



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-958-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 1 de Febrero de 2022

Referencia: 1-47-2002-000401-21-7

VISTO el expediente 1-47-2002-000401-21-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. solicita la autorización de un nuevo prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada HERCEPTIN S.C. / TRASTUZUMAB, Forma farmacéutica: SOLUCION PARA INYECCION SUBCUTANEA, aprobadas por Certificado N° 48.062.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463 y Decreto N° 150/92.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que en relación a la notificación de cambios en el control de calidad del producto no se encuentran objeciones, no siendo estos datos característicos del producto incluidos en el certificado del producto pudiendo ser implementados a partir de su notificación.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. el nuevo prospecto e información para el paciente presentados para la Especialidad Medicinal denominada HERCEPTIN S.C. / TRASTUZUMAB, Forma farmacéutica: SOLUCION PARA INYECCION SUBCUTANEA, aprobadas por Certificado N° 48.062.

ARTÍCULO 2º.- Acéptese el texto de prospecto que consta en el Anexo IF-2021-119991795-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- Acéptese el texto de información para el paciente que consta en el Anexo IF-2021-119991551-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 4º.- Hágase saber al interesado que no se encuentran objeciones a la notificación de cambios en el control de calidad del producto y que, no siendo éste un dato característico del producto incluido en el certificado del producto, podrá ser implementado a partir de su notificación.

ARTICULO 5º.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, prospecto e información para el paciente; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-2002-000401-21-7

mdg

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.02.01 16:20:59 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.02.01 16:21:01 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Herceptin® s.c.
Trastuzumab
Roche

Solución para inyección subcutánea

Industria suiza
Expendio bajo receta archivada

Composición

Cada vial de 6 ml, con 5 ml de solución para inyección subcutánea, contiene 600 mg de trastuzumab (120 mg/ml), en un excipiente compuesto por hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20) 10.000 U (corresponde a $\leq 173 \mu\text{g}$ rHuPH20), L-histidina 1,95 mg, L-hidrocloruro de histidina monohidrato 18,35 mg, α, α -trehalosa dihidrato 397,25 mg, L-metionina 7,45 mg, polisorbato 20: 2,0 mg y agua para inyectables c.s.p. 5 ml.

Acción terapéutica

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal.

Indicaciones

Cáncer de mama

Cáncer de Mama Metastásico (CMM)

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

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

Revisión abril 2021: FINAL.

1

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

Cáncer de Mama Precoz (CMP)

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

- Después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si corresponde) (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).
- Después de quimioterapia adyuvante con doxorrubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino.
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguido de tratamiento en adyuvancia con Herceptin para enfermedad localmente avanzada (incluyendo enfermedad inflamatoria) o tumores > 2 cm de diámetro (*véanse Precauciones y advertencias; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

Herceptin debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer de mama metastásico o cáncer de mama precoz, cuyos tumores sobreexpresen HER2 o tengan amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado (*véanse Precauciones y advertencias; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: L01X C03.

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal.

Propiedades farmacodinámicas

La formulación de Herceptin subcutáneo contiene hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20), una enzima usada para aumentar la dispersión y absorción de los medicamentos coadministrados cuando se emplean subcutáneamente.

Revisión abril 2021: FINAL.

2

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). La sobreexpresión de HER2 se observa en el 20% - 30% de los cánceres de mama primarios. Los ensayos indican que los pacientes con cáncer de mama cuyos tumores sobreexpresan HER2 tienen una supervivencia libre de enfermedad más corta si se compara con los pacientes cuyos tumores no sobreexpresan HER2. El dominio extracelular del receptor (ECD, p105) puede liberarse en el torrente sanguíneo y ser medido en muestras de suero.

Mecanismo de acción

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

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

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

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

Para asegurar resultados exactos y reproducibles, el test debe ser realizado en un laboratorio especializado que pueda garantizar la validación de los procedimientos de valoración. El sistema de valoración recomendado para evaluar los patrones de tinción por IHQ es como se muestra en la Tabla 1.

Revisión abril 2021: FINAL.

3

Tabla 1. Sistema de puntuación recomendado para evaluar los patrones de tinción IHQ

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

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

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

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

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

Revisión abril 2021: FINAL.

4

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer de Mama Metastásico (CMM)

Formulación intravenosa

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

Se ha utilizado también Herceptin en combinación con paclitaxel o docetaxel para el tratamiento de pacientes que no habían recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica. Los pacientes que habían recibido quimioterapia adyuvante previa con antraciclinas fueron tratados con paclitaxel (175 mg/m² infundido en 3 horas) con o sin Herceptin. En el estudio pivotal de docetaxel (100 mg/m² infundido en 1 hora) con o sin Herceptin, el 60% de los pacientes habían recibido quimioterapia adyuvante previa con antraciclinas. Los pacientes fueron tratados con Herceptin hasta la progresión de la enfermedad.

No se ha estudiado la eficacia de Herceptin en combinación con paclitaxel en pacientes que no han recibido tratamiento adyuvante previo con antraciclinas. Sin embargo, el tratamiento con Herceptin más docetaxel fue eficaz en los pacientes, independientemente de que hubieran recibido o no terapia adyuvante previa con antraciclinas.

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

La principal técnica utilizada para determinar la positividad de HER2 en los estudios pivotaes con docetaxel, con o sin Herceptin, fue la inmunohistoquímica. Una minoría de los pacientes fueron evaluados mediante hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH). En este estudio, el 87% de los pacientes incluidos eran IHQ3+ y el 95% de los pacientes era IHQ3+ y/o FISH positivo.

Revisión abril 2021: FINAL.

5

Dosificación semanal para cáncer de mama metastásico

Los resultados de eficacia provenientes de los estudios en monoterapia y en combinación se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Resultados de eficacia de los ensayos de tratamiento de monoterapia y de combinación

Parámetro	Monoterapia	Tratamiento de combinación			
	Herceptin ¹ N = 172	Herceptin más paclitaxel ² N = 68	Paclitaxel ² N = 77	Herceptin más docetaxel ³ N = 92	Docetaxel ³ N = 94
Tasa de respuesta (IC 95%)	18% (13 - 25)	49% (36 - 61)	17% (9 - 27)	61% (50 - 71)	34% (25 - 45)
Duración de la respuesta (mediana, meses) (IC 95%)	9,1 (5,6 - 10,3)	8,3 (7,3 - 8,8)	4,6 (3,7 - 7,4)	11,7 (9,3 - 15,0)	5,7 (4,6 - 7,6)
Tiempo hasta progresión (mediana, meses) (IC 95%)	3,2 (2,6 - 3,5)	7,1 (6,2 - 12,0)	3,0 (2,0 - 4,4)	11,7 (9,2 - 13,5)	6,1 (5,4 - 7,2)
Sobrevida (mediana, meses) (IC 95%)	16,4 (12,3 - n.e.)	24,8 (18,6 - 33,7)	17,9 (11,2 - 23,8)	31,2 (27,3 - 40,8)	22,74 (19,1- 30,8)

“n.e.”: Indica que no pudo ser estimado o que no se ha alcanzado aún; IC: intervalo de confianza.

¹: Estudio H0649g: subgrupo de pacientes IHQ3+.

²: Estudio H0648g: subgrupo de pacientes IHQ3+.

³: Estudio M77001: grupo completo de análisis (por intención de tratamiento); resultados a 24 meses.

Revisión abril 2021: FINAL.

6

Tratamiento de combinación con Herceptin y anastrozol

Herceptin ha sido estudiado en combinación con anastrozol como tratamiento de primera línea en pacientes posmenopáusicas con CMM, que sobreexpresan HER2 y con receptor hormonal positivo (es decir, para el receptor de estrógenos [RE] y/o el receptor de progesterona [RP]). La sobrevida libre de progresión fue del doble en el grupo de Herceptin y anastrozol comparado con el grupo de anastrozol (4,8 meses frente a 2,4 meses). En el resto de los parámetros las mejorías observadas para la combinación fueron en la respuesta global (16,5% frente a 6,7%); tasa de beneficio clínico (42,7 frente a 27,9%) y en tiempo hasta progresión (4,8 meses frente a 2,4 meses). No se ha registrado ninguna diferencia en el tiempo hasta respuesta y en la duración de ésta, entre ambos grupos. La mediana de sobrevida global aumentó en 4,6 meses para los pacientes que recibían la combinación. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa; sin embargo, más de la mitad de los pacientes que pertenecían al grupo que sólo recibía anastrozol pasaron a recibir el tratamiento que contenía Herceptin tras la progresión de la enfermedad.

Dosificación cada 3 semanas para cáncer de mama metastásico

Los resultados de eficacia procedentes de los estudios no comparativos en monoterapia y en combinación se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Resultados de eficacia de los ensayos no comparativos de tratamiento de monoterapia y de combinación

Parámetro	Monoterapia		Tratamiento de combinación	
	Herceptin ¹ N = 105	Herceptin ² N = 72	Herceptin más paclitaxel ³ N = 32	Herceptin más docetaxel ⁴ N = 110
Tasa de respuesta (IC 95%)	24% (15 - 35)	27% (14 - 43)	59% (41 - 76)	73% (63 - 81)
Duración de la respuesta (mediana, meses) (rango)	10,1 (2,8 - 35,6)	7,9 (2,1 - 18,8)	10,5 (1,8 - 21)	13,4 (2,1 - 55,1)
Tiempo hasta progresión (mediana, meses) (IC 95%)	3,4 (2,8 - 4,1)	7,7 (4,2 - 8,3)	12,2 (6,2 - n.e.)	13,6 (11 - 16)
Sobrevida (mediana, meses) (IC 95%)	n.e.	n.e.	n.e.	47,3 (32 - n.e.)

“n.e.”: Indica que no pudo ser estimado o que no se ha alcanzado aún; IC: intervalo de confianza.

¹Estudio WO16229 dosis de inicio 8 mg/kg seguida de 6 mg/kg pauta cada 3 semanas.

²Estudio MO16982 dosis de inicio 6 mg/kg semanal x 3; seguida de 6 mg/kg pauta cada 3 semanas.

³BO15935.

⁴MO16419.

Localizaciones de progresión

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

Cáncer de Mama Precoz (tratamiento adyuvante)

Formulación intravenosa

El cáncer de mama precoz se define como carcinoma invasivo, primario, no metastásico de mama.

Para el tratamiento adyuvante, Herceptin se ha investigado en 4 grandes ensayos multicéntricos, aleatorizados:

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

En el ensayo BO16348 de cáncer de mama precoz se limitó a adenocarcinoma de mama invasivo, primario, operable, con ganglios axilares positivos o ganglios axilares negativos, si los tumores son de al menos 1 cm de diámetro.

En el análisis conjunto de los ensayos NSAPB B-31 y NCCTG N9831, el cáncer de mama precoz se limitó a mujeres con cáncer de mama operable de alto riesgo, definido como HER2 positivo y ganglio linfático axilar positivo o HER2 positivo y ganglio linfático negativo con características de alto riesgo (tamaño del tumor > 1 cm y RE negativo o tamaño del tumor > 2 cm, independientemente del estado hormonal).

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

Los resultados de eficacia del ensayo BO16348 después de una mediana de seguimiento de 12 meses* y 8 años** están resumidos en la Tabla 4.

Revisión abril 2021: FINAL.

9

Tabla 4. Resultados de eficacia del ensayo BO16348

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

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

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

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

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

Revisión abril 2021: FINAL.

10

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

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

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

Doxorrubicina y ciclofosfamida fueron administrados simultáneamente de la siguiente forma:

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

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

- Paclitaxel intravenoso – 80 mg/m² como infusión intravenosa continua, administrada cada semana durante 12 semanas.
- o
- Paclitaxel intravenoso – 175 mg/m² como infusión intravenosa continua, administrada cada 3 semanas durante 4 ciclos (día 1 de cada ciclo).

Los resultados de eficacia del análisis conjunto de los ensayos NSAPB B-31 y NCCTG N9831 en el momento del análisis definitivo de SLE* están resumidos en la Tabla 5. La mediana de duración del seguimiento fue de 1,8 años para los pacientes del grupo AC→P y 2,0 años para pacientes en el grupo AC→PH.

Tabla 5. Resumen de los resultados de eficacia del análisis conjunto de los ensayos NSAPB B-31 y NCCTG N9831 en el momento del análisis definitivo de SLE*

Parámetro	AC→P (N = 1.679)	AC→PH (N = 1.672)	Hazard ratio frente AC→P (IC 95%) valor p
Sobrevida libre de enfermedad - N° de pacientes con evento (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) p < 0,0001
Recaídas a distancia - N° de pacientes con evento	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37; 0,60) p < 0,0001
Muerte (casos supervivencia global) - N° de pacientes con evento (%)	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48; 0,92) p = 0,014**

A: doxorubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; H: trastuzumab; IC = intervalo de confianza.

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

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

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

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

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

Revisión abril 2021: FINAL.

12

Los resultados finales de SG del análisis conjunto de los estudios NSAPB B-31 y NCCTG N9831 se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6. Análisis final de la sobrevida global del análisis conjunto de los ensayos NSAPB B-31 y NCCTG N9831

Parámetro	AC→P (N = 2.032)	AC→PH (N = 2.031)	Valor de p frente a AC→P	Hazard ratio frente a AC→P (IC 95%)
Muerte (evento SG): - N° de pacientes con evento (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55; 0,74)

A: doxorubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; H: trastuzumab; IC = intervalo de confianza.

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

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

Docetaxel fue administrado de la siguiente forma:

- Docetaxel intravenoso – 100 mg/m² como infusión intravenosa durante 1 hora, administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos (día 2 del primer ciclo de docetaxel, a continuación del día 1 de cada ciclo posterior).

o

- Docetaxel intravenoso – 75 mg/m² como infusión intravenosa durante 1 hora, administrado cada 3 semanas durante 6 ciclos (día 2 del ciclo 1, a continuación del día 1 de cada ciclo posterior),

que fue seguido de:

Revisión abril 2021: FINAL.

13

- Carboplatino – ABC = 6 mg/ml/min administrado como infusión intravenosa durante 30 – 60 minutos repetido cada 3 semanas durante un total de 6 ciclos.

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

Los resultados de eficacia procedentes de BCIRG 006 están resumidos en las Tablas 7 y 8. La mediana de duración del seguimiento fue de 2,9 años en el grupo de AC→D y de 3,0 años en cada uno de los grupos AC→DH y DCarbH.

Tabla 7. Esquema de los análisis de eficacia de BCIRG 006 AC → D versus AC → DH

Parámetro	AC→D (N = 1.073)	AC→DH (N = 1.074)	Hazard ratio frente AC→D (IC 95%) valor p
Sobrevida libre de enfermedad - N° de pacientes con evento	195	134	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001
Recaídas a distancia - N° de pacientes con evento	144	95	0,59 (0,46; 0,77) p < 0,0001
Muerte (Sobrevida Global) - N° de pacientes con evento	80	49	0,58 (0,40; 0,83) p = 0,0024

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

Tabla 8. Esquema de los análisis de eficacia de BCIRG 006 AC → D frente DCarbH

Parámetro	AC→D (N = 1.073)	DCarbH (N = 1.074)	<i>Hazard ratio</i> frente AC→D (IC 95%) valor p
Sobrevida libre de enfermedad - N° de pacientes con evento	195	145	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Recaídas a distancia - N° de pacientes con evento	144	103	0,65 (0,50; 0,84) p = 0,0008
Muerte (evento Sobrevida Global) - N° de pacientes con evento	80	56	0,66 (0,47; 0,93) p = 0,0182

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

En el ensayo BCIRG 006, para el objetivo primario, SLE, el *hazard ratio* se traduce en un beneficio absoluto, en términos de tasa de SLE a 3 años, de 5,8 puntos porcentuales (86,7% frente a 80,9%) en el grupo AC→DH (Herceptin) y de 4,6 puntos porcentuales (85,5% frente a 80,9%) en el grupo de DCarbH (Herceptin) comparado con AC→D.

En el ensayo BCIRG 006, 213/1.075 pacientes en el grupo DCarbH (TCH), 221/1.074 pacientes en el grupo AC→DH (AC→TH) y 217/1.073 en el grupo AC→D (AC→T) tuvieron un status en la escala de Karnofsky de ≤ 90 (bien 80 o 90). No se observó beneficio en la SLE en este subgrupo de pacientes (*hazard ratio* = 1,16, IC del 95% [0,73 – 1,83] para DCarbH (TCH) frente a AC→D (AC→T); *hazard ratio* = 0,97, IC del 95% [0,60 – 1,55] para AC→DH (AC→TH) frente a AC→D).

Además, se llevó a cabo un examen exploratorio *post-hoc* de los datos del análisis conjunto (AC) de los ensayos clínicos NSABP B31/NCCTG N9831* y BCIRG 006 combinando los eventos de SLE y los eventos cardíacos sintomáticos y se resume en la Tabla 9.

Tabla 9. Resultados del análisis exploratorio *post-hoc* del análisis conjunto de los ensayos clínicos NSAPB B-31 y NCCTG N9831* y BCIRG 006 combinando eventos de SLE y eventos cardíacos sintomáticos

Parámetro	AC→PH (frente AC→P) (NSABP B31 y NCCTG N9831)*	AC→DH (frente AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (frente AC→D) (BCIRG 006)
Análisis primario de eficacia SLE <i>hazard ratio</i> (IC 95%) Valor p	0,48 (0,39; 0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Análisis de eficacia seguimiento a largo plazo** SLE <i>hazard ratio</i> (IC 95%) Valor p	0,61 (0,54; 0,69) p < 0,0001	0,72 (0,61; 0,85) p < 0,0001	0,77 (0,65; 0,90) p = 0,0011
Análisis exploratorio <i>post-hoc</i> con SLE y eventos cardíacos sintomáticos Seguimiento a largo plazo** <i>hazard ratio</i> (IC 95%)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

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

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

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

Cáncer de Mama Precoz (tratamiento neoadyuvante-adyuvante)

Formulación intravenosa

Hasta el momento, no existen resultados disponibles que comparen la eficacia de Herceptin administrado con quimioterapia en el tratamiento adyuvante con la eficacia obtenida en el tratamiento neoadyuvante/adyuvante.

Revisión abril 2021: FINAL.

16

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

En el ensayo MO16432, se administró Herceptin (8 mg/kg de dosis de inicio, seguido de 6 mg/kg de mantenimiento cada 3 semanas) simultáneamente con 10 ciclos de quimioterapia neoadyuvante de la siguiente manera:

- Doxorrubicina 60 mg/m² y paclitaxel 150 mg/m², administrado cada 3 semanas durante 3 ciclos,

seguido de:

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

seguido de:

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

el cual fue seguido después de cirugía de:

- Ciclos adicionales de Herceptin en adyuvancia (hasta completar 1 año de tratamiento).

Los resultados de eficacia del ensayo MO16432 se resumen en la Tabla 10. La duración media del seguimiento en el grupo de Herceptin fue 3,8 años.

Tabla 10. Resultados de eficacia del ensayo MO16432

Parámetro	Quimio + Herceptin (N = 115)	Quimio sola (N = 116)	Hazard ratio (IC 95%) valor p
Sobrevida libre de eventos - N° de pacientes con evento	46	59	0,65 (0,44; 0,96) p = 0,0275
Total de respuesta patológica completa* (IC 95%)	40% (31,0; 49,6)	20,7% (13,7; 29,2)	p = 0,0014
Sobrevida Global - N° de pacientes con evento	22	33	0,59 (0,35; 1,02) p = 0,0555

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

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

Formulación subcutánea

El ensayo BO22227 fue diseñado para demostrar la no inferioridad del tratamiento con la formulación de Herceptin s.c. frente a la formulación intravenosa de Herceptin i.v. según las variables coprimarias de farmacocinética y de eficacia (C_{\min} de trastuzumab en el ciclo 8 predosis, y tasa de respuesta patológica completa [RpC] en la cirugía definitiva, respectivamente). Un total de 595 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo operable o localmente avanzado (CMLA), incluyendo cáncer de mama inflamatorio que recibieron 8 ciclos de la formulación de Herceptin i.v. o de la formulación de Herceptin s.c. simultáneamente con quimioterapia (4 ciclos de docetaxel, infusión intravenosa de 75 mg/m², seguidos de 4 ciclos de FEC [5-fluorouracilo, 500 mg/m²; epirrubicina, 75 mg/m²; ciclofosfamida, 500 mg/m² en cada infusión o bolo intravenoso]), seguidos de cirugía, y tratamiento continuado con la formulación de Herceptin i.v. o formulación de Herceptin s.c. tal y como se randomizó inicialmente para los 10 ciclos adicionales, por un total de un año de tratamiento.

El análisis de la variable coprimaria de eficacia, RpC, definida como la ausencia de células neoplásicas invasivas en la mama, dio como resultado tasas de 40,7% (IC del 95%: 34,7 - 46,9) en el grupo de Herceptin i.v. y 45,4% (IC del 95%: 39,2 - 51,7) en el grupo de Herceptin s.c., con una diferencia de 4,7 puntos porcentuales a favor del grupo de Herceptin s.c. El límite inferior de uno de los lados del intervalo de confianza de 97,5% para la diferencia de tasas de RpC fue de -4,0, estableciendo la no inferioridad de Herceptin s.c. para las variables coprimarias.

Tabla 11. Resumen de la respuesta patológica completa (RpC)

	Herceptin i.v. (N = 263)	Herceptin s.c. (N = 260)
RpC (ausencia de células neoplásicas invasivas en la mama)	107 (40,7%)	118 (45,4%)
No respondedores	156 (59,3%)	142 (54,6%)
IC 95% exacto para tasa de RpC ¹	(34,7; 46,9)	(39,2; 51,7)
Diferencia en RpC (s.c. menos grupo i.v.)	4,70	
Límite inferior del IC 97,5% unilateral para la diferencia en RpC ²	-4,0	

¹ Intervalo de confianza para una muestra binomial utilizando el método de Pearson-Clopper.

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

Análisis de seguimiento a largo plazo con una mediana de duración de más de 40 meses apoyan la no inferioridad de la eficacia de Herceptin s.c. comparado con Herceptin i.v. con resultados comparables de SLE y SG (tasa de SLE a tres años del 73% en el grupo de Herceptin i.v. y del 76% en el grupo Herceptin s.c., y tasa de SG a tres años del 90% en el grupo de Herceptin i.v. y del 92% en el grupo de Herceptin s.c.).

Para la no inferioridad de la variable coprimaria de farmacocinética, el valor de C_{\min} de trastuzumab en el estado estacionario al final del ciclo 7, véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*. Para el perfil de seguridad comparativo, véase *Reacciones adversas*.

Revisión abril 2021: FINAL.

19

El análisis final en una mediana de seguimiento de más de 70 meses demostró una SLE y una SG similar entre los pacientes que recibieron Herceptin i.v. y los que recibieron Herceptin s.c. La tasa de SLE a 6 años fue 65% en ambos grupos (población ITT: HR = 0,98 [IC 95%: 0,74; 1,29]) y la tasa de SG, 84% en ambos grupos (población ITT: HR = 0,94 [IC 95%]: 0,61; 1,45).

En el ensayo MO28048, que investiga la seguridad y la tolerabilidad de la formulación de Herceptin s.c. como terapia adyuvante en pacientes con CMP HER2 positivo que fueron incluidos o en la cohorte de Herceptin s.c. en vial (N = 1.868 pacientes, incluyendo 20 pacientes que recibieron terapia neoadyuvante) o en la cohorte de Herceptin s.c. en sistema de administración (N = 710 pacientes, incluyendo 21 pacientes que recibieron terapia neoadyuvante), no hubo nuevas señales de seguridad. Los resultados fueron coherentes con el perfil de seguridad conocido de las formulaciones de Herceptin i.v. y Herceptin s.c. Además, el tratamiento del CMP adyuvante con una dosis fija de Herceptin s.c. en pacientes de menor peso corporal no se asoció con un aumento del riesgo de la seguridad, reacciones adversas y reacciones adversas graves, comparado con los pacientes de mayor peso corporal. Los resultados finales del estudio BO22227 en una mediana de seguimiento de más de 70 meses fueron también coherentes con el perfil de seguridad conocido de Herceptin i.v. y Herceptin s.c., y no se observaron nuevas señales de seguridad.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Herceptin en todos los grupos de la población pediátrica para cáncer de mama (véase *Posología y formas de administración*, para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Propiedades farmacocinéticas

En el ensayo BO22227 de fase III, la farmacocinética de trastuzumab en una dosis de 600 mg administrados cada tres semanas por vía subcutánea fue comparada con la vía intravenosa (8 mg/kg, dosis de carga, 6 mg/kg dosis de mantenimiento cada tres semanas). Los resultados farmacocinéticos para la variable coprimaria, C_{\min} predosis ciclo 8, demostró no inferioridad de Herceptin s.c. comparado con la dosis de Herceptin i.v. ajustado al peso corporal.

Revisión abril 2021: FINAL.

20

La media de la C_{\min} durante la fase de tratamiento neoadyuvante, en el momento de la predosis en el ciclo 8 fue mayor en el grupo de Herceptin s.c. (78,7 $\mu\text{g/ml}$) que en el grupo de Herceptin i.v. (57,8 $\mu\text{g/ml}$) del ensayo. Durante la fase adyuvante del tratamiento, en el momento de la predosis del ciclo 13, los valores de la media de la C_{\min} fueron 90,4 $\mu\text{g/ml}$ y 62,1 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente. En base a los datos observados en el ensayo BO22227, el estado de equilibrio se alcanzó en el ciclo 8 con la formulación intravenosa. Con la formulación de Herceptin s.c., las concentraciones estuvieron aproximadamente en el estado estacionario después de la dosis del ciclo 7 (predosis ciclo 8) con un pequeño aumento de la concentración (< 15%) hasta el ciclo 13. La media de la C_{\min} en la predosis subcutánea del ciclo 18 fue de 90,7 $\mu\text{g/ml}$ y es similar al ciclo 13, sugiriendo que no hay mayor incremento después del ciclo 13.

La mediana T_{\max} siguientes a la administración subcutánea fue de aproximadamente 3 días, con una variabilidad interindividual alta (rango 1 - 14 días). La media de la C_{\max} fue según se esperaba más baja en el grupo de la formulación de Herceptin s.c. (149 $\mu\text{g/ml}$) que en el intravenoso (valor al final de la infusión: 221 $\mu\text{g/ml}$).

La media del $ABC_{0-21\text{días}}$ siguiente a la dosis del ciclo 7 fue aproximadamente un 10% mayor con la formulación de Herceptin s.c. comparado con la formulación de Herceptin i.v., con valores medios de ABC de 2.268 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{día}$ y 2.056 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{día}$, respectivamente. El $ABC_{0-21\text{días}}$ siguiente a la dosis del ciclo 12 fue aproximadamente 20% superior con la formulación de Herceptin s.c. que con la dosis de Herceptin i.v. con unos valores medios de ABC de 2.610 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{día}$ y 2.179 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{día}$, respectivamente. Debido al impacto significativo del peso corporal en el clearance de trastuzumab y el uso de una dosis fija para la administración subcutánea, la diferencia de exposición entre la administración subcutánea e intravenosa dependió del peso corporal: en pacientes con un peso corporal < 51 kg, la media del ABC de trastuzumab en el estado de equilibrio fue sobre un 80% mayor después del tratamiento subcutáneo que después del intravenoso mientras que en el grupo de mayor peso corporal (> 90 kg) el ABC fue 20% más bajo después del tratamiento subcutáneo que después del intravenoso.

Un modelo farmacocinético poblacional con eliminación lineal paralela y no lineal desde el compartimento central se realizó utilizando datos farmacocinéticos agrupados de Herceptin s.c. y Herceptin i.v. del estudio fase III BO22227 para describir las concentraciones farmacocinéticas observadas después de la administración de Herceptin i.v. y Herceptin s.c. en pacientes con CMP. Se estimó que la biodisponibilidad de trastuzumab administrado como formulación subcutánea era de 77,1% y se estimó que la constante de la tasa de absorción de primer orden era 0,4 días⁻¹. El clearance lineal fue 0,111 litros/día y el volumen del compartimento central (V_c) de 2,91 litros. Los parámetros del parámetro de Michaelis-Menten fueron de 11,9 mg/día y 33,9 µg/ml para $V_{máx}$ y K_m , respectivamente. El peso corporal y la alanina aminotransferasa sérica (SGPT/ALT) mostraron una influencia estadísticamente significativa en la farmacocinética; sin embargo, las simulaciones demostraron que no son necesarios ajustes de dosis en pacientes con CMP. Los valores de los parámetros de exposición farmacocinética de la población predictora (mediana con percentiles 5° - 95°) para regímenes posológicos de Herceptin s.c. en pacientes con CMP se muestran a continuación en la Tabla 12.

Tabla 12. Valores de exposición farmacocinética de la población predictora (mediana con percentiles 5° y 95°) para regímenes posológicos de Herceptin s.c. 600 mg 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 cada tres semanas	Ciclo 1	297	28,2 (14,8 – 40,9)	79,3 (56,1 – 109)	1.065 (718 – 1.504)
	Ciclo 7 (estado estacionario)	297	75,0 (35,1 – 123)	149 (86,1 – 214)	2.337 (1.258 – 3.478)

Lavado de trastuzumab

El período de lavado de trastuzumab se valoró después de la administración subcutánea utilizando el modelo farmacocinético poblacional. Los resultados de estas simulaciones indican que al menos el 95% de los pacientes alcanzarán concentraciones que son < 1 µg/ml (aproximadamente 3% de la $C_{mín,ee}$, de la población predictora, o alrededor del 97% del lavado) en 7 meses.

Datos preclínicos sobre seguridad

Herceptin intravenoso

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

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

Herceptin subcutáneo

Se realizó un estudio de dosis única en conejos y otro de toxicidad a dosis repetidas durante 13 semanas en monos cynomolgus. El estudio en conejos se realizó específicamente para examinar aspectos de tolerancia local. El estudio de 13 semanas se realizó para confirmar que el cambio en la vía de administración y el uso del excipiente nuevo la hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20) no tuvo un efecto en las características de seguridad de Herceptin. La formulación de Herceptin s.c. se toleró bien local y sistémicamente.

La hialuronidasa se encontró en la mayoría de tejidos del cuerpo humano. Los datos preclínicos de la hialuronidasa humana recombinante mostraron que, en base a los estudios convencionales a dosis repetidas, incluyendo las variables farmacológicas de seguridad, no hay un riesgo especial en seres humanos. Los estudios toxicológicos reproductivos con rHuPH20 mostraron embriotoxicidad en ratones a una exposición sistémica alta, pero no mostraron potencial teratógeno.

Posología y formas de administración

Es obligatorio realizar el test para estudiar el HER2 antes de iniciar la terapia (*véanse Precauciones y advertencias; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*). El tratamiento con Herceptin únicamente debe iniciarse por un especialista con experiencia en quimioterapia citotóxica (*véase Precauciones y advertencias*), y únicamente debe ser administrado por un profesional sanitario.

Es importante revisar el etiquetado del producto para asegurar que se está administrando la formulación correcta (intravenosa o subcutánea a dosis fijas) al paciente, según se prescribió. La formulación de Herceptin subcutáneo no está prevista para la administración intravenosa y se debe administrar solamente por vía subcutánea.

Revisión abril 2021: FINAL.

23

El cambio de tratamiento entre las formulaciones de Herceptin i.v. y Herceptin s.c. y viceversa, utilizando un régimen posológico cada tres semanas, se investigó en el estudio MO22982 (*véase Reacciones adversas*).

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

Posología

La dosis recomendada de la formulación subcutánea de Herceptin es 600 mg independientemente del peso corporal. No se requiere dosis de carga. Esta dosis debe ser administrada subcutáneamente durante 2 - 5 minutos cada tres semanas.

En el ensayo pivotal (BO22227) la formulación de Herceptin s.c. se administró en neoadyuvancia/adyuvancia a pacientes con CMP. El tratamiento preoperatorio con quimioterapia consistió en docetaxel (75 mg/m²) seguido de FEC (5FU, epirrubicina y ciclofosfamida) a la dosis estándar.

Para el tratamiento de combinación con quimioterapia, *véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas*.

Duración del tratamiento

Los pacientes con CMM deben ser tratados con Herceptin hasta progresión de la enfermedad. Los pacientes con CMP deben ser tratados con Herceptin durante 1 año (18 ciclos cada 3 semanas) o hasta recaída de la enfermedad, lo que ocurra primero; no se recomienda prolongar el tratamiento en CMP más de un año (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

Reducción de dosis

No se hicieron reducciones de dosis de Herceptin durante los ensayos clínicos. Los pacientes pueden continuar la terapia durante los períodos reversibles de mielosupresión inducida por quimioterápicos, pero deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles complicaciones debidas a la neutropenia durante estos períodos. *Consulte el Prospecto Información para el Profesional de paclitaxel, docetaxel o inhibidor de la aromatasa para asesorarse sobre cómo reducir o retrasar las administraciones de estos medicamentos.*

Revisión abril 2021: FINAL.

24

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

Dosis omitidas

Si al paciente no se le administra alguna dosis de la formulación de Herceptin s.c., se recomienda administrar la siguiente dosis de 600 mg (es decir, la dosis omitida) lo antes posible. El intervalo entre las administraciones posteriores de la formulación de Herceptin s.c. no debe ser inferior a tres semanas.

Poblaciones especiales

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

Población pediátrica

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

Formas de administración

La dosis de 600 mg debe administrarse solamente en inyección subcutánea durante 2 - 5 minutos cada 3 semanas. Se debe alternar el lugar de la inyección entre el muslo izquierdo y derecho. Las nuevas inyecciones deben administrarse al menos a 2,5 cm del lugar anterior y nunca en zonas donde la piel esté roja, tenga hematomas, sea sensible o esté dura. Durante el tratamiento con la formulación de Herceptin s.c., los otros medicamentos de administración subcutánea se inyectarán preferentemente en sitios diferentes. Se debe observar a los pacientes durante seis horas después de la primera inyección y durante dos horas después de las siguientes inyecciones para los signos o síntomas de las reacciones relacionadas con la administración (*véanse Precauciones y advertencias; y Reacciones adversas*).

Para mayor información sobre las instrucciones de uso y manipulación de Herceptin s.c., véase *Observaciones particulares, Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*.

Revisión abril 2021: FINAL.

25

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al trastuzumab, a las proteínas murinas, a la hialuronidasa 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.

Precauciones y advertencias

Trazabilidad

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

La determinación de HER2 debe llevarse a cabo en un laboratorio especializado que pueda asegurar una adecuada validación de los procedimientos de valoración (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

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

Disfunción cardíaca

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con Herceptin tienen un riesgo mayor de desarrollar ICC (*New York Heart Association* [NYHA] Clase II–IV) o disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes tratados con Herceptin en monoterapia o en combinación con paclitaxel o docetaxel, en particular después de quimioterapia con una antraciclina (doxorrubicina o epirubicina). Estos pueden ser de moderados a graves y se han asociado a muerte (*véase Reacciones adversas*).

Además, se debe tener precaución cuando se traten pacientes con un mayor riesgo cardíaco, por ejemplo, hipertensión, antecedentes de enfermedad arterial coronaria, ICC, FEVI < 55%, edad avanzada.

Revisión abril 2021: FINAL.

26

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

Trastuzumab puede persistir en el torrente circulatorio hasta 7 meses después de la finalización del tratamiento con Herceptin en base al análisis farmacocinético poblacional de todos los datos disponibles (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*). Después de la supresión de Herceptin, los pacientes que reciban antraciclina pueden posiblemente tener un mayor riesgo de padecer disfunción cardíaca. Si fuera posible, el médico debe evitar el tratamiento basado en antraciclina hasta 7 meses después de finalizar la administración con Herceptin. En caso de que se empleen antraciclina, se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes que después del cribado basal presenten eventos cardiovasculares, deberían ser sometidos a una evaluación cardiológica más exhaustiva. La función cardíaca debe ser monitorizada en todos los pacientes durante el tratamiento (por ejemplo, cada 12 semanas). La monitorización puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca asintomática se pueden beneficiar al realizarles una monitorización más frecuente (por ejemplo, cada 6 – 8 semanas). Si los pacientes tienen una disminución continuada de la función ventricular izquierda, pero permanece asintomática, el médico debe valorar la interrupción del tratamiento en caso que no se observe beneficio clínico con la terapia con Herceptin.

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

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

Cáncer de Mama Metastásico (CMM)

No se debe administrar Herceptin y antraciclinas simultáneamente en combinación para el tratamiento de pacientes con CMM.

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

Cáncer de Mama Precoz (CMP)

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

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

Tratamiento adyuvante

No se debe administrar Herceptin y antraciclinas simultáneamente para el tratamiento adyuvante.

En los pacientes con CMP se observó un aumento en la incidencia de eventos cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando se administró Herceptin (formulación i.v.) después de la quimioterapia con antraciclinas en comparación con la administración de un régimen sin antraciclinas de docetaxel y carboplatino. Este aumento en la incidencia de eventos cardíacos fue más marcado cuando Herceptin (formulación i.v.) se administró simultáneamente con taxanos, que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses. En uno de los tres ensayos pivotaes realizados, con una mediana de seguimiento disponible de 5,5 años (BCIRG 006), se observó un aumento continuo de la tasa acumulada de eventos cardíacos sintomáticos o FEVI, en los pacientes a los que se les administró Herceptin simultáneamente con un taxano, después del tratamiento con antraciclinas; el aumento fue de hasta 2,37% en comparación con, aproximadamente, el 1% en los dos grupos de comparación (antraciclinas y ciclofosfamida seguido de taxanos y taxanos, carboplatino y Herceptin).

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

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

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

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

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

En el ensayo pivotal MO16432, Herceptin fue administrado simultáneamente con quimioterapia neoadyuvante que contenía tres ciclos de doxorubicina (dosis acumulativa de 180 mg/m²). La incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue de 1,7% en el grupo de Herceptin.

En el ensayo pivotal BO2227, Herceptin fue administrado simultáneamente con quimioterapia neoadyuvante que contenía cuatro ciclos de epirrubina (dosis acumulativa de 300 mg/m²); en una mediana de seguimiento de más de 70 meses, la incidencia de insuficiencia cardíaca/insuficiencia cardíaca congestiva fue de 0,3% en el grupo de Herceptin i.v. y 0,7% en el grupo de Herceptin s.c.

En pacientes con un peso corporal bajo (< 59 kg, el cuartil de peso corporal más bajo) la dosis fija utilizada en el grupo de Herceptin s.c. no se asoció con un aumento del riesgo de eventos cardíacos o con un descenso significativo de la FEVI.

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

Reacciones relacionadas con la administración

Con la formulación de Herceptin s.c. se sabe que ocurren reacciones relacionadas con la administración (RRAs). Se podría usar medicación previa para reducir el riesgo de la aparición de RRAs.

Aunque en un ensayo clínico con la formulación de Herceptin s.c. no se reportaron RRAs graves, en las que se incluyen disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno y dificultad respiratoria, se debe prestar atención ya que estas reacciones adversas se han asociado con la formulación intravenosa. Los pacientes deben ser observados por las RRAs durante seis horas después de la primera inyección y durante dos horas después de las siguientes inyecciones. Estos síntomas pueden ser tratados con un analgésico/antipirético como meperidina o paracetamol, o un antihistamínico como difenhidramina. Las reacciones graves a Herceptin i.v. se trataron satisfactoriamente con terapia de apoyo tal como oxígeno, beta-agonistas y corticoides. En raras ocasiones, estas reacciones se asociaron con una evolución clínica que culmina con la muerte del paciente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de una RRA fatal. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Herceptin (véase *Contraindicaciones*).

Revisión abril 2021: FINAL.

30

Reacciones pulmonares

Se recomienda precaución con la formulación de Herceptin s.c. ya que durante el período de poscomercialización se han informado reacciones pulmonares graves con el uso de la formulación intravenosa (véase *Reacciones adversas*). Estas reacciones han sido mortales en algunas ocasiones y pueden ocurrir como parte de una reacción relacionada con la infusión o aparecer tardíamente. Adicionalmente, se han reportado casos de enfermedad pulmonar intersticial incluyendo infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Los factores de riesgo asociados con la enfermedad pulmonar intersticial incluyen la terapia previa o concomitante con otras terapias antineoplásicas asociadas conocidas, tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de reacciones pulmonares. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Herceptin (véase *Contraindicaciones*). Se debe prestar atención a las neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Herceptin sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña (véase *Reacciones adversas*). Durante el tratamiento con Herceptin pueden ocurrir mareos y somnolencia (véase *Reacciones adversas*). Los pacientes que presenten síntomas relacionados con la administración (véase *Precauciones y advertencias*) deben ser advertidos para que no conduzcan o manejen maquinaria hasta que los síntomas remitan.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Herceptin y durante siete meses después de finalizar el tratamiento (*Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Embarazo

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

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

Lactancia

Un estudio llevado a cabo en monos cynomolgus a dosis 25 veces la dosis de mantenimiento semanal en seres humanos de 2 mg/kg de la formulación intravenosa de Herceptin desde el día 120 al día 150 de embarazo, demostró que trastuzumab se excreta en la leche posparto. La exposición de trastuzumab en el útero y la presencia de trastuzumab en el suero de monos lactantes no se ha asociado con ninguna reacción adversa en su crecimiento o desarrollo desde el nacimiento al mes de edad. Se desconoce si trastuzumab se secreta en la leche humana. Dado que la IgG humana se secreta en la leche humana, y el potencial de daño para el niño es desconocido, se debe evitar la lactancia durante el tratamiento con Herceptin y durante los 7 meses después de finalizar el tratamiento.

Fertilidad

No hay datos disponibles de la fertilidad.

Interacciones

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

Revisión abril 2021: FINAL.

32

Efecto de trastuzumab en la farmacocinética de otros fármacos antineoplásicos

Los datos de farmacocinética de los ensayos BO15935 y M77004 en mujeres con CMM HER2 positivo sugirieron que la exposición a paclitaxel y doxorubicina (y sus principales metabolitos 6- α -hidroxil-paclitaxel, OH-P, y doxorubicinol, DOL) no se alteraban por la presencia de trastuzumab (dosis de inicio de 8 mg/kg o 4 mg/kg i.v. seguidos de 6 mg/kg cada 3 semanas o 2 mg/kg i.v. cada semana, respectivamente).

Sin embargo, trastuzumab podría aumentar la exposición total de un metabolito de la doxorubicina, (7-deoxi-13 dihidro-doxorubicinona, D7D). La bioactividad de D7D y el impacto clínico del aumento de este metabolito no estaba claro.

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

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

Efecto de los fármacos antineoplásicos en la farmacocinética de trastuzumab

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

La comparación de los resultados farmacocinéticos en mujeres con CMM HER2 positivo de dos ensayos fase II (BO15935 y M77004) y un ensayo fase III (H0648g) en los cuales las pacientes fueron tratadas concomitantemente con Herceptin y paclitaxel y de dos ensayos fase II en los cuales Herceptin se administró en monoterapia (WO16229 y MO16982), indica que las concentraciones séricas mínimas de trastuzumab individuales y la media variaron dentro y entre los ensayos, pero no hubo ningún efecto claro de la administración concomitante de paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab. La comparación de los datos farmacocinéticos de trastuzumab del ensayo M77004 en el que mujeres con CMM HER2 positivo fueron tratadas de forma concomitante con Herceptin, paclitaxel y doxorubicina con los datos farmacocinéticos de trastuzumab de los estudios donde Herceptin se administró en monoterapia (H0649g) o en combinación con antraciclina más ciclofosfamida o paclitaxel (ensayo H0648g), sugirieron que doxorubicina y paclitaxel no tienen efecto en la farmacocinética de trastuzumab.

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

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

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Entre las reacciones adversas más graves y/o frecuentes comunicadas hasta la fecha con el uso de Herceptin (formulaciones intravenosa y subcutánea) se encuentran disfunción cardíaca, reacciones relacionadas con la administración, hematotoxicidad (en particular neutropenia), infecciones y reacciones adversas pulmonares.

El perfil de seguridad de la formulación de Herceptin s.c. (evaluado en 298 y 297 pacientes tratados con las formulaciones intravenosa y subcutánea, respectivamente) en el ensayo clínico en CMP fue en general similar al perfil de seguridad conocido para la formulación intravenosa.

Las reacciones adversas graves (definidas según los Criterios de Terminología Común para Efectos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer [NCI-CTCAE grado \geq 3], versión 3.0) se distribuyeron igualmente entre ambas formulaciones de Herceptin (52,3% frente a 53,5% en la formulación intravenosa frente a la formulación subcutánea, respectivamente).

Revisión abril 2021: FINAL.

34

Algunos acontecimientos/reacciones adversas se reportaron con una frecuencia más elevada en la formulación subcutánea:

- Las reacciones adversas graves (la mayoría de las cuales fueron identificadas debido a la hospitalización de los pacientes o prolongación de la internación ya existente): 14,1% para la formulación intravenosa frente a 21,5% para la formulación subcutánea, respectivamente. La diferencia en la tasa de reacciones adversas graves entre las formulaciones fue principalmente debida a las infecciones con o sin neutropenia (4,4% frente a 8,1%) y trastornos cardíacos (0,7% frente a 1,7%).
- Infecciones de heridas posoperatorias (intensas y/o graves): 1,7% frente a 3,0% para la formulación intravenosa frente a la formulación subcutánea, respectivamente.
- Reacciones relacionadas con la administración: 37,2% frente a 47,8% en la formulación intravenosa frente a la formulación subcutánea, respectivamente durante la fase de tratamiento.
- Hipertensión: 4,7% frente a 9,8% en la formulación intravenosa frente a la formulación subcutánea, respectivamente.

Tabla de reacciones adversas con la formulación intravenosa

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

En la Tabla 13 se presentan las reacciones adversas notificadas en relación con el uso de Herceptin i.v., solo o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes y en la fase de poscomercialización.

Todos los términos incluidos se basan en los porcentajes más altos observados en los ensayos clínicos pivotaes. Además, en la Tabla 13 se incluyen los datos posteriores a la comercialización.

Tabla 13. Reacciones adversas notificadas con Herceptin i.v., en monoterapia o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en la poscomercialización

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Infección	Muy frecuentes
	Nasofaringitis	Muy frecuentes
	Sepsis neutropénica	Frecuentes
	Cistitis	Frecuentes
	Gripe	Frecuentes
	Sinusitis	Frecuentes
	Infección cutánea	Frecuentes
	Rinitis	Frecuentes
	Infección del tracto respiratorio superior	Frecuentes
	Infección del tracto urinario	Frecuentes
	Faringitis	Frecuentes
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluye quistes y pólipos)</i>	Progresión de la neoplasia maligna	Frecuencia no conocida
	Progresión de la neoplasia	Frecuencia no conocida

Tabla 13. Reacciones adversas notificadas con Herceptin i.v., en monoterapia o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en la poscomercialización (continuación)

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Neutropenia febril	Muy frecuentes
	Anemia	Muy frecuentes
	Neutropenia	Muy frecuentes
	Disminución del recuento de glóbulos blancos / Leucopenia	Muy frecuentes
	Trombocitopenia	Muy frecuentes
	Hipoprotrombinemia	Frecuencia no conocida
	Trombocitopenia inmune	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Hipersensibilidad	Frecuentes
	+Reacción anafiláctica	Raras
	+Shock anafiláctico	Raras
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Disminución de peso / Pérdida de peso	Muy frecuentes
	Anorexia	Muy frecuentes
	Síndrome de lisis tumoral	Frecuencia no conocida
	Hiperpotasemia	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Insomnio	Muy frecuentes
	Ansiedad	Frecuentes
	Depresión	Frecuentes

Revisión abril 2021: FINAL.

37

Tabla 13. Reacciones adversas notificadas con Herceptin i.v., en monoterapia o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en la poscomercialización (continuación)

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	¹ Temblor	Muy frecuentes
	Vértigo	Muy frecuentes
	Cefalea	Muy frecuentes
	Parestesia	Muy frecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes
	Neuropatía periférica	Frecuentes
	Hipertonía	Frecuentes
<i>Trastornos oculares</i>	Somnolencia	Frecuentes
	Conjuntivitis	Muy frecuentes
	Aumento del lagrimeo	Muy frecuentes
	Sequedad ocular	Frecuentes
	Papiloedema	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	Hemorragia retinal	Frecuencia no conocida
	Sordera	Poco frecuentes

Tabla 13. Reacciones adversas notificadas con Herceptin i.v., en monoterapia o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en la poscomercialización (continuación)

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
<i>Trastornos cardíacos</i>	¹ Disminución de la presión sanguínea	Muy frecuentes
	¹ Aumento de la presión sanguínea	Muy frecuentes
	¹ Latido irregular del corazón	Muy frecuentes
	¹ Aleteo cardíaco	Muy frecuentes
	Disminución de la fracción de eyección*	Muy frecuentes
	⁺ Fallo cardíaco (congestivo)	Frecuentes
	⁺ ¹ Taquiarritmia supraventricular	Frecuentes
	Cardiomiopatía	Frecuentes
	¹ Palpitaciones	Frecuentes
	Derrame pericárdico	Poco frecuentes
	Shock cardiogénico	Frecuencia no conocida
	Ritmo de galope	Frecuencia no conocida
	<i>Trastornos vasculares</i>	Sofocos
⁺ ¹ Hipotensión		Frecuentes
Vasodilatación		Frecuentes

Tabla 13. Reacciones adversas notificadas con Herceptin i.v., en monoterapia o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en la poscomercialización (continuación)

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	+Disnea	Muy frecuentes
	Tos	Muy frecuentes
	Epistaxis	Muy frecuentes
	Rinorrea	Muy frecuentes
	+Neumonía	Frecuentes
	Asma	Frecuentes
	Alteración pulmonar	Frecuentes
	+Derrame pleural	Frecuentes
	+ ¹ Sibilancia	Poco frecuentes
	Neumonitis	Poco frecuentes
	+Fibrosis pulmonar	Frecuencia no conocida
	+Dificultad respiratoria	Frecuencia no conocida
	+Fallo respiratorio	Frecuencia no conocida
	+Infiltración pulmonar	Frecuencia no conocida
	+Edema pulmonar agudo	Frecuencia no conocida
	+Síndrome de dificultad respiratoria aguda	Frecuencia no conocida
+Broncoespasmo	Frecuencia no conocida	

Revisión abril 2021: FINAL.

40

Tabla 13. Reacciones adversas notificadas con Herceptin i.v., en monoterapia o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en la poscomercialización (continuación)

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	⁺ Hipoxia	Frecuencia no conocida
	⁺ Descenso en la saturación de oxígeno	Frecuencia no conocida
	Edema laríngeo	Frecuencia no conocida
	Ortopnea	Frecuencia no conocida
	Edema pulmonar	Frecuencia no conocida
	Enfermedad pulmonar intersticial	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea	Muy frecuentes
	Vómitos	Muy frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes
	¹ Hinchazón labial	Muy frecuentes
	Dolor abdominal	Muy frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes
	Estreñimiento	Muy frecuentes
	Estomatitis	Muy frecuentes
	Hemorroides	Frecuentes
	Sequedad de boca	Frecuentes

Tabla 13. Reacciones adversas notificadas con Herceptin i.v., en monoterapia o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en la poscomercialización (continuación)

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Lesión traumática hepatocelular	Frecuentes
	Hepatitis	Frecuentes
	Dolor a la palpación del hígado	Frecuentes
	Ictericia	Raras
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Eritema	Muy frecuentes
	Erupción cutánea	Muy frecuentes
	¹ Hinchazón de cara	Muy frecuentes
	Alopecia	Muy frecuentes
	Alteración en las uñas	Muy frecuentes
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuentes
	Acné	Frecuentes
	Sequedad de piel	Frecuentes
	Equimosis	Frecuentes
	Hiperhidrosis	Frecuentes
	Erupción maculopapular	Frecuentes

Revisión abril 2021: FINAL.

42

Tabla 13. Reacciones adversas notificadas con Herceptin i.v., en monoterapia o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en la poscomercialización (continuación)

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Prurito	Frecuentes
	Onicoclasia	Frecuentes
	Dermatitis	Frecuentes
	Urticaria	Poco frecuentes
	Angioedema	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Artralgia	Muy frecuentes
	¹ Tensión muscular	Muy frecuentes
	Mialgia	Muy frecuentes
	Artritis	Frecuentes
	Dolor de espalda	Frecuentes
	Dolor óseo	Frecuentes
	Espasmos musculares	Frecuentes
	Dolor de cuello	Frecuentes
	Dolor en una extremidad	Frecuentes

Revisión abril 2021: FINAL.

43

Tabla 13. Reacciones adversas notificadas con Herceptin i.v., en monoterapia o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en la poscomercialización (continuación)

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Trastorno renal	Frecuentes
	Glomerulonefritis membranosa	Frecuencia no conocida
	Glomerulonefropatía	Frecuencia no conocida
	Fallo renal	Frecuencia no conocida
<i>Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales</i>	Oligohidramnios	Frecuencia no conocida
	Hipoplasia renal	Frecuencia no conocida
	Hipoplasia pulmonar	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	Inflamación de la mama/mastitis	Frecuentes
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>	Astenia	Muy frecuentes
	Dolor torácico	Muy frecuentes
	Escalofríos	Muy frecuentes
	Fatiga	Muy frecuentes
	Síntomas gripales	Muy frecuentes
	Reacción relacionada con la infusión	Muy frecuentes
	Dolor	Muy frecuentes
	Fiebre	Muy frecuentes
	Inflamación de la mucosa	Muy frecuentes

Tabla 13. Reacciones adversas notificadas con Herceptin i.v., en monoterapia o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en la poscomercialización (continuación)

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el sitio de la administración</i>	Edema periférico	Muy frecuentes
	Malestar	Frecuentes
	Edema	Frecuentes
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>	Contusión	Frecuentes

⁺ Indica reacciones adversas que han sido informadas asociadas a un desenlace de muerte.

¹ Indica reacciones adversas que han sido comunicadas mayoritariamente asociadas con reacciones relacionadas con la administración. Los porcentajes específicos para estas reacciones no están disponibles.

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Disfunción cardíaca

La insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA II-IV) es una reacción adversa común a Herceptin. Se ha asociado a un desenlace de muerte. Se han observado signos y síntomas de disfunción cardíaca, tales como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope S₃ o disminución de la fracción de eyección del ventrículo en los pacientes tratados con Herceptin (véase *Precauciones y advertencias*).

En tres ensayos clínicos pivotaes en CMP de Herceptin i.v. adyuvante administrado en combinación con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca grado 3/4 (concretamente insuficiencia cardíaca congestiva sintomática) fue similar a la de los pacientes que recibieron quimioterapia sola (es decir, no recibieron Herceptin) y en pacientes a los que se les administró Herceptin secuencialmente después de un taxano (0,3% – 0,4%). La tasa fue mayor en los pacientes a los que se les administró Herceptin simultáneamente con un taxano (2,0%). En el tratamiento neoadyuvante, la experiencia de la administración simultánea de Herceptin con regímenes de antraciclinas a dosis bajas es limitada (véase *Precauciones y advertencias*).

Revisión abril 2021: FINAL.

45

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

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

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

Reacciones relacionadas con la administración/hipersensibilidad

En ensayos clínicos de Herceptin se observaron reacciones relacionadas con la administración (RRAs)/reacciones de hipersensibilidad tales como escalofríos y/o fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, dificultad respiratoria, rash, náuseas, vómitos y dolor de cabeza (*véase Precauciones y advertencias*). La tasa de RRAs de todos los niveles varía entre los ensayos dependiendo de la indicación, metodología de la recolección de datos, y si trastuzumab fue administrado simultáneamente con quimioterapia o como monoterapia.

Se han observado reacciones anafilactoides en casos aislados.

Hematotoxicidad

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

Revisión abril 2021: FINAL.

46

Reacciones pulmonares

Se producen reacciones adversas pulmonares graves con el uso de Herceptin y se han asociado a un desenlace mortal. Entre éstas se incluyen, pero no se limitan: infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria (véase *Precauciones y advertencias*).

Descripción de reacciones adversas relacionadas con la formulación subcutánea

Reacciones relacionadas con la administración

En el ensayo clínico pivotal, la tasa de RRAs de todos los niveles fue del 37,2% con la formulación intravenosa de Herceptin y 47,8% con la formulación de Herceptin s.c.; reacciones graves de grado 3 fueron notificadas en 2,0% y 1,7% de los pacientes, respectivamente durante la fase de tratamiento; no se observaron reacciones graves de grado 4 o 5.

Todas las RRAs graves con la formulación de Herceptin s.c. ocurrieron durante la administración simultánea con quimioterapia. La reacción grave más frecuente fue hipersensibilidad al medicamento.

Las reacciones sistémicas incluyeron hipersensibilidad, hipotensión, taquicardia, tos y disnea. Las reacciones locales incluyeron eritema, prurito, edema, rash y dolor en el lugar de la inyección.

Infecciones

La tasa de infecciones graves (NCI-CTCAE grado ≥ 3) fue 5,0% frente 7,1% en el grupo de la formulación intravenosa de Herceptin y en el grupo de la formulación de Herceptin s.c. respectivamente.

La tasa de infecciones graves (la mayoría de las cuales fueron identificadas por la hospitalización de los pacientes o la prolongación de la hospitalización ya existente) fue 4,4% en el grupo de la formulación intravenosa de Herceptin y 8,1% en el grupo de la formulación de Herceptin s.c. La diferencia entre las formulaciones se observó principalmente durante la fase de tratamiento adyuvante (monoterapia) y se debió principalmente a las infecciones de heridas posoperatorias, pero también a otras diversas infecciones, tales como infecciones del tracto respiratorio, pielonefritis aguda y sepsis. Los acontecimientos se resolvieron dentro de una media de 13 días en el grupo de tratamiento con Herceptin i.v. y de una media de 17 días en el grupo de tratamiento de Herceptin s.c.

Acontecimientos hipertensivos

En el ensayo pivotal BO22227 hubo más del doble de notificaciones en pacientes de todos los niveles de hipertensión con la formulación de Herceptin s.c. (4,7% frente al 9,8% en la formulación intravenosa frente a la formulación subcutánea, respectivamente), con una proporción mayor de pacientes con acontecimientos adversos graves (NCI-CTCAE grado ≥ 3) < 1% frente a 2,0% en la formulación intravenosa y subcutánea, respectivamente. Todos los pacientes con excepción de uno para los que se les había notificado hipertensión grave, tuvieron antecedentes de hipertensión antes de ingresar en el ensayo. Algunos de los acontecimientos graves ocurrieron el día de la inyección.

Inmunogenicidad

En el estudio neoadyuvante-adyuvante del CMP (BO22227), en una mediana de seguimiento de más de 70 meses, el 10,1% (30/296) de los pacientes tratados con Herceptin i.v. y el 15,9% (47/295) de los pacientes que recibieron los viales de Herceptin s.c. desarrollaron anticuerpos anti-trastuzumab. Se detectaron anticuerpos anti-trastuzumab neutralizantes en muestras posteriores a las iniciales en 2 de 30 pacientes en el grupo de Herceptin i.v. y en 3 de 47 en el grupo de Herceptin s.c. El 21,0% de los pacientes tratados con la formulación de Herceptin s.c. desarrollaron anticuerpos contra el excipiente hialuronidasa (rHuPH20).

No se conoce la relevancia clínica de estos anticuerpos. La presencia de anticuerpos anti-trastuzumab no tuvo impacto en la farmacocinética, eficacia (determinada por la respuesta patológica completa [RpC] y sobrevida libre de eventos [SLE]) y la seguridad determinada por la aparición de RRAs de Herceptin i.v. y Herceptin s.c.

Cambio de tratamiento entre las formulaciones de Herceptin i.v. y Herceptin s.c. y viceversa

En el estudio MO22982 se investigó el cambio entre las formulaciones de Herceptin i.v. y Herceptin s.c. con el objetivo primario de evaluar la preferencia de los pacientes por la vía intravenosa o subcutánea para la administración de trastuzumab. En este ensayo se investigaron 2 cohortes (una utilizando la formulación subcutánea en vial y otra con la formulación subcutánea en sistema de administración) utilizando un diseño cruzado de 2 grupos con 488 pacientes que fueron aleatorizados a una de las dos secuencias diferentes de tratamiento con Herceptin cada tres semanas (i.v. [ciclos 1-4] \rightarrow s.c. [ciclos 5-8], o s.c. [ciclos 1-4] \rightarrow i.v. [ciclos 5-8]). Había pacientes tanto sin tratamiento previo con Herceptin i.v. (20,3%) como pre-expuestos a Herceptin i.v. (79,7%). Para la secuencia i.v. \rightarrow s.c. (formulación s.c. en vial y formulación s.c. en sistema de administración en cohortes combinadas), se describieron tasas de acontecimientos adversos (todos los grados) pre-cambio (ciclos 1-4) y pos-cambio (ciclos 5-8) de 53,8% frente a 56,4%, respectivamente; para la secuencia s.c. \rightarrow i.v. (formulación s.c. en vial y formulación s.c. en sistema de administración en cohortes combinadas), se describieron tasas de acontecimientos adversos (todos los grados) pre y pos-cambio de 65,4% frente a 48,7%, respectivamente.

Revisión abril 2021: FINAL.

48

Las tasas pre-cambio (ciclos 1-4) de acontecimientos adversos graves, acontecimientos adversos grado 3 e interrupciones del tratamiento debido a acontecimientos adversos fueron bajas (< 5%) y similares a las tasas pos-cambio (ciclos 5-8). No se notificaron acontecimientos adversos de grado 4 o grado 5.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Herceptin® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a argentina.safety@roche.com.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

***“Ante cualquier inconveniente con el producto,
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos>
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”***

Sobredosificación

Se han administrado dosis únicas de hasta 960 mg de la formulación de Herceptin s.c. sin notificación de efectos inesperados.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;

Policlínico Dr. G. A. Posadas: (011) 4654-6648; (011) 4658-7777;

Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115; (011) 4363-2100/2200 (Interno 6217).

Observaciones particulares

Incompatibilidades

La formulación de Herceptin s.c. es una solución lista para su uso y no debe mezclarse o diluirse con otros productos.

No se observaron incompatibilidades entre la formulación subcutánea de Herceptin y el material de jeringa de polipropileno o de policarbonato o entre las agujas de transferencia o inyección de acero inoxidable y los tapones cono Luer de polietileno.

Revisión abril 2021: FINAL.

49

Período de validez

El medicamento es física y químicamente estable durante 48 horas a 2°C a 8°C una vez transferido desde el vial a la jeringa, y posteriormente, 6 horas a temperatura ambiente (inferior a 25°C) con luz natural difusa.

Desde el punto de vista microbiológico, como Herceptin no contiene ningún conservante antimicrobiano, el medicamento debe usarse inmediatamente.

Precauciones especiales de conservación

Los viales deben conservarse en heladera entre 2°C a 8°C. No congelar. Mantener el vial en el envase original para proteger su contenido de la luz.

Una vez que Herceptin s.c. es retirado de la heladera debe ser administrado dentro de las 6 horas y mantenerse a una temperatura inferior a 25°C.

Para las condiciones de conservación del medicamento una vez abierto, véanse *Período de validez*; y *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*.

Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio incoloro (tipo I), con tapón de goma butílico recubierto con resina fluorada y precinto de aluminio con disco de plástico desprendible. Cada vial monodosis contiene 600 mg de Herceptin en 5 ml de solución (120 mg/ml).

Envase con 1 vial.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes de la administración se debe inspeccionar visualmente Herceptin para asegurar que no hay partículas sólidas o cambios de color.

Herceptin s.c. es únicamente para un solo uso.

Desde el punto de vista microbiológico, como Herceptin no contiene ningún conservante antimicrobiano, el medicamento debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, la preparación debe realizarse en condiciones asépticas validadas y controladas. Después de transferir la solución a la jeringa, se recomienda reemplazar la aguja por un tapón de cierre de jeringa para evitar que se seque la solución en la aguja y que no afecte la calidad del medicamento. La aguja de inyección hipodérmica debe ajustarse inmediatamente a la jeringa antes de la administración seguido de un ajuste del volumen a 5 ml.

Revisión abril 2021: FINAL.

50

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentación

Vial de 6 ml, con 5 ml de solución para inyección subcutánea,
con 600 mg (120 mg/ml) de trastuzumab envase con 1

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 48.062.

Fabricado para: F. Hoffmann-La Roche S. A.
Basilea, Suiza

Por: F. Hoffmann-La Roche, Ltd.
Kaiseraugst, Suiza

Importado por: Productos Roche S. A. Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

Servicio de Atención al Cliente (Argentina):
0800-77-ROCHE (76243)

Fecha de la última revisión: abril 2021.
RI+EMA(IB0169)+CDS: 20.0C+21.0N/A.

Revisión abril 2021: FINAL.

51



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto HERCEPTIN SC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 51 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.12.10 11:35:57 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.12.10 11:35:58 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Herceptin® s.c. 600 mg/5 ml
solución para inyección subcutánea
Trastuzumab
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Lea toda la *Información para el Paciente* detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.

- Conserve esta *Información para el Paciente*, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta alguna reacción adversa mencionada o no en esta *Información para el Paciente*.

Contenido de la *Información para el Paciente*

1. Qué es Herceptin s.c. y para qué se utiliza
2. Qué información necesita saber antes de que le administren Herceptin s.c.
3. Cómo es el tratamiento con Herceptin s.c.
4. Posibles reacciones adversas
5. Conservación de Herceptin s.c.
6. Contenido del envase e información adicional

1. QUÉ ES HERCEPTIN S.C. Y PARA QUÉ SE UTILIZA

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

Revisión abril 2021: FINAL.

1

Su médico puede prescribir Herceptin s.c. para el tratamiento del cáncer de mama cuando:

- Tenga cáncer de mama precoz, con niveles altos de una proteína llamada HER2.
- Tenga cáncer de mama metastásico (cáncer de mama en el que se ha diseminado el tumor original) con niveles altos de HER2. Se puede prescribir Herceptin s.c. en combinación con los medicamentos quimioterápicos, paclitaxel o docetaxel, como primer tratamiento para el cáncer de mama metastásico o se puede prescribir solo si otros tratamientos no han tenido éxito. También se utiliza en combinación con otros medicamentos llamados inhibidores de la aromatasas en pacientes con altos niveles de HER2 y receptor hormonal positivo para el cáncer de mama metastásico (cáncer que es sensible a la presencia de hormonas sexuales femeninas).

2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE QUE LE ADMINISTREN HERCEPTIN S.C.

No use Herceptin s.c.:

- Si es alérgico al trastuzumab (principio activo de Herceptin s.c.), a las proteínas murinas (ratón), o a alguno de los demás componentes de este medicamento (*enumerados en la Sección 6. Composición de Herceptin s.c.*).
- Si tiene problemas respiratorios graves en reposo debido a su tumor o si necesita tratamiento con oxígeno.

Precauciones y advertencias

Su médico supervisará estrechamente su tratamiento.

Revisiones cardíacas

El tratamiento con Herceptin s.c. solo o junto con un taxano puede afectar al corazón, especialmente si ha recibido en alguna vez una antraciclina (taxanos y antraciclinas son dos tipos de medicamentos utilizados para tratar el cáncer). Los efectos pueden ser de moderados a graves y pueden producir la muerte. Por lo tanto, deberá revisar su función cardíaca antes, durante (cada 3 meses) y después (entre 2 y 5 años) del tratamiento con Herceptin s.c. Si desarrolla cualquier signo de insuficiencia cardíaca (es decir, bombeo inadecuado de la sangre por el corazón), le revisarán cómo funciona su corazón más frecuentemente (cada 6 a 8 semanas), pueda que reciba tratamiento para la insuficiencia cardíaca o puede tener que interrumpir el tratamiento con Herceptin s.c.

Revisión abril 2021: FINAL.

2

Consulte con su médico antes de que le administren Herceptin s.c. si:

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

Si recibe Herceptin s.c. con cualquier otro medicamento para tratar el cáncer, tales como, paclitaxel, docetaxel, un inhibidor de la aromatasas, carboplatino o cisplatino, debe leer también la *Información para el Paciente* de estos medicamentos.

Niños y adolescentes

Herceptin s.c. no se recomienda en menores de 18 años de edad.,

Otros medicamentos y Herceptin s.c.

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

Pueden pasar hasta 7 meses para que Herceptin s.c. se elimine del cuerpo. Por lo tanto, si va a tomar cualquier nuevo medicamento dentro de los 7 meses siguientes a la finalización del tratamiento, debe informar a su médico que ha sido tratado con Herceptin s.c.

Embarazo, lactancia y fertilidad

- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte con su médico antes de utilizar este medicamento.
- Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Herceptin s.c. y durante al menos 7 meses después de finalizar el tratamiento.
- Su médico le explicará los riesgos y beneficios de recibir Herceptin s.c. durante el embarazo. En raras ocasiones, se ha observado una disminución del líquido que rodea al bebé en desarrollo dentro del útero (líquido amniótico) en mujeres embarazadas a las que se les administró Herceptin s.c. Esto puede ser perjudicial para el bebé que tiene en su útero y se ha asociado con unos pulmones que no se desarrollan completamente con resultado de muerte del feto.

Lactancia

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

Consulte con su médico antes de tomar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

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

Sodio

Herceptin s.c. contiene menos de 1 mmol de sodio por dosis; esto es “esencialmente exento de sodio”.

3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON HERCEPTIN S.C.

Antes de empezar el tratamiento con Herceptin s.c. su médico determinará la cantidad de HER2 en su tumor. Sólo serán tratados los pacientes con gran cantidad de HER2. Herceptin s.c. debe ser administrado solamente por un profesional de la salud.

Revisión abril 2021: FINAL.

4

Existen dos tipos (formulaciones) diferentes de Herceptin:

- Una se administra como infusión en una vena (infusión intravenosa).
- La otra se administra como una inyección bajo la piel (inyección subcutánea).

Es importante revisar el etiquetado del medicamento para asegurar que se está administrando la formulación correcta según se recetó. La formulación subcutánea de Herceptin s.c. a dosis fijas no es para administración intravenosa y se debe administrar solamente como inyección subcutánea.

Su médico puede considerar cambiar su tratamiento de Herceptin intravenoso por Herceptin subcutáneo (y viceversa) si lo considera apropiado para usted.

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

La dosis recomendada es de 600 mg. Herceptin s.c. se administra en inyección subcutánea (debajo de la piel) durante 2 a 5 minutos cada tres semanas.

Se debe alternar el lugar de la inyección entre el muslo izquierdo y derecho. Las nuevas inyecciones se deben administrar al menos a 2,5 cm de distancia del lugar anterior. No se debe aplicar la inyección en zonas donde la piel esté roja, tenga hematomas, sea sensible o esté dura.

Si se están utilizando otros medicamentos por vía subcutánea durante el tratamiento con Herceptin s.c., debe usar un lugar de inyección diferente.

Herceptin s.c. no se debe mezclar o diluir con otros productos.

Si interrumpe el tratamiento con Herceptin s.c.

No interrumpa el tratamiento con este medicamento sin consultarlo primero con su médico. Todas las dosis se deben administrar en el momento adecuado cada 3 semanas. Esto ayuda a que su medicamento funcione adecuadamente.

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

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte con su médico.

4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir reacciones adversas, aunque no todas las personas las sufran. Algunas de estas reacciones adversas pueden ser graves y requerir hospitalización.

Durante el tratamiento con Herceptin s.c. pueden ocurrir escalofríos, fiebre y otros síntomas similares a la gripe. Estos son muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas). Otros síntomas relacionados son: sensación de malestar (náuseas), vómitos, dolor, aumento de la tensión muscular y agitación, dolor de cabeza, mareos, dificultad respiratoria, disminución o aumento de la presión arterial, alteraciones del ritmo cardíaco (palpitaciones, arritmias o latido cardíaco irregular), hinchazón de la cara y labios, erupción y sensación de cansancio. Algunos de estos síntomas pueden ser graves y algunos pacientes han fallecido (*véase en la Sección 2. Qué información necesita saber antes de que le administren Herceptin s.c.*).

Un profesional de la salud le hará seguimiento durante la administración y durante al menos seis horas después del comienzo de la primera administración y durante las dos horas después del comienzo de las siguientes administraciones.

Reacciones adversas graves

Otras reacciones adversas pueden presentarse en cualquier momento durante el tratamiento con Herceptin s.c. **Comuníquese con su médico si sufre alguna de las siguientes reacciones adversas:**

- A veces se pueden producir problemas de corazón durante el tratamiento y ocasionalmente después de interrumpir el tratamiento, y estos pueden ser graves. Estos incluyen debilitación del músculo cardíaco que posiblemente pueda provocar insuficiencia cardíaca, inflamación de la membrana que recubre al corazón y alteración del ritmo. Esto puede producir síntomas tales como: falta de aire (incluso si es falta de aire por las noches), tos, retención de líquidos (hinchazón) de las piernas o de los brazos, palpitaciones (arritmias o latido cardíaco irregular) (*véase en la Sección 2. Qué información necesita saber antes de que le administren Herceptin s.c., Revisiones cardíacas*).

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

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

Si usted experimenta alguno de estos síntomas cuando su tratamiento con Herceptin s.c. haya finalizado, debe consultar con su médico y le informará de que ha sido tratado previamente con Herceptin s.c.

Existen dos tipos (formulaciones) de Herceptin:

- Una se administra como infusión en vena durante 30 a 90 minutos.
- La otra se administra como inyección subcutánea durante 2 a 5 minutos.

En el ensayo clínico que comparó estas dos formulaciones, las infecciones y reacciones adversas que afectaban al corazón y que requirieron tratamiento en el hospital fueron más frecuentes con la formulación subcutánea. También se produjeron más reacciones locales en el lugar de la inyección y más aumentos de la presión arterial. Otras reacciones adversas fueron similares.

Reacciones adversas muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Infecciones.
- Diarrea.
- Estreñimiento.
- Ardor de estómago (dispepsia).
- Fatiga.
- Erupción en la piel (rash cutáneo).
- Dolor en el pecho.
- Dolor abdominal.
- Dolor de articulaciones.
- Recuento bajo de glóbulos rojos y blancos sanguíneos (que ayudan a luchar contra la infección) a veces con fiebre.
- Dolor muscular.
- Conjuntivitis.
- Lagrimeo.
- Hemorragia nasal.
- Secreción nasal.
- Caída de cabello.
- Temblor.
- Sofocos.
- Mareos.
- Alteración de las uñas.
- Pérdida de peso.
- Pérdida de apetito.
- Dificultad para dormir (insomnio).
- Alteración del gusto.

Revisión abril 2021: FINAL.

7

- Recuento bajo de plaquetas.
- Hematomas.
- Entumecimiento u hormigueo en los dedos de las manos y pies.
- Enrojecimiento, hinchazón o úlceras en la boca y/o garganta.
- Dolor, hinchazón, enrojecimiento u hormigueo en las manos y/o pies.
- Dificultad al respirar.
- Dolor de cabeza.
- Tos.
- Vómitos.
- Náuseas.

Otras reacciones adversas frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Reacciones alérgicas.
- Infecciones de garganta.
- Infecciones de vejiga y en la piel.
- Inflamación de la mama.
- Inflamación del hígado.
- Trastornos renales.
- Incremento del tono o tensión muscular (hipertonía).
- Dolor en los brazos y/ en las piernas.
- Erupción en la piel con picazón.
- Sensación de sueño (somnialecia).
- Hemorroides.
- Picazón.
- Sequedad de boca y de la piel.
- Sequedad de ojos.
- Sudor.
- Sentimiento de debilidad y malestar.
- Ansiedad.
- Depresión.
- Asma.
- Infección en los pulmones.
- Alteración pulmonar.
- Dolor de espalda.
- Dolor de cuello.
- Dolor de huesos.
- Acné.
- Calambres en las piernas.

Revisión abril 2021: FINAL.

8

Otras reacciones adversas poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Sordera.
- Erupción en la piel con ampollas.
- Respiración sibilante.
- Inflamación o cicatrización de los pulmones.

Otras reacciones adversas raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Ictericia.
- Reacciones anafilácticas.

Otras reacciones adversas comunicadas con el uso de Herceptin s.c. (no se ha podido estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles):

- Coagulación anormal de la sangre o insuficiencia en la coagulación.
- Niveles altos de potasio.
- Inflamación o hemorragias en la parte posterior de los ojos.
- Shock.
- Ritmo cardíaco anormal.
- Dificultad para respirar.
- Insuficiencia respiratoria.
- Infiltración pulmonar.
- Acumulación aguda de líquido en los pulmones.
- Estrechamiento agudo de las vías respiratorias.
- Niveles anormales bajos de oxígeno en sangre.
- Dificultad para respirar estando acostado.
- Acumulación aguda de líquido en los pulmones (edema pulmonar).
- Daño hepático.
- Inflamación de la cara, los labios y la garganta.
- Fallo renal.
- Niveles anormalmente bajos de fluidos que rodean al feto en el útero.
- Fallo de los pulmones del niño para desarrollarse en el útero.
- Desarrollo anormal de los riñones del niño en el útero.

Algunas de las reacciones adversas que puede tener se pueden deber a su cáncer de mama. Si se le administra Herceptin s.c. en combinación con quimioterapia, algunas de las reacciones pueden también deberse a la propia quimioterapia.

Si experimenta reacciones adversas, consulte con su médico.

Revisión abril 2021: FINAL.

9

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Herceptin® s.c. al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a argentina.safety@roche.com.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

***“Ante cualquier inconveniente con el producto,
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos>
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”***

5. CONSERVACIÓN DE HERCEPTIN S.C.

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en la etiqueta, después de “VEN”. Corresponde al último día del mes que se indica.
- Los viales deben conservarse en heladera entre 2°C a 8°C. No congelar. Mantener el vial en el envase original para proteger su contenido de la luz.
- Una vez que Herceptin s.c. es retirado de la heladera debe ser administrado dentro de las 6 horas y mantenerse a una temperatura inferior a 25°C.
- No utilizar este medicamento si observa cualquier partícula sólida en el líquido o alteraciones en el color antes de su administración.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Herceptin s.c.

- El principio activo es trastuzumab. Cada vial contiene un total de 600 mg de trastuzumab (120 mg/ml).
- Los otros ingredientes son: hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20), L-histidina, L-hidrocloruro de histidina monohidrato, α,α -trehalosa dihidrato, L-metionina, polisorbato 20 y agua para inyectables.

Revisión abril 2021: FINAL.

10

Aspecto de Herceptin s.c. y contenido del envase

Herceptin s.c. es una solución inyectable, que se presenta en un vial de vidrio incoloro (tipo I), con tapón de goma butílico recubierto con resina fluorada y precinto de aluminio con disco de plástico desprendible. Cada vial monodosis contiene 600 mg de Herceptin en 5 ml de solución (120 mg/ml). La solución es de transparente a opalescente y de incolora a amarillenta.

Envase con 1 vial.

Fecha de la última revisión: abril 2021.

RI+EMA(IB0169)+CDS: 20.0C+21.0N/A.

Nota: Textos de la Información para el Paciente no impactados por la modificación solicitada; únicamente se modifican la fecha y la versión de la revisión.

Revisión abril 2021: FINAL.

11



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Info paciente HERCEPTIN SC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.12.10 11:35:38 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.12.10 11:35:39 -03:00