



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

Disposición

Número:

Referencia: 1-0047-2002-000044-21-7

VISTO el Expediente 1-0047-2002-000044-21-7 del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S. A. Q. E I., solicita autorización de nuevos prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada HERCEPTIN® I.V. / TRASTUZUMAB VIAL CON 150 MG Y 440 MG, aprobada por CERTIFICADO N° 48.062 .

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463.

Que obra en las presentes actuaciones el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

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:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a PRODUCTOS ROCHE S. A. Q. E I. los nuevos prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada HERCEPTIN® I.V. / TRASTUZUMAB VIAL CON 150 MG Y 440 MG, aprobada por CERTIFICADO N° 48.062 adjuntados como IF-2021-14873075-APN-

DECBR#ANMAT e IF-2021-14872966-APN-DECBR#ANMAT

ARTÍCULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 48.062, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición y textos de prospectos e información para el paciente autorizados Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-2002-000044-21-7

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.03.12 14:05:10 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.03.12 14:05:14 -03:00

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

Herceptin®

Trastuzumab

Roche Polvo para concentrado para solución para infusión intravenosa

Vial con 150 mg y vial con 440 mg: Industria Norteamericana

Expendio bajo receta archivada

Composición

Cada vial monodosis contiene 150 mg de trastuzumab, en un excipiente compuesto por clorhidrato de L-histidina 3,36 mg, L-histidina 2,16 mg, dihidrato de α , α -trehalosa 136,2 mg y polisorbato 20: 0,60 mg.

Disolvente: No se suministra el agua para las preparaciones inyectables.

Cada vial multidosis contiene 440 mg de trastuzumab, en un excipiente compuesto por clorhidrato de L-histidina 9,9 mg, L-histidina 6,4 mg, dihidrato de α , α -trehalosa 400,0 mg y polisorbato 20: 1,8 mg.

Disolvente: Cada vial contiene agua bacteriostática para inyectables c.s.p. 20,9 ml (como disolvente) y alcohol bencílico 229,9 mg (1,1%, como conservante antimicrobiano).

Herceptin 150 mg y 440 mg es un polvo liofilizado para preparar una solución concentrada administrable en infusión de color blanco a amarillo pálido. El concentrado reconstituido de Herceptin contiene 21 mg/ml de trastuzumab.

El disolvente es un líquido límpido e incoloro.

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:

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

Cáncer de Mama Precoz (CMP)

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

- Después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si procede) (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).
- Después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino.
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguido de tratamiento en adyuvancia con 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*).

Cáncer gástrico metastásico (CGM)

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

Herceptin debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer gástrico metastásico, cuyos tumores sobreexpresen HER2, definido por IHQ2+ y confirmado por un resultado SISH o FISH o por un resultado IHQ3+. Se deben emplear métodos de valoración exactos y validados (*véanse Precauciones y advertencias; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: L01XC03.

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal.

Propiedades farmacodinámicas

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). La sobreexpresión de HER2 se observa en el 20% - 30% de los cánceres de mama primarios. Estudios de las tasas de positividad de HER2 en cáncer gástrico (CG), cuando se utiliza tinción inmunohistoquímica (IHQ) e hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) o hibridación *in situ* por colorimetría (CISH) han mostrado que existe una gran variación en la tasa de positividad de HER2, que oscila entre un 6,8% y un 34,0% para IHQ y entre un 7,1% y un 42,6% para FISH. Los ensayos indican que los pacientes con cáncer de mama, cuyos tumores sobreexpresan HER2 tienen una sobrevida 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 dependiente de anticuerpos mediada por células (ADCC). Se ha demostrado *in vitro*, que la ADCC mediada por trastuzumab se ejerce preferentemente sobre células que sobreexpresan HER2 si se compara con células cancerosas que no sobreexpresan HER2.

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

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 (véase *Precauciones y advertencias*). La sobreexpresión de HER2 puede ser detectada empleando una evaluación basada en técnicas inmunohistoquímicas (IHQ) de bloques tumorales fijados. La amplificación del gen HER2 puede ser detectada usando hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) o hibridación *in situ* por colorimetría (CISH) de bloques tumorales fijados. Los pacientes se elegirán para ser tratados con 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

En el ensayo BO18255 (ToGA), los pacientes cuyos tumores fueron IHQ3+ o FISH positivos fueron definidos como HER2 positivos, y por lo tanto, fueron incluidos en el ensayo. Según los resultados de ensayos clínicos, los efectos beneficiosos se limitaron a los pacientes con el nivel más alto de la sobreexpresión de la proteína HER2, definida como una calificación 3+ por IHQ, o 2+ por IHQ y como un resultado de FISH positivo.

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

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

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

Tabla 2. Sistema de puntuación recomendado para evaluar los patrones de tinción IHQ en cáncer gástrico

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

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

Eficacia clínica y seguridad Cáncer de Mama Metastásico (CMM)

Herceptin se ha empleado en monoterapia en ensayos clínicos con pacientes con CMM cuyos tumores sobreexpresaban HER2 y que hubieran recaído a uno o más regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica (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 ha sido estudiada 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 ó 1+ fueron excluidas. Más del 70% de las pacientes 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% IHQ3+ y/o FISH positivo.

Dosificación semanal para Cáncer de Mama Metastásico

Los resultados de eficacia provenientes de los estudios en monoterapia y en combinación se resumen en la Tabla 3:

Tabla 3. Resultados de eficacia de los ensayos de tratamiento de monoterapia y de combinación

Parámetros	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)
TTP (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)

TTP = tiempo hasta progresión; “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.

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 mejoras 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 en monoterapia (no comparativos) y en combinación se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4. Resultados de eficacia de los ensayos no comparativos de tratamiento de monoterapia y de combinación

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

TTP = tiempo hasta progresión; "n.e.": indica que no pudo ser estimado o que no se ha alcanzado aún; IC: intervalo de confianza.

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

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

³ BO15935.

⁴ MO16419.

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 más 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)

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 estudios multicéntricos, aleatorizados:

- El ensayo BO16348 fue diseñado para comparar un año y dos años de tratamiento de Herceptin cada tres semanas versus observación, en pacientes con CMP con HER2 positivo después de cirugía, quimioterapia establecida y radioterapia (si procede). Además, se realizó una comparación entre el tratamiento con 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 estudios 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 estudio NCCTG N9831 también se investigó la adición secuencial de Herceptin a quimioterapia AC→P en pacientes con CMP HER2 positivo después de cirugía.
- El estudio BCIRG 006 fue diseñado para investigar la combinación del tratamiento de Herceptin con docetaxel tanto después de la quimioterapia AC asociado bien en combinación con docetaxel y carboplatino en pacientes con CMP HER2 positivo después de cirugía.

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

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

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

Los resultados de eficacia del ensayo BO16348 después de una mediana de seguimiento de 12 meses* y 8 años** están resumidos en la Tabla 5:

Tabla 5. Resultados de eficacia del ensayo BO16348

Parámetros	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 0,54		< 0,0001 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	506 (29,8%) 1.191 (70,2%)	399 (23,4%) 1.303
	(93,3%) < 0,0001 0,51		(76,6%) < 0,0001 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	488 (28,8%) 1.209 (71,2%)	399 (23,4%) 1.303
	(94,6%) < 0,0001 0,50		(76,6%) < 0,0001 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	350 (20,6%) 1.347 (79,4%)	278 (16,3%) 1.424
	(98,2%) 0,24 0,75		(83,7%) 0,0005 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 i.v.).

*** 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 supervivencia 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.

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 supervivencia 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 (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 estudios NSAPB B-31 y NCCTG N9831 Herceptin fue administrado en combinación con paclitaxel, después de quimioterapia AC.

Doxorrubicina y ciclofosfamida fueron administrados concomitantemente 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 6. 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 6. 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*

Parámetros	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 (15,4)	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 sobrevida 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% (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, una investigación 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 también dio lugar a una disminución del 37% en el riesgo de muerte.

El análisis final planificado anticipadamente de SG del análisis conjunto de los estudios 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 sobrevida 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%).

Los resultados finales de SG del análisis conjunto de los estudios NSAPB B-31 y NCCTG N9831 se resumen en la Tabla 7.

Revisión setiembre 2020: FINAL.

15

Tabla 7. Análisis final de la sobrevida global del análisis conjunto de los ensayos NSAPB B31 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 de la 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 estudio BCIRG 006, Herceptin fue administrado tanto en combinación con docetaxel, después de la quimioterapia (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 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, día 1 de cada ciclo posterior), que fue seguido de:
- 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 cada 3 semanas después durante un total de 52 semanas.

Revisión setiembre 2020: FINAL.

16

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

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

Parámetros	AC→D (N = 1.073)	AC→DH (N = 1.074)	Hazard ratio frente 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 (evento 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 9. Esquema de los análisis de eficacia de BCIRG 006 AC→D frente a DCarbH

Parámetros	AC→D (N = 1.073)	DCarbH (N = 1.074)	Hazard ratio frente 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 SG) - N° de pacientes con evento	80	56	0,66 (0,47, 0,93) p = 0,0182

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

Revisión setiembre 2020: FINAL.

17

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% (86,7% frente a 80,9%) en el grupo AC→DH (Herceptin) y de 4,6% (85,5% frente a 80,9%) en el grupo de DCarbH (Herceptin) comparado con AC→D.

En el estudio 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 análisis 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 acontecimientos cardíacos sintomáticos y se resume en la Tabla 10.

Tabla 10. Resultados del análisis exploratorio post-hoc del análisis conjunto de los ensayos clínicos NSABP B-31 y NCCTG N9831* y BCIRG 006 combinando eventos de SLE y acontecimientos cardíacos sintomáticos

Parámetros	AC→PH (frente AC→P) (NSABP B31 y NCCTG 9831)*	AC→DH (frente AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (frente AC→D) (BCIRG 006)
Análisis primario de eficacia SLE hazard ratios (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 hazard ratios (IC 95%) Valor p	0,61 (0,54, 0,69) p < 0,0001	0,72 (0,61, 0,85) p < 0,0001	0,77 (0,65, 0,90) p = 0,0011
Análisis exploratorio post-hoc con SLE y efectos sintomáticos cardíacos seguimiento a largo plazo** hazard ratios (IC 95%)	0,67 (0,60, 0,75)	0,77 (0,66, 0,90)	0,77 (0,66, 0,90)

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

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

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

Cáncer de Mama Precoz (tratamiento neoadyuvante-adyuvante)

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.

En el tratamiento neoadyuvante-adyuvante, en el ensayo MO16432, ensayo multicéntrico, aleatorizado, 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 estudio 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 estudio 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:

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

seguido de:

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

seguido de:

- CMF el 1^{er} y 8^{vo} día de 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 11. La duración mediana del seguimiento en el grupo de Herceptin fue 3,8 años.

Tabla 11. Resultados de eficacia del ensayo MO16432

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

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

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

Cáncer gástrico metastásico (CGM)

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

La quimioterapia se administró de la siguiente manera:

- capecitabina – 1.000 mg/m² diarios, por vía oral, 2 veces al día durante 14 días, cada 3 semanas durante 6 ciclos (desde la noche del día 1 a la mañana del día 15 de cada ciclo)

o

- 5-fluorouracilo intravenoso – 800 mg/m²/día, en infusión intravenosa continua durante 5 días, cada 3 semanas durante 6 ciclos (del día 1 al día 5 de cada ciclo).

Cualquiera de los tratamientos anteriores se administró junto con:

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

Los resultados de eficacia del ensayo BO18255, se resumen en la Tabla 12.

Tabla 12. Resultados de eficacia del ensayo BO18255

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

FP+H: Fluoropirimidina/cisplatino + Herceptin.

FP: Fluoropirimidina/cisplatino.

^a = Odds ratio.

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

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

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

Población pediátrica

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

Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de trastuzumab se evaluó en un análisis de un modelo farmacocinético poblacional utilizando un conjunto de datos de 1.582 sujetos, incluyendo pacientes con CMM, CMP, CGM HER2 positivo u otros tipos de tumor y voluntarios sanos, en 18 ensayos clínicos de fase I, II y III donde recibieron Herceptin IV. Un modelo bicompartimental con eliminación lineal paralela y no lineal desde el compartimiento central describió el perfil de trastuzumab concentración-tiempo. Debido a la eliminación no lineal, el clearance total aumentó con la disminución de la concentración. Por lo tanto, no se puede deducir un valor constante de la vida media de trastuzumab. El $t_{1/2}$ disminuye con la disminución de las concentraciones dentro de un intervalo de dosis (*véase Tabla 15*). Pacientes con CMM y CMP tuvieron parámetros farmacocinéticos (por ejemplo, clearance [Cl], volumen del compartimiento central [V_c]) y valores de exposición en el estado estacionario (C_{\min} , C_{\max} y ABC) similares a los obtenidos en la población predictora. El clearance lineal fue de 0,136 litro/día para CMM, 0,112 litro/día para CMP y 0,176 litro/día para CGM. Los valores de los parámetros de eliminación no lineales fueron 8,81 mg/día para la tasa de eliminación máxima (V_{\max}) y 8,92 $\mu\text{g/ml}$ para la constante de Michaelis-Menten (K_m) para los pacientes con CMM, CMP y CGM. El volumen del compartimiento central fue de 2,62 litros para los pacientes con CMM y CMP y de 3,63 litros para pacientes con CGM. En el modelo farmacocinético poblacional final, además del tipo de tumor primario, el peso corporal y la aspartato aminotransferasa sérica y la albúmina sérica fueron identificadas como covariables estadísticamente significativas que afectaban la exposición a trastuzumab. Sin embargo, la magnitud del efecto de estas covariables en la exposición a trastuzumab indica que no es probable que estas covariables tengan un efecto clínicamente significativo en las concentraciones de trastuzumab.

Los valores de exposición farmacocinética de la población predictora (mediana con percentiles 5° – 95°) y los valores de los parámetros farmacocinéticos a concentraciones clínicamente relevantes (C_{\max} y C_{\min}) para los pacientes con CMM, CMP y CGM tratados con los regímenes posológicos semanal y cada 3 semanas autorizados se muestran a continuación en la Tabla 13 (ciclo 1), Tabla 14 (estado estacionario) y Tabla 15 (parámetros farmacocinéticos).

Tabla 13. Valores de exposición farmacocinética del ciclo 1 de la población predictora (mediana con percentiles 5° – 95°) para regímenes posológicos de Herceptin IV en pacientes con CMM, CMP y CGM

Regímenes	Tipo de tumor primario	N	C_{mín} (µg/ml)	C_{máx} (µg/ml)	ABC_{0-21 días} (µg•día/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg cada 3 semanas	CMM	805	28,7 (2,9 – 46,3)	182 (134 – 280)	1.376 (728 – 1.998)
	CMP	390	30,9 (18,7 – 45,5)	176 (127 – 227)	1.390 (1.039 – 1.895)
	CGM	274	23,1 (6,1 – 50,3)	132 (84,2 – 225)	1.109 (588 – 1.938)
4 mg/kg + 2 mg/kg cada semana	CMM	805	37,4 (8,7 – 58,9)	76,5 (49,4 – 114)	1.073 (597 – 1.584)
	CMP	390	38,9 (25,3 – 58,8)	76,0 (54,7 – 104)	1.074 (783 – 1.502)

Tabla 14. Valores de exposición farmacocinética en el estado estacionario de la población predictora (con percentiles 5° – 95°) para regímenes posológicos de Herceptin IV en pacientes con CMM, CMP y CGM

Regímenes	Tipo de tumor primario	N	C _{mín ee} * (µg/ml)	C _{máx ee} ** (µg/ml)	ABC _{ee 0-21 días} (µg·día/ml)	Tiempo para el estado estacionario (semana)***
8 mg/kg + 6 mg/kg cada 3 semanas	CMM	805	44,2 (1,8 – 85,4)	179 (123 – 266)	1.736 (618 – 2.756)	12
	CMP	390	53,8 (28,7 – 85,8)	184 (134 – 247)	1.927 (1.332 – 2.771)	15
	CGM	274	32,9 (6,1 – 88,9)	131 (72,5 – 251)	1.338 (557 – 2.875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg cada semana	CMM	805	63,1 (11,7 – 107)	107 (54,2 – 164)	1.710 (581 – 2.715)	12
	CMP	390	72,6 (46 – 109)	115 (82,6 – 160)	1.893 (1.309 – 2.734)	14

* C_{mín ee} = C_{mín} en el estado estacionario.

** C_{máx ee} = C_{máx} en el estado estacionario.

*** Tiempo hasta el 90% del estado estacionario.

Tabla 15. Valores de los parámetros farmacocinéticos en el estado estacionario de la población predictora para regímenes posológicos de Herceptin IV en pacientes con CMM, CMP y CGM

Regímenes	Tipo de tumor primario	N	Rango de CI total desde $C_{máx\ ee}$ hasta $C_{mín\ ee}$ (litro/día)	Rango de $t_{1/2}$ desde $C_{máx\ ee}$ hasta $C_{mín\ ee}$ (día)
8 mg/kg + 6 mg/kg cada 3 semanas	CMM	805	0,183 – 0,302	15,1 – 23,3
	CMP	390	0,158 – 0,253	17,5 – 26,6
	CGM	274	0,189 – 0,337	12,6 – 20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg cada semana	CMM	805	0,213 – 0,259	17,2 – 20,4
	CMP	390	0,184 – 0,221	19,7 – 23,2

Lavado de trastuzumab

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

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

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

Datos preclínicos sobre seguridad

No existió evidencia de toxicidad aguda o asociada a dosis múltiples en estudios de hasta 6 meses o en toxicidad reproductiva en teratología, fertilidad en hembras o en estudios de toxicidad gestacional tardía/transferencia placentaria. 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.

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 la administración de quimioterapia citotóxica (*véase Precauciones y advertencias*), y únicamente debe ser administrado por un profesional sanitario.

Es importante revisar el *Prospecto Información para el Profesional* 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 intravenoso no está prevista para la administración subcutánea y se debe administrar solamente por vía intravenosa.

El cambio de tratamiento entre las formulaciones de Herceptin intravenoso y Herceptin subcutáneo 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 Kadcyly (trastuzumab emtansina).

Posología

Cáncer de Mama Metastásico (CMM) Pauta cada tres semanas

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

Pauta semanal

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

Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel

En los estudios pivotaes (H0648g, M77001), el paclitaxel o el docetaxel fueron administrados el día siguiente después de la dosis de inicio de Herceptin (para información acerca de las dosis, véase el *Prospecto Información para el Profesional* de paclitaxel o docetaxel), e inmediatamente después de las dosis siguientes de Herceptin si la dosis precedente de Herceptin fue bien tolerada.

Administración en combinación con un inhibidor de la aromatasas

En el ensayo pivotal (BO16216) se administró Herceptin junto con anastrozol desde el día 1. No hubo restricciones acerca de cómo administrar en el tiempo Herceptin y anastrozol (para información acerca de la dosis, véase el *Prospecto Información para el Profesional* de anastrozol o de otros inhibidores de la aromatasas).

Cáncer de Mama Precoz (CMP) Pauta semanal y cada 3 semanas

En la pauta cada 3 semanas la dosis de inicio recomendada de Herceptin es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada de Herceptin es de 6 mg/kg de peso cada 3 semanas, comenzando 3 semanas después de la dosis de inicio.

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

Para tratamiento en combinación con quimioterapia, véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*.

Cáncer Gástrico Metastásico (CGM) Pauta cada 3 semanas

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso cada 3 semanas, comenzando 3 semanas después de la dosis de inicio.

Cáncer de mama y cáncer gástrico

Duración del tratamiento

Los pacientes con CMM o CGM deben ser tratados con 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

Durante los ensayos clínicos no se efectuó ninguna reducción de dosis de Herceptin. 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 información sobre cómo reducir o retrasar las administraciones de estos medicamentos.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) desciende ≥ 10 puntos respecto al valor inicial y hasta por debajo del 50%, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más, o si se ha desarrollado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática se debe considerar seriamente interrumpir el tratamiento con 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 ha administrado alguna de las dosis de Herceptin y ha transcurrido una semana o menos, debe administrársele tan pronto como sea posible la dosis habitual de mantenimiento (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 6 mg/kg). No hay que esperar al siguiente ciclo. Las dosis de mantenimiento posteriores se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con la pauta semanal o con la pauta cada 3 semanas, respectivamente.

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

Poblaciones especiales

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en pacientes de edad avanzada ni en aquellos 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 existe un uso relevante de Herceptin en la población pediátrica.

Formas de administración

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

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

Para consultar las instrucciones de reconstitución de la formulación de Herceptin intravenoso antes de la administración, véase *Observaciones particulares, Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al trastuzumab, a las proteínas murinas 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

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

La determinación de HER2 debe llevarse a cabo en un laboratorio especializado que pueda asegurar una adecuada validación de los procedimientos de valoración (*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 insuficiencia cardíaca congestiva (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 (doxorubicina 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.

Todos los candidatos para el tratamiento con Herceptin, pero especialmente aquellos tratados previamente con antraciclinas y ciclofosfamida (AC), deben ser sometidos a examen cardíaco basal incluyendo historial y exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y/o ventriculografía isotópica (MUGA) o resonancia magnética nuclear. La monitorización puede ayudar a identificar a los 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 beneficiario antes de decidir el tratamiento con Herceptin.

Revisión setiembre 2020: FINAL.

31

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 antraciclinas pueden posiblemente tener un mayor riesgo de padecer disfunción cardíaca. Si fuera posible, el especialista debe evitar el tratamiento basado en antraciclinas hasta 7 meses después de finalizar el tratamiento con Herceptin. En caso de que se empleen antraciclinas, 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 especialista 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 la FEVI por debajo del 50%, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más, o se ha desarrollado una ICC sintomática, se debe considerar seriamente suspender el tratamiento con Herceptin, a menos que los beneficios para un paciente concreto sean considerados mayores que los riesgos.

Si se desarrolla insuficiencia cardíaca sintomática durante la terapia con Herceptin, debe tratarse con los medicamentos habituales para la ICC. En 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 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 si se administra Herceptin y antraciclinas simultáneamente.

Revisión setiembre 2020: FINAL.

32

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

Los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiera tratamiento con medicamentos, antecedentes de ICC o existencia de ICC (NYHA, Clase II - IV), FEVI < 55%, otras 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 cáncer de mama precoz y, por lo tanto, el tratamiento no se puede recomendar en estos pacientes.

Tratamiento adyuvante

No se debe administrar Herceptin y antraciclinas simultáneamente en combinación 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 después de la quimioterapia con antraciclina 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 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 estudios 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 (antraciclina y ciclofosfamida seguido de taxano 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 recibieron Herceptin después de la finalización de 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.

Revisión setiembre 2020: FINAL.

33

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con CMP elegibles para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, Herceptin debe ser administrado simultáneamente con antraciclinas solo en pacientes no tratados previamente y solo con regímenes de antraciclinas a dosis bajas, es decir, dosis máximas acumulativas de doxorrubicina 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 doxorrubicina (dosis acumulativa de 180 mg/m²).

La incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue 1,7% en el grupo de Herceptin.

El ensayo pivotal BO22227 fue diseñado para demostrar no inferioridad del tratamiento con la formulación subcutánea de Herceptin frente al tratamiento con la formulación intravenosa de Herceptin basado en las variables co-primarias de farmacocinética y de eficacia (C_{mín} de trastuzumab en el ciclo 8 pre-dosis, y tasa de RpC en la cirugía definitiva, respectivamente) (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas del Prospecto Información para el Profesional de Herceptin s.c.*). En el ensayo pivotal BO22227, Herceptin fue administrado simultáneamente con un tratamiento de quimioterapia neoadyuvante que contenía cuatro ciclos de epirubicina (dosis acumulativa de 300 mg/m²); en una mediana de seguimiento de más de 70 meses, la incidencia de insuficiencia cardíaca/insuficiencia cardíaca congestiva fue de 0,3% en el grupo de Herceptin intravenoso.

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

Reacciones asociadas a la infusión e hipersensibilidad

Se han notificado reacciones graves asociadas a la infusión con Herceptin las cuales incluyeron disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, disminución de la saturación de oxígeno, anafilaxia, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema (*véase Reacciones adversas*). Se puede utilizar medicación previa para reducir el riesgo de aparición de estos acontecimientos. La mayoría de estas reacciones ocurren durante o dentro de las 2,5 horas siguientes al comienzo de la primera infusión. Si aparece una reacción a la infusión, se debe interrumpir o administrarse de forma más lenta y el paciente debe ser monitorizado hasta la resolución de todos los síntomas observados (*véase Posología y formas de administración*). Estos síntomas pueden ser tratados con un analgésico/antipirético como meperidina o paracetamol, o un antihistamínico como difenhidramina. La mayoría de los pacientes presentaron resolución de los síntomas y posteriormente recibieron infusiones adicionales de Herceptin. Las reacciones graves se trataron satisfactoriamente con terapia de apoyo tal como oxígeno, beta-agonistas y corticoides. En raras ocasiones, estas reacciones se asocian a una trayectoria clínica que culmina con la muerte del paciente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de una reacción fatal a la infusión. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Herceptin (*véase Contraindicaciones*).

También se ha notificado una mejora inicial seguida de un deterioro clínico y reacciones tardías con un rápido deterioro clínico. Se han producido fallecimientos en horas y hasta una semana después de la infusión. En muy raras ocasiones, los pacientes han experimentado la aparición de síntomas relacionados con la infusión y reacciones pulmonares más de seis horas después del inicio de la infusión con Herceptin. Los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de un inicio tardío y deben ser instruidos para contactar con su médico si aparecen estos síntomas.

Reacciones pulmonares

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

Herceptin inyectable multidosis

El alcohol bencílico, conservante utilizado en el agua bacteriostática para preparaciones inyectables suministrada, provocó efectos tóxicos en recién nacidos y niños menores de 3 años. En caso de que Herceptin i.v. deba administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, el polvo deberá diluirse únicamente con agua para preparaciones inyectables y sólo se empleará una dosis por frasco. Se descartará cualquier residuo no utilizado. El agua estéril para preparaciones inyectables que se usa para la reconstitución de un concentrado para infusión de 150 mg de trastuzumab para inyección única no contiene alcohol bencílico.

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 o somnolencia (*véase Reacciones adversas*). Los pacientes que presenten síntomas relacionados con la infusión (*véase Precauciones y advertencias*) deben ser avisados para que no conduzcan o manejen maquinaria hasta que los síntomas remitan.

Fertilidad, embarazo y lactancia***Mujeres en edad fértil***

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Herceptin y durante 7 meses después de finalizar el tratamiento (*véase 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 de 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 queda embarazada durante el tratamiento con Herceptin o dentro de los 7 meses siguientes 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 lactantes a dosis 25 veces la dosis de mantenimiento semanal en seres humanos de 2 mg/kg de la formulación intravenosa de Herceptin demostró que trastuzumab se excreta en la leche. La presencia de trastuzumab en el suero de monos lactantes no se ha asociado con ninguna reacción adversa en su crecimiento o desarrollo desde el nacimiento al mes de edad. Se desconoce si trastuzumab se secreta en la leche humana. Dado que la IgG humana se secreta en la leche humana, y el potencial de daño para el niño es desconocido, se debe evitar la lactancia durante la terapia y hasta los 7 meses después de finalizar dicha terapia.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre 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.

Efecto de trastuzumab en la farmacocinética de otros fármacos antineoplásicos

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

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

Los datos del ensayo JP16003, ensayo con un grupo único de 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 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 JP6003), 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 (formulación intravenosa y subcutánea) se encuentran disfunción cardíaca, reacciones relacionadas con la infusión, hematotoxicidad (en particular neutropenia), infecciones y reacciones adversas pulmonares.

Tabla de reacciones adversas

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 ($< 1/10.000$). Se ha añadido una categoría adicional, "frecuencia no conocida", cuando la frecuencia no se puede estimar con los datos disponibles. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

En la Tabla 16 se presentan las reacciones adversas notificadas en relación con el uso de Herceptin intravenoso, solo o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes y en la etapa de poscomercialización.

Todos los términos incluidos se basan en los porcentajes más altos observados en los ensayos clínicos pivotaes. Además, en la Tabla 16 se incluyen los datos posteriores a la comercialización.

Tabla 16. Reacciones adversas notificadas con Herceptin intravenoso en monoterapia o en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en la etapa de poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas	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
<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

Tabla 16. Reacciones adversas notificadas con Herceptin intravenoso en monoterapia o en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en la etapa de poscomercialización (continuación)

Revisión setiembre 2020: FINAL.

40

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Insomnio	Muy frecuentes
	Ansiedad	Frecuentes
	Depresión	Frecuentes
<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
	Somnolencia	Frecuentes
<i>Trastornos oculares</i>	Conjuntivitis	Muy frecuentes
	Aumento del lagrimeo	Muy frecuentes
	Sequedad ocular	Frecuentes
	Papiledema	Frecuencia no conocida
	Hemorragia retinal	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	Sordera	Poco frecuentes

Tabla 16. Reacciones adversas notificadas con Herceptin intravenoso en monoterapia o en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en la etapa de poscomercialización (continuación)

Revisión setiembre 2020: FINAL.

Clasificación por órganos y sistemas	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
	⁺ Insuficiencia cardíaca (congestiva)	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	Muy frecuentes
	⁺ ¹ Hipotensión	Frecuentes
	Vasodilatación	Frecuentes

Tabla 16. Reacciones adversas notificadas con Herceptin intravenoso en monoterapia o en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en la etapa de poscomercialización (continuación)

Revisión setiembre 2020: FINAL.

42

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
	+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
	+Insuficiencia respiratoria	Frecuencia no conocida
	+Infiltración pulmonar	Frecuencia no conocida
	+Edema pulmonar agudo	Frecuencia no conocida
	+Síndrome respiratorio agudo	Frecuencia no conocida
	+Broncoespasmo	Frecuencia no conocida
	+Hipoxia	Frecuencia no conocida
	+Disminución de 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
	Hinchazón labial	Muy frecuentes
	Dolor abdominal	Muy frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes
	Estreñimiento	Muy frecuentes
	Estomatitis	Muy frecuentes
	Hemorroides	Frecuentes
	Sequedad de boca	Frecuentes

Tabla 16. Reacciones adversas notificadas con Herceptin intravenoso en monoterapia o en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en la etapa de poscomercialización (continuación)

Revisión setiembre 2020: FINAL.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Lesión traumática hepatocelular	Frecuentes
	Hepatitis	Frecuentes
	Dolor con 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
	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	

Tabla 16. Reacciones adversas notificadas con Herceptin intravenoso en monoterapia o en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en la etapa de poscomercialización (continuación)

Revisión setiembre 2020: FINAL.

44

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Trastorno renal	Frecuentes
	Glomerulonefritis membranosa	Frecuencia no conocida
	Glomerulonefropatía	Frecuencia no conocida
	Insuficiencia 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
	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 comunicadas asociadas a un desenlace de muerte.

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

* Observadas con la quimioterapia combinada seguida de antraciclinas y combinada con taxanos.

Tabla 16. Reacciones adversas notificadas con Herceptin intravenoso en monoterapia o en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en la etapa de poscomercialización (continuación)

Revisión setiembre 2020: FINAL.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Disfunción cardíaca

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

En tres ensayos clínicos pivotaes de Herceptin adyuvante administrado en combinación con quimioterapia, la incidencia de alteración cardíaca grado 3/4 (concretamente insuficiencia cardíaca congestiva sintomática) fue similar a la de los pacientes que recibieron quimioterapia sola (es decir, no recibieron 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*).

Cuando se administró Herceptin después de terminar la quimioterapia adyuvante, se observó insuficiencia cardíaca 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) después de 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 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 las 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 intravenoso, la incidencia de alteración cardíaca varió entre 9% y 12% cuando se dio en combinación con paclitaxel comparado con 1% - 4% para paclitaxel solo. En monoterapia, la incidencia fue 6% - 9%. La tasa mayor de disfunción cardíaca se observó en los pacientes que estaban recibiendo 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 tratamiento estándar para la ICC.

Reacciones a la infusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad

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

Las reacciones anafilácticas graves que requieren intervención inmediata adicional, pueden ocurrir durante la primera o segunda infusión de Herceptin (*véase Precauciones y advertencias*) y han sido asociadas con un desenlace de muerte.

Se han observado reacciones anafilactoides en casos aislados.

Hematotoxicidad

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

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*).

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 intravenoso desarrollaron anticuerpos frente a trastuzumab. Se detectaron anticuerpos anti-trastuzumab neutralizantes en muestras posteriores a las iniciales en 2 de 30 pacientes en el grupo de Herceptin intravenoso.

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

No hay datos disponibles de inmunogenicidad para Herceptin en cáncer gástrico.

Cambio de tratamiento entre las formulaciones de Herceptin intravenoso y Herceptin subcutáneo y viceversa

En el ensayo MO22982 se investigó el cambio entre las formulaciones de Herceptin intravenoso y Herceptin subcutáneo 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 la 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 (IV [ciclos 1-4] → SC [ciclos 5-8], o SC [ciclos 1-4] → IV [ciclos 5-8]). Había pacientes tanto sin tratamiento previo con Herceptin IV (20,3%) como preexpuestos a Herceptin IV (79,7%). Para la secuencia IV→SC (formulación SC en vial y formulación SC en sistema de administración en cohortes combinadas), se describieron tasas de reacciones adversas (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 SC→IV (formulación SC en vial y formulación SC en sistema de administración en cohortes combinadas), se describieron tasas de reacciones adversas (todos los grados) pre y pos-cambio de 65,4% frente a 48,7%, respectivamente.

Las tasas pre-cambio (ciclos 1-4) de reacciones adversas graves, reacciones adversas grado 3 e interrupciones del tratamiento debido a reacciones adversas fueron bajas (< 5%) y similares a las tasas pos-cambio (ciclos 5-8). No se notificaron reacciones adversas 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 de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Herceptin® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77ROCHE (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

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

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

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

Este medicamento no debe mezclarse o diluirse con otros, excepto los mencionados en “Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones”.

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

Período de validez

- Vial con 150 mg:

Período de validez de la solución reconstituida

Después de la reconstitución con agua para preparaciones inyectables, la solución reconstituida es física y químicamente estable durante 48 horas a 2°C - 8°C.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución reconstituida debe diluirse inmediatamente en solución para infusión. En caso contrario, la persona que lo administre será responsable de los tiempos y las condiciones de almacenamiento previo al uso del medicamento que, en general, no deberían exceder las 24 horas a una temperatura de 2°C a 8°C, a menos que la reconstitución se realice mediante técnicas asépticas controladas y validadas.

No congelar la solución reconstituida.

Período de validez de la solución para infusión que contiene el producto reconstituido

La solución para infusión (solución para infusión de cloruro de sodio al 0,9%) que contiene el producto reconstituido es física y químicamente estable durante 24 horas a una temperatura de 2°C a 8°C.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución para infusión intravenosa de Herceptin i.v. debe usarse inmediatamente. En caso contrario, la persona que lo administre será responsable de los tiempos y las condiciones de almacenamiento previo al uso del medicamento que, en general, no deberían exceder las 24 horas a una temperatura de 2°C a 8°C, a menos que la reconstitución y la dilución se realicen mediante técnicas asépticas controladas y validadas.

- Vial con 440 mg:

Período de validez de la solución reconstituida

El contenido de un vial de Herceptin i.v. reconstituido con agua bacteriostática para preparaciones inyectables suministrada con el envase puede conservarse durante 28 días a una temperatura comprendida entre 2°C y 8°C.

La solución reconstituida contiene un conservante y puede entonces utilizarse en administraciones repetidas. Cualquier resto de solución reconstituida deberá desecharse en un plazo de 28 días.

Herceptin i.v. debe ser reconstituido con agua para preparaciones inyectables cuando es administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico (*véase Precauciones y advertencias*). En caso de que Herceptin i.v. sea reconstituido con agua para preparaciones inyectables, sólo debe ser utilizada una dosis de Herceptin i.v. por vial. La solución reconstituida debe ser empleada inmediatamente y cualquier porción no administrada debe ser descartada.

No congelar la solución reconstituida.

Período de validez de la solución para infusión que contiene el producto reconstituido

La solución para infusión (solución para infusión de cloruro de sodio al 0,9%) que contiene el producto reconstituido es física y químicamente estable durante 24 horas a una temperatura de 2°C a 8°C.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución para infusión intravenosa de Herceptin i.v. debe usarse inmediatamente. En caso contrario, la persona que lo administre será responsable de los tiempos y las condiciones de almacenamiento previo al uso del medicamento que, en general, no deberían exceder las 24 horas a una temperatura de 2°C a 8°C, a menos que la reconstitución y la dilución hayan tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

Precauciones especiales de conservación

- Vial con 150 mg y vial con 440 mg:

Los viales deben conservarse en heladera entre 2°C a 8°C.

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

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se deben emplear métodos asépticos adecuados.

Reconstitución

Herceptin i.v. se debe manejar cuidadosamente durante la reconstitución. Si durante la misma se produce espuma excesiva o se agita la solución reconstituida de Herceptin se pueden originar problemas con la cantidad de solución de Herceptin que se pueda extraer del vial.

- *Instrucciones para la reconstitución - vial con 440 mg:*

La reconstitución se debe realizar con agua bacteriostática para inyección (suministrada en el envase), que contiene alcohol bencílico al 1,1%. De esta manera, se obtiene una solución para dosis múltiples, que contiene 21 mg/ml de trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,0. Se debe evitar el empleo de otros solventes para reconstitución, excepto por agua para preparaciones inyectables en caso de pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico.

1. Con una jeringa estéril, inyecte lentamente 20 ml de agua bacteriostática para preparaciones inyectables en el vial que contiene Herceptin i.v. liofilizado, dirigiendo el flujo hacia el liofilizado.
2. Mueva el vial en círculos con suavidad para ayudar la reconstitución. *¡No lo agite!*

- *Instrucciones para la reconstitución – vial con 150 mg:*

1. Con una jeringa estéril, inyecte lentamente 7,2 ml de agua estéril para preparaciones inyectables en el vial que contiene Herceptin i.v. liofilizado, dirigiendo el flujo hacia el liofilizado.
2. Mueva el vial en círculos con suavidad para ayudar la reconstitución. *¡No lo agite!*

La formación de una ligera espuma después de la reconstitución es usual. Deje el vial en reposo durante aproximadamente 5 minutos. Herceptin i.v. reconstituido es una solución transparente de incolora a amarillo pálido y debe estar esencialmente libre de partículas visibles.

Dilución de la solución reconstituida

Se determinará el volumen de solución requerida:

- *sobre la base de la dosis inicial de 4 mg de trastuzumab/kg de peso corporal o dosis semanales posteriores de 2 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:*

Volumen (ml) = Peso corporal (kg) x dosis (4 mg/kg dosis inicial ó 2 mg/kg para dosis sucesivas)
21 (mg/ml, concentración de la solución reconstituida)

- *sobre la base de la dosis inicial de 8 mg de trastuzumab/kg de peso corporal o dosis posteriores cada 3 semanas de 6 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:*

Volumen (ml) = Peso corporal (kg) x dosis (8 mg/kg dosis inicial ó 6 mg/kg para dosis sucesivas)
21 (mg/ml, concentración de la solución reconstituida)

La cantidad apropiada de solución se deberá extraer del vial y añadirse a una bolsa de infusión que contenga 250 ml de cloruro sódico al 0,9%. No se debe emplear soluciones de glucosa (*véase Incompatibilidades*). La bolsa debe invertirse suavemente varias veces para mezclar la solución y evitar la formación de espuma. Los medicamentos de uso parenteral deben comprobarse visualmente antes de su administración para detectar la posible existencia de partículas o decoloración. Se debe administrar la infusión inmediatamente después de haber sido preparada (*véase Período de validez*).

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 con 150 mg de trastuzumab envase con 1

Vial con 440 mg de trastuzumab + 1 vial con
20 ml de agua bacteriostática para inyectables envase con 1

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

Vial con 150 mg y vial con 440 mg:

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

Por: Genentech Inc.,
Hillsboro, Oregon, EE.UU.

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 última revisión: setiembre 2020.

RI+EMA(II/0160)+ANMAT(Shpe+Nvo link RA)+CDS: 18.0C+19.0C+20.0P.



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

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROSPECTO HERCEPTIN IV

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 56 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.02.20 11:58:30 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.02.20 11:58:31 -03:00