos (día 2 del primer ciclo y día 1 de cada ciclo siguiente), o bien
- 75 mg/m^2 en perfusión i.v. de 1 hora cada 3 semanas, durante 6 ciclos (día 2 del primer ciclo y día 1 de cada ciclo siguiente).

A la administración de docetaxel siguió la de carboplatino (para un ABC diana de 6 mg/ml/min) en perfusión i.v. de 30-60 min cada 3 semanas, durante un total de 6 ciclos.

Los resultados relativos a la eficacia en el estudio BCIRG 006 se resumen en las tablas siguientes:

Tabla 10: Cuadro general de los análisis de la eficacia de AC→D frente a AC→DH (estudio BCIRG 006)

Variable	AC→D (n = 1.073)	AC→DH (n = 1.074)	Valor de p frente a AC→D (rangos logarítm.)	*Hazard ratio* frente a AC→D (IC del 95%)
Supervivencia sin enfermedad Núm. de pac. con eventos	195	134	<0,0001	0,61 (0,49-0,77)
Recidiva a distancia Núm. de pac. con eventos	144	95	<0,0001	0,59 (0,46-0,77)
Superv. global (muerte) Núm. de pac. con eventos	80	49	0,0024	0,58 (0,40-0,83)

AC→D = doxorubicina + ciclofosfamida seguido de docetaxel; AC→DH = doxorubicina + ciclofosfamida seguido de docetaxel + trastuzumab; IC = intervalo de confianza

Tabla 11: Cuadro general de los análisis de la eficacia de AC→D frente a DCarbH (estudio BCIRG 006)

Variable	AC→D (n = 1.073)	DCarbH (n = 1.075)	Valor de p frente a AC→D (rango logarítm.)	*Hazard ratio* frente a AC→D (IC del 95%)
Supervivencia sin enfermedad Núm. de pac. con eventos	195	145	0,0003	0,67 (0,54-0,83)
Recidiva a distancia Núm. de pac. con eventos	144	103	0,0008	0,65 (0,50-0,84)
Superv. global (muerte) Núm. de pac. con eventos	80	56	0,0182	0,66 (0,47-0,93)

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

En la supervivencia sin enfermedad, variable principal de valoración, del estudio BCIRG006, la *hazard ratio*, muestra un beneficio absoluto a los 3 años de 5,8 puntos porcentuales (86,7 % frente a 80,9 %) a favor del grupo de AC→PH (Herceptin) y de 4,6 puntos porcentuales (85,5 % frente a 80,9 %) a favor del grupo de DCarbH (Herceptin) en comparación con AC→D.

En la supervivencia global, variable secundaria de valoración, la administraci6n AC→DH redujo el riesgo de muerte en un 42% en comparación con AC→D (*hazard ratio*: 0,58 [IC del 95%: 0,40-0,83] p = 0,0024, prueba de rangos logarítmicos) El riesgo de muerte disminuyó en un 34% en los pacientes tratados con DCarbH en comparación con los que recibieron AC→D (*hazard ratio*: 0,66 [IC del 95%: 0,47-0,93], p = 0,0182). En el segundo análisis intermedio del estudio BCIRG 006 habían fallecido 185 pacientes aleatorizados: 80 (7,5%) del grupo AC→D, 49 (4,6%) del grupo AC →DH y 56 (5,2%) del grupo DCarbH. La mediana de duración de seguimiento fue de 2,9 años en el grupo AC→D y de 3,0 años en los grupos AC→DH y DCarbH.

En el tratamiento neoadyuvante-adyuvante, Herceptin se ha estudiado en dos ensayos clínicos de fase III.

- En el estudio MO16432 se evaluó un total de 10 ciclos de quimioterapia neoadyuvante (una antraciclina y un taxano [AP+H seguido de P+H, seguido de CMF+H] concomitantemente con Herceptin neoadyuvante-adyuvante o quimioterapia neoadyuvante sola seguida de Herceptin adyuvante durante un total de 1 año de tratamiento) en pacientes con cáncer de mama HER2-positivo localmente avanzado (estadio III) o inflamatorio de reciente diagnóstico.

- El estudio BO22227 se diseñó para demostrar la ausencia de inferioridad del tratamiento con Herceptin s.c. en comparación con Herceptin i.v. basándose en la Cvalle del trastuzumab antes de administrar la dosis del ciclo 8 (variable principal de valoración farmacocinética) y la tasa de RCap en la cirugía definitiva (variable principal de valoración de la eficacia). Pacientes con cáncer de mama HER2-positivo operable o localmente avanzado, incluido el cáncer de mama inflamatorio, recibieron ocho ciclos de Herceptin i.v. o s.c. concomitantemente con quimioterapia (docetaxel seguido de FEC), seguido de cirugía y continuando con Herceptin s.c. o Herceptin i.v. según la aleatorización original durante otros 10 ciclos, hasta un total de un año de tratamiento.

En la tabla siguiente se resumen los resultados relativos a la eficacia del estudio MO16432. La mediana de seguimiento en el grupo de Herceptin fue de 3,8 años.

Tabla 12: Cuadro general de los análisis de la eficacia (estudio MO16432)

Variable	Quimiot. + Herceptin (n = 115)	Quimiot. sola (n = 116)	
Supervivencia sin eventos			*Hazard ratio* (IC del 95%)

Núm. de pacientes con eventos	46	59	0,65 (0,44-0,96) p = 0,0275
Respuesta patológica completa total* (IC del 95%)	40% (31,0-49,6)	20.7% (13,7- 29,2)	p = 0,0014

* Definida como ausencia de cáncer invasivo (cualquier forma) en los ganglios linfáticos tanto mamarios como axilares.

En la supervivencia sin eventos adversos (SSEA), variable principal de valoración, la adición de Herceptin a la quimioterapia neoadyuvante seguida de Herceptin adyuvante durante un total de 52 semanas se tradujo en un descenso del riesgo de enfermedad recurrente/progresión del 35%. La *hazard ratio* muestra un beneficio absoluto en cuanto a SSEA a los 3 años de 13 puntos porcentuales (65% frente al 52%) a favor del grupo de Herceptin.

En el estudio BO22227, el análisis de la respuesta completa desde el punto de vista anatomopatológico (RCap) —una de las dos variables principales de valoración, de la eficacia, definida como ausencia de células neoplásicas invasivas en la mama, reveló una tasa del 40,7% (IC del 95%: 34,7-46,9) en el grupo de Herceptin i.v. y del 45,4% (IC del 95%: 39,2-51,7) en el de Herceptin s.c., es decir, una diferencia del 4,7% a favor del grupo de Herceptin s.c. El límite inferior del intervalo de confianza del 97,5% unilateral de la diferencia en la tasa de RPC fue de -4,0, mientras que el margen predefinido de no inferioridad era del -12,5%, lo que demostraba la ausencia de inferioridad de Herceptin s.c. en lo que respecta a esta variable de valoración principal.

Tabla 13: Resumen de la respuesta completa desde el punto de vista anatomopatológico (RCap) (BO22227 estudio HannaH)

	Herceptin i.v. (*n* = 263)	Herceptin s.c. (*n* = 260)
RCap (ausencia de células neoplásicas invasivas en la mama)	107 (40,7%)	118 (45,4%)
Pacientes sin respuesta	156 (59,3%)	142 (54,6%)
IC 95% exacto de la tasa de RCap[1]	(34,7; 46,9)	(39,2; 51,7)
Diferencia de la RCap (grupo de Herceptin s.c. menos grupo de Herceptin i.v.)	4,70	
Límite inferior del IC 97,5% unilateral de la diferencia de la RCap[2]	-4,0	

[1] Intervalo de confianza para una muestra binomial mediante el método de Pearson-Clopper.

2 En este cálculo se usó la corrección por continuidad de Anderson y Hauck (1986).

Los resultados de análisis con un seguimiento a más largo plazo (mediana de la duración >40 meses) respaldaron la ausencia de inferioridad en cuanto a la eficacia de Herceptin s.c. en comparación con Herceptin i.v., con resultados comparables en lo que se refiere a la supervivencia sin eventos (SSE) y la supervivencia global (SG) (tasas de SSE a los 3 años del 73% en el grupo de Herceptin i.v. y del 76% en el grupo de Herceptin s.c.; tasas de SG a los 3 años del 90% en el grupo de Herceptin i.v. y del 92% en el grupo de Herceptin s.c.).

En lo que respecta a la ausencia de inferioridad respecto a la variable principal de valoración farmacocinética, la C_{valle} del trastuzumab al final del ciclo 7 de tratamiento (en el equilibrio), consúltese el apartado *3.2. Propiedades farmacocinéticas*.

El análisis final tras una mediana de seguimiento de más de 70 meses mostró una SSE y una SG similares en los pacientes tratados con Herceptin i.v. y los tratados con Herceptin s.c. La tasa de SSE a 6 años fue del 65 % en ambos grupos de tratamiento (población ITT: HR = 0,98 [IC 95 %: 0,74;1,29]) y la tasa de SG fue del 84 % en ambos grupos de tratamiento (población ITT: HR = 0,94 [IC 95 %: 0,61;1,45]).

Carcinoma gástrico avanzado

Los resultados de eficacia del estudio BO18255 se resumen en la Tabla 14. Fueron reclutados pacientes no tratados previamente para el adenocarcinoma localmente avanzado o recidivante y/o metastásico HER2 – positivo inoperable de estómago o de la unión gastroesofágica no suceptibles de terapia curativa. El criterio principal de valoración fue la supervivencia global que se definió como el tiempo desde la fecha de la aleatorización hasta la fecha de la muerte por cualquier causa. En el momento del análisis de un total de 349 pacientes asignados al azar habían muerto: 182 pacientes (62,8%) en el grupo control y 167 pacientes (56,8%) en el grupo de tratamiento. La mayoría de las muertes se debieron a eventos relacionados con el cáncer subyacente.

La supervivencia global mejoró significativamente en el grupo de Herceptin + capecitabina /5-UFC y cisplatino en compración con el grupo de capecitabina /5-UFC y cisplatino (p=0,0046, prueba log-rank). El tiempo medio de supervivencia fue de 11,1 meses con capecitabina /5-UFC y cisplatino y 13,8 meses con Herceptin + capecitabina /5-UFC y cisplatino. El riesgo de muerte se redujo en un 26% (hazard ratio (HR) 0,74; IC 95% [0,60 – 0,91]) de los pacientes en el grupo de Herceptin comparado con el grupo de capecitabina /5-UFC.El análisis Post-hoc de los subgrupos muestran que la acción selectiva sobre tumores con cifras altas de la proteína HER2 (IHC 2 + /FISH + y IHC 3 +/ independientemente del estado del FISH) se traducen en un mayor efecto del tratamiento.

La mediana de supervivencia global para el grupo de altos niveles de HER2 fue de 11.8 meses frente a 16 meses, la HR 0,65 (95% Cl 0,51 – 0,79) y la mediana para la supervivencia sin progresión fue de 5.5 meses frente a 7.6 meses, la HR 0,64 (95% CI 0,51 – 0,79) para Capecitabina/ 5-FU y cisplatino y Herceptin + Capecitabina/ 5-FU y cisplatino respectivamente.

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

Tabla 14: Resumen de la eficacia en el estudio BO18255

Parámetro	**FP** **N = 290**	**H+FP** **N = 294**	**HR (IC del 95%)**	**Valor de p**

Mediana de supervivencia global, meses	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Mediana de supervivencia sin progresión	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Mediana del tiempo hasta progresión, meses	5,6	7,1	0,70 (0,58-0,85)	0,0003
Tasa global de respuesta, %	34,5%	47,3%	1,70[a] (1,22-2,38)	0,0017
Mediana de duración de la respuesta	4,8	6,9	0,54 (0,40-0,73)	< 0,0001

FP: fluoropirimidina/cisplatino
H+ FP: fluoropirimidina/cisplatino + Herceptin

[a] *Odds ratio*

3.1.3 Inmunogenicidad

En el estudio tratamiento neoadyuvante del CMP (BO22227), tras una mediana de seguimiento de más de 70 meses, el 10,1% (30/296) de los pacientes que recibieron Herceptin i.v. y el 15,9% (47/295) de los pacientes tratados con Herceptin s.c. (en vial) desarrollaron anticuerpos contra el trastuzumab. Se detectaron anticuerpos contra el trastuzumab neutralizantes en muestras tomadas posteriormente al inicio del tratamiento de 2 de 30 pacientes tratados con Herceptin i.v. y de 3 de 47 pacientes del grupo de Herceptin s.c. en vial.

No se sabe qué importancia clínica pueden tener estos anticuerpos. La presencia de anticuerpos contra el trastuzumab no tuvo repercusión alguna en la farmacocinética, la eficacia —determinada por la respuesta completa desde el punto de vista anatomopatológico (RCap) y la supervivencia sin eventos (SSE)— y la seguridad —determinada por la aparición de reacciones relacionadas con la administración (RRA)— de Herceptin i.v. y Herceptin s.c.

3.2 Propiedades farmacocinéticas

Herceptin i.v.

La farmacocinética del trastuzumab se evaluó en un análisis del modelo FC poblacional usando datos agrupados de 1.582 sujetos de 18 ensayos de fase I, II y IIII que recibieron Herceptin por vía i.v. Para describir las características de la concentración del trastuzumab respecto al tiempo, se usó un modelo bicompartimental con eliminación lineal y no lineal desde el compartimiento central. Debido a la vía de eliminación no lineal, el aclaramiento total aumentó con concentraciones decrecientes. El aclaramiento

de eliminación lineal fue de 0,127 l/día en pacientes con cáncer de mama (CMM y CMP) y de 0,176 l/día en los pacientes con cáncer gástrico avanzado (CGA). Los valores de los parámetros de la eliminación no lineal fueron los siguientes: 8,81 mg/día en el caso de la velocidad de eliminación máxima ($V_{máx}$) y 8,92 mg/l en el caso de la constante de Michaelis-Menten (Km). El volumen del compartimiento central fue de 2,62 l en los pacientes con cáncer de mama y 3,63 l en los pacientes con CGA.

La exposición FC poblacional prevista (con los percentiles 5 y 95) y los valores de los parámetros FC a concentraciones relevantes desde el punto de vista clínico ($C_{máx}$ y $C_{mín}$) en los pacientes con cáncer de mama y los pacientes con CGA tratados con los regímenes aprobados de administración 1 vez por semana (1 v/sem) y 1 vez cada 3 semanas (c3sem) se muestran en la tabla 15 (ciclo 1) y la tabla 16 (estado de equilibrio).

Tabla 15: Valores de los parámetros de la exposición previstos mediante un modelo farmacocinético poblacional en el ciclo 1 (con los percentiles 5 y 95) con los regímenes de administración i.v. en pacientes con cáncer de mama y pacientes con CGA

Régimen	Tipo de tumor primario	*N*	$C_{mín}$ (µg/ml)	$C_{máx}$ (µg/ml)	ABC (µg·día/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg c3sem	CMM/CMP	1.195	29,4 (5,8-59,5)	178 (117-291)	1.373 (736-2.245)
	CGA	274	23,1 (6,1-50,3)	132 (84,2-225)	1.109 (588-1.938)
4 mg/kg + 2 mg/kg 1 v/sem	CMM/CMP	1.195	37,7 (12,3-70,9)	88,3 (58-144)	1.066 (586-1.754)

Tabla 16: Valores de los parámetros de la exposición de la exposición en el estado de equilibrio (con los percentiles 5 y 95) con los regímenes de administración de Herceptin i.v. en pacientes con cáncer de mama y pacientes con CGA

Régimen	Tipo de tumor primario	*N*	$C_{mín, ee}$ (µg/ml)	$C_{máx, ee}$ (µg/ml)	ABC_{ee} (µg·día/ml)	Tiempo hasta alcanzar el equilibrio (semana)	Intervalo del aclaramiento total en el estado de equilibrio (l/día)
8 mg/kg + 6 mg/kg	CMM/CMP	1.195	47,4 (5-115)	179 (107-309)	1.794 (673-3.618)	12	0,173-0,283

c3sem	CGA	274	32,9 (6,1-88,9)	131 (72,5-251)	1.338 (557-2.875)	9	0,189-0,337
4 mg/kg + 2 mg/kg 1 v/sem	CMM/CMP	1.195	66,1 (14,9-142)	109 (51,0-209)	1.765 (647-3.578)	12	0,201-0,244

Herceptin s.c.

En el estudio de fase III BO22227 se estudió la farmacocinética del trastuzumab administrado en una dosis fija de 600 mg de Herceptin s.c en vial cada tres semanas con la de Herceptin i.v. administrado en una dosis inicial de 8 mg/kg, seguida por dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada tres semanas. Los resultados farmacocinéticos correspondientes a la covariable de valoración principal farmacocinética, la concentración valle de trastuzumab antes de administrar la dosis del ciclo 8, demostraron la ausencia de inferioridad en cuanto a la exposición al trastuzumab en el grupo de Herceptin s.c. tratados con una pauta de administración fija de 600 mg cada 3 semanas, en comparación con el grupo de Herceptin i.v. tratado con una pauta de administración ajustada según el peso cada 3 semanas. El análisis de los valores de la concentración sérica valle de trastuzumab en el ciclo 1 confirmó que no es preciso administrar una dosis de carga cuando se utilice Herceptin s.c. en una dosis fija de 600 mg, a diferencia de lo que ocurre cuando se utiliza Herceptin i.v. en una dosis en función del peso.

La media de la concentración de trastuzumab observada durante la fase de tratamiento neoadyuvante, en la predosis del ciclo 8, era más alta en el grupo de Herceptin s.c. que en el de Herceptin i.v., con unos valores medios observados de 78,7 µg/ml (desviación estándar [DE]: 43,9 µg/ml) y 57,8 µg/ml (DE: 30,3 µg/ml), respectivamente. Durante la fase adyuvante del tratamiento, en la predosis del ciclo 13, los valores medios de concentración valle de trastuzumab observados eran de 90,4 µg/ml (DE: 41,9 µg/ml) y 62,1 µg/ml (DE: 37,1 µg/ml) en los grupos de Herceptin s.c. y Herceptin i.v., respectivamente. Aunque se alcanzan casi concentraciones en equilibrio con Herceptin i.v. o Herceptin s.c. aproximadamente en el ciclo 8, las concentraciones de trastuzumab observadas con Herceptin s.c. tendieron a aumentar ligeramente hasta el ciclo 13. La media observada de la concentración valle de trastuzumab observada en el ciclo 18 antes de administrar la dosis fue de 90,7 µg/ml, similar a la del ciclo 13, lo que indica que no aumentó más después del ciclo 13.

La mediana de $T_{máx}$ tras la administración de Herceptin s.c del ciclo 7 fue de aproximadamente 3 días, con una gran variabilidad (intervalo: 1-14 días). Se preveía que la media de la $C_{máx}$ fuera menor en el grupo de Herceptin s.c. (149 µg/ml) que en el grupo de la Herceptin i.v. (valor al final de la perfusión: 221 µg/ml).

La mediana observada del $ABC_{0\text{-}21\ días}$ tras la dosis del ciclo 7 era aproximadamente un 10% mayor con Herceptin s.c que con Herceptin i.v., con valores medios del ABC de 2.268 µg/ml·día y 2.056 µg/ml·día, respectivamente. Con Herceptin i.v. y Herceptin s.c., el peso influyó en los valores de la concentración valle de trastuzumab y el $ABC_{0\text{-}21días}$. antes de administrar la dosis. En pacientes con un peso inferior a 51 kg (percentil 10), la

media del ABC del trastuzumab en el equilibrio después de administrar la dosis del ciclo 7 fue aproximadamente un 80% mayor con Herceptin s.c. que con Herceptin i.v., mientras que en el grupo de mayor peso, superior a 90 kg (percentil 90),la media del ABC en el estado de equilibrio tras el tratamiento con Herceptin s.c. fue un 20% inferior que después del tratamiento con Herceptin i.v. En los distintos subgrupos de peso, la concentración de trastuzumab y el $ABC_{0\text{-}21\ días}$ antes de administrar la dosis en las pacientes que recibieron Herceptin s.c. fueron comparables o superiores a los observados en las que recibieron Herceptin i.v. Los análisis de regresión logística múltiple no evidenciaron correlación alguna de la Farmacocinética del transtuzumab con la eficacia (RCap) o la seguridad (reacciones adversas); no es preciso ajustar la dosis en función del peso.

Se elaboró un modelo Farmacocinético poblacional con eliminación lineal y no lineal paralelas desde el compartimento central,utilizando datos Farmacocinéticos agrupados del trastuzumab obtenidos en el estudio de fase III BO22227, de Herceptin i.v en comparación con Herceptin s.c para describir las concentraciones observadas después de la administración de Herceptin i.v. y Herceptin s.c. a pacientes con CMP. Se calculó que la biodisponibilidad del trastuzumab al administrar Herceptin s.c. era del 77,1% y se calculó que la constante de absorción de primer orden era de 0,4 $día^{-1}$. El aclaramiento de eliminación lineal fue de 0,111 l/d, y el volumen del compartimento central (V_c) fue de 2,91 l; Los parámetros de Michaelis-Menten de la eliminación no lineal fueron de 11,9 mg/d y 33,9 mg/l para $V_{máx}$ y K_m, respectivamente. Los valores de los parámetros de la exposición previstos mediante un modelo farmacocinético poblacional (con los percentiles 5 y 95) con Herceptin s.c. en dosis de 600 mg cada 3 semanas (c3sem) en pacientes con cáncer de mama precoz se muestran en la tabla 17.

Tabla 17: Valores de los parámetros de la exposición previstos mediante un modelo farmacocinético poblacional (con los percentiles 5 y 95) con Herceptin s.c. cada 3 semanas en pacientes con CMP

Tipo de tumor primario y régimen	Ciclo	*N*	$C_{mín}$ (µg/ml)	$C_{máx}$ (µg/ml)	ABC (µg·día/ml)
CMP, Herceptin s.c. 600 mg s.c. c3sem	Ciclo 1	297	28,2 (14,8-40,9)	79,3 (56,1-109)	1.065 (718-1.504)
	Ciclo 7 (estado de equilibrio)	297	75,0 (35,1-123)	149 (86,1-214)	2.337 (1.258-3.478)

Lavado del trastuzumab

Se evaluó el periodo de lavado después de la administración de Herceptin i.v. y Herceptin s.c., usando los respectivos modelos Farmacocinéticos poblacionales. Los resultados de estas simulaciones indican que al menos el 95% de los pacientes alcanzarán concentraciones séricas de Trastuzumab <1 ìg/ml (cerca del 3% de la $C_{mín,\ ee}$ prevista

mediante un modelo farmacocinético poblacional, o un lavado del 97% aproximadamente) 7 meses después de administrar la última dosis.

3.2.1 Farmacocinética en poblaciones especiales

No se han efectuado estudios farmacocinéticos específicos en pacientes geriátricos o con insuficiencia renal o hepática.

Insuficiencia renal

No se han llevado a cabo estudios FC detallados en pacientes con insuficiencia renal. En un análisis FC poblacional se demostró que la insuficiencia renal no afecta a la disposición (distribución, metabolismo y eliminación) del trastuzumab.

Población geriátrica

Se ha demostrado que la edad no altera la disposición farmacocinética del trastuzumab (v. 2.2 Posología y forma de administración).

3.3 Datos no clínicos sobre seguridad

Herceptin i.v.

El trastuzumab fue bien tolerado en el ratón (que no es una especie de unión al trastuzumab) y en el macaco (especie de unión al trastuzumab) en estudios de toxicidad con dosis únicas y dosis repetidas de hasta 6 meses de duración, respectivamente. No se identificó ningún signo evidente de toxicidad aguda o crónica.

Herceptin s.c.

El trastuzumab fue bien tolerado en el conejo (que no es una especie de unión al trastuzumab) y en el macaco (especie de unión al trastuzumab) en estudios de toxicidad con dosis únicas y dosis repetidas.

3.3.1 Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad para establecer el potencial cancerígeno de Herceptin.

3.3.2 Genotoxicidad

No hay datos al respecto.

3.3.3 Efectos en la fecundidad

Se han llevado a cabo estudios de la reproducción en el macaco cangrejero con dosis hasta 25 veces superiores a la dosis semanal de mantenimiento en el ser humano de 2 mg/kg de Herceptin i.v. sin que se apreciaran signos de trastornos de la fecundidad.

3.3.4 Toxicidad en la reproducción

Se han llevado a cabo estudios de la reproducción de macacos de Java con dosis hasta 25 veces superiores a la dosis semanal de mantenimiento en el ser humano, de 2 mg/kg de Herceptin i.v., sin que se apreciaran signos de daño fetal. Sin embargo, al estimar el riesgo de toxicidad reproductiva en el ser humano, también es importante considerar la importancia de la forma del receptor HER2 en los roedores durante el desarrollo embrionario normal y la muerte embrionaria en ratones mutados sin este receptor. Se observó que el trastuzumab atravesaba la placenta durante el periodo de desarrollo fetal temprano (días 20-50 de la gestación) y tardío (días 120-150 de la gestación).

3.3.5 Otros efectos

Lactancia

En un estudio en macacos de Java con dosis de Herceptin i.v. 25 veces superiores a la dosis semanal de mantenimiento en el ser humano, de 2 mg/kg desde el día 120 hasta el día 150 de gestación, se puso de manifiesto que el trastuzumab pasaba a la leche materna post parto. La exposición intrauterina y la presencia de trastuzumab en el suero de los macacos lactantes no se asoció con ningún efecto nocivo en su crecimiento o desarrollo desde el nacimiento hasta el primer mes de edad.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 Conservación

Este medicamento sólo deberá utilizarse hasta la fecha de caducidad, indicada con VEN en el envase.

Herceptin i.v.:

Consérvense los viales a 2-8 ºC.

- *Viales con 440mg (viales multidosis)*

Periodo de validez de la solución reconstituida

La solución de los viales con 440mg de Herceptin reconstituida con el agua bacteriostática para inyectables suministrada permanece estable durante 28 días si se conservan los viales refrigerados a 2-8 °C.

La solución reconstituida contiene conservante antimicrobiano, por lo que es adecuada para uso múltiple. Deséchese todo resto sobrante de solución reconstituida al cabo de 28 días.

Herceptin debe reconstituirse con agua estéril para inyectables cuando vaya a administrarse a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico (v. 2.4 Advertencias y precauciones / 2.4.1 Advertencias y precauciones generales / Alcohol bencílico). Si Herceptin se reconstituye con agua para estéril para inyectables, sólo se debe usar una dosis por vial. La solución reconstituida debe administrarse inmediatamente, y se desechará la porción que no se haya utilizado.

No se debe congelar la solución reconstituida

Periodo de validez de la solución para perfusión con el producto reconstituido

La solución para perfusión (solución salina al 0,9% para perfusión) con el producto reconstituido permanece física y químicamente estable durante 24 horas (**a 2-8ºC**).

Desde un punto de vista microbiológico, la solución para perfusión de Herceptin debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, la duración y las condiciones de conservación del producto antes de su utilización son de la responsabilidad del usuario. Habitualmente, no debería sobrepasar las 24 horas a 2-8°C, salvo que la reconstitución y disolución se hayan realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

No debe congelarse la solución reconstituida.

- Viales con 150 mg (viales monodosis)

Periodo de validez de la solución reconstituida

El producto reconstituido permanece física y químicamente estable durante 48 horas a 2-8ºC (no debe congelarse) tras su disolución con agua estéril para inyectables.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituida debe diluirse inmediatamente en solución para perfusión. Si no se utiliza inmediatamente, la duración y las condiciones de conservación del producto antes de su utilización son de la responsabilidad del usuario. Habitualmente, no debería sobrepasar las 24 horas a 2-8°C, salvo que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

No se debe congelar la solución reconstituida.

Periodo de validez de la solución para perfusión con el producto reconstituido

La solución para perfusión (solución salina al 0,9% para perfusión) con el producto reconstituido permanece física y químicamente estable durante 24 horas (no debe conservarse a más de 30°C).

Desde un punto de vista microbiológico, la solución para perfusión de Herceptin debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, la duración y las condiciones de conservación del producto antes de su utilización son de la responsabilidad del usuario. Habitualmente, no debería sobrepasar las 24 horas a 2-8°C, salvo que la reconstitución y disolución se hayan realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Herceptin s.c.

Los viales deben conservarse a 2-8°C (zonas climáticas I-IV de la OMS). No deben congelarse. Manténganse en el envase original para protegerlos de la luz.

Los viales no deben permanecer durante más de 6 horas a temperatura ambiente (no deben conservarse a más de 30°C).

4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación

Debe aplicarse una técnica aséptica adecuada.

Herceptin i.v.

Reconstitución

Herceptin debe manipularse cuidadosamente durante su reconstitución. Una producción excesiva de espuma durante la reconstitución o la agitación de la solución reconstituida de Herceptin podría acarrear problemas con la cantidad de fármaco que pueda extraerse del vial.

Instrucciones para la reconstitución de los viales con 440mg:

La reconstitución debe realizarse con agua bacteriostática para inyectables que contenga un 1,1% de alcohol bencílico (suministrada). Se obtiene así una solución para usos múltiples con 21 mg/ml de trastuzumab y un pH de aproximadamente 6,0. Evítese el uso de otros disolventes para la reconstitución excepto en lo que respecta al agua estéril para inyectables en el caso de pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico.

1. Con una jeringa estéril, inyectar lentamente 20 ml de agua bacteriostática para inyectables bacteriostática en el vial con Herceptin liofilizado, dirigiendo el líquido hacia la torta de liofilizado.
2. Mover el vial circularmente con suavidad para facilitar la reconstitución. ¡NO DEBE AGITARSE EL VIAL!

- *Instrucciones para la reconstitución de los viales con 150 mg:*

1. Con una jeringa estéril, inyectar lentamente 7,2 ml de agua esterilizada para inyectables en el vial de Herceptin liofilizado, dirigiendo el líquido hacia la torta de liofilizado.
2. Mover el vial circularmente, con suavidad, para facilitar la reconstitución. ¡NO DEBE AGITARSE EL VIAL!

Una ligera formación de espuma, tras la reconstitución es posible. Déjese reposar el vial durante unos 5 minutos. La solución reconstituida de Herceptin es transparente, incolora o de color amarillo pálido, y no debe contener partículas visibles.

Dilución de la solución reconstituida

Determinar el volumen de solución requerido

- partiendo de una dosis inicial de 4 mg de trastuzumab/kg de peso o una dosis de mantenimiento semanal de 2 mg trastuzumab/kg de peso:

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

- partiendo de una dosis inicial de 8 mg de trastuzumab/kg de peso o una dosis de mantenimiento cada 3 semanas de 6 mg trastuzumab/kg de peso:

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

Extraer del vial la cantidad apropiada de solución del vial usando una aguja y una jeringa estériles, y añadir a una bolsa de perfusión que contenga 250 ml de solución salina al 0,9%. No deben utilizarse soluciones glucosadas (5%) (v. 4.3 Incompatibilidades). Inviértase la bolsa suavemente para mezclar la solución sin que se produzca espuma. Debe tenerse cuidado de asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas. Dado que el medicamento no contiene ningún conservante antimicrobiano ni producto bacteriostático, debe observarse una técnica aséptica. Los productos de uso parenteral deben inspeccionarse visualmente antes de su administración para descartar la presencia de partículas o cambios de color. Una vez preparada la perfusión, adminístrese inmediatamente (v. 4.1 Conservación).

4.3 Incompatibilidades

No se ha descrito ninguna incompatibilidad entre Herceptin y las bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno.

No deben utilizarse soluciones glucosadas (5%), pues provocan agregación de la proteína.

No se debe mezclar o diluir Herceptin con otros medicamentos.

Herceptin s.c.:

La solución con 600 mg/5 ml se suministra lista para inyectar; no necesita diluirse.

Antes de administrar Herceptin, se examinará visualmente para comprobar que no hay partículas ni cambios de color.

La solución inyecatble de Herceptin ha sido formulado para un solo uso exclusivamente.

Desde el punto de vista microbiológico, cuando se ha pasado el medicamento del vial a la jeringa debe usarse inmediatamente, dado que no contiene ningún conservante antimicrobiano. En el caso de que no se use de inmediato, la preparación debe realizarse en condiciones asépticas controladas y validadas. Cuando se ha transferido del vial a la jeringa, el medicamento es física y químicamente estable durante 28 días a 2- 8 °C y durante 6 horas (tiempo total en el vial y la jeringa) a temperatura ambiente (no se debe conservar a temperaturas >30°C) expuesta a luz diurna difusa (v .4.1 *Conservación*)

Después de pasar la solución a la jeringa, se recomienda sustituir la aguja utilizada por un capuchón de jeringa para evitar que se seque la solución en la aguja y para que la calidad del producto medicinal no se vea afectada. La aguja de inyección hipodérmica debe colocarse en la jeringa inmediatamente antes de la administración, y a continuación se ajustará el volumen hasta llegar a 5 ml.

Incompatibilidades

No se han observado incompatibilidades entre Herceptin y los siguientes materiales:

- jeringa de propileno o policarbonato
- aguja de transferencia de acero inoxidable
- agujas de inyección
- tapones de conos Luer de polietileno

4.4 Presentación

Viales con 150 mg

Estuche con 1 vial de Herceptin con 150 mg de trastuzumab

Viales con 440 mg

Estuche con 1 vial de Herceptin con 440 mg de trastuzumab

+ 1 vial con 20 ml de agua para inyectables bacteriostática con alcohol bencílico

Viales de 5 ml con 600 mg

Eliminación de jeringas, agujas e inyectores de un solo uso

En lo que respecta al uso y la eliminación de las jeringas y otros objetos punzocortantes medicinales, se seguirán estrictamente los siguientes procedimientos:

- Nunca se deben reutilizar las agujas y las jeringas.
- Todas las agujas y las jeringas deben colocarse en un recipiente desechable para objetos punzocortantes.
- El recipiente lleno y los inyectores de un solo uso utilizados, incluidas las pilas, se eliminarán conforme a las normas locales.

Eliminación de los medicamentos que no se han utilizado o han expirado

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Evítese tirar los medicamentos por los desagües o a la basura doméstica, y utilícense los sistemas de recogida disponibles localmente.

En lo que respecta al uso y la eliminación de las jeringas y otros objetos punzocortantes de uso médico, se seguirán estrictamente las siguientes instrucciones:

- Nunca se deben reutilizar las agujas ni las jeringas.
- Todas las agujas y las jeringas deben colocarse en un recipiente para objetos punzocortantes (recipiente desechable a prueba de punciones).

Se seguirán las normas locales para el proceso de eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados, o de los materiales de desecho.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños

Información de Diciembre 2020(CDS 21.0) – reducción del tiempo de observación

Aprobado por el ISP bajo resolución exenta RW2789/22 del 2 de feb de 2022