FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

HERCEPTIN SOLUCIÓN INYECTABLE 600mg/5mL

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
20 AGO 2013
Nº Ref.: RF 401453/12
Nº Registro: B-2332/13
Firma Profesional:

Herceptin®

Trastuzumab

Agente antineoplásico

1. DESCRIPCIÓN

1.1 Grupo farmacoterapéutico

Agente antineoplásico.

Código ATC: L01 XC03

1.2 Forma farmacéutica

Formulación intravenosa (i.v.):

Polvo para concentrado para solución para infusión.

Formulación subcutánea (s.c.):

Solución inyectable.

1.3 Vía de administración

Formulación i.v.:

Infusión intravenosa.

Formulación s.c.:

Inyección subcutánea.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

1.4 Declaración de esterilidad / radiactividad

Producto estéril.

1.5 Composición cualitativa y cuantitativa

Principio activo: trastuzumab.

Formulación i.v.:

~~Viales monodosis con 60 mg y 150 mg y viales multidosis~~ con 440 mg de polvo para concentrado para solución para infusión. El concentrado reconstituido de Herceptin contiene 21 mg/mL de trastuzumab.

Formulación s.c.:

Viales con una dosis fija de 600 mg/5 mL en solución inyectable (no se debe diluir ni reconstituir).

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 Indicaciones terapéuticas

Formulación i.v. y s.c.:

Carcinoma de mama

Carcinoma de mama metastásico (CMM)

Herceptin está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CMM con sobreexpresión de HER2:

- en monoterapia en los que hayan recibido previamente al menos dos regímenes de quimioterapia contra su enfermedad metastásica. Previa quimioterapia debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano a menos que el paciente no esté apto para

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

estos tratamientos. Pacientes con receptores hormonales positivos deben también haber fallado la terapia hormonal, a menos que el paciente no esté apto para este tratamiento.

- en politerapia con Paclitaxel ~~o docetaxel~~ en pacientes que no hayan recibido previamente quimioterapia contra su enfermedad metastásica y para quienes la antraciclina no es adecuada.
- en politerapia con docetaxel en pacientes que no hayan recibido previamente quimioterapia contra su enfermedad metastásica.
- en combinación con un inhibidor de la aromatasa en las pacientes postmnopausicas que presenten CMM con positividad de receptores hormonales, no previamente tratado con trastuzumab.

Carcinoma de mama precoz (CMP)

Herceptin está indicado para el tratamiento del carcinoma de mama precoz (incipiente) HER2-positivo en pacientes adultos:

- tras cirugía, quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si procede).
- tras 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 seguida de Herceptin adyuvante en el carcinoma de mama localmente avanzado (incluido el cáncer inflamatorio) o tumores >2 cm de diámetro.

Herceptin debe ser usado solamente en pacientes con cáncer de mama precoz o metastasico en aquellos tumores que tienen la sobreexpresión de HER2 o la amplificación del gen HER2 determinada por una técnica validada.

Indicación Solo para la formulación i.v.:

Carcinoma gástrico avanzado

Herceptin en combinación con capecitabina o 5-fluorouracilo i.v. y un derivado del platino está indicado como tratamiento de pacientes con adenocarcinoma del estómago o de la unión

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

gastroesofágica HER2-positivo que no hayan recibido previamente tratamiento anticanceroso de su enfermedad metastásica.

2.2 Posología y administración

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

El tratamiento con Herceptin solo debe ser iniciado por un medico con experiencia en administración de quimioterapia citotoxica, y debe administrarlo un profesional sanitario cualificado.

Es importante controlar las etiquetas del producto para asegurarla correcta formulación (intravenoso o subcutáneo a dosis fija) del medicamento que va a administrarse al paciente,es el prescrito. .

La información disponible acerca del cambio de pacientes de la formulación i.v. a la s.c. es escasa. Debe observarse el intervalo de administración de una vez cada tres semanas. No se han realizado estudios del cambio de pacientes de la formulación s.c. a la i.v.

Formulación intravenosa (v. 4. Datos farmacéuticos):

La formulación i.v. de Herceptin no está destinada a la administración s.c.

Herceptin debe administrarse en infusión i.v.

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

Pauta semanal:

Dosis inicial:

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

Dosis siguientes: La dosis semanal recomendada de Herceptin es de 2 mg/kg de peso. Si la dosis previa se toleró bien, puede administrarse la siguiente en infusión de 30 minutos.

Pauta alternativa cada 3 semanas:

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

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

Formulación subcutánea (v. 4. Datos farmacéuticos):

La formulación s.c. de Herceptin no está destinada a la administración i.v. y debe ser administrada solo por inyección subcutánea.

No se necesita una dosis inicial de carga.

La dosis fija recomendada de Herceptin es de 600 mg/5mL, independientemente del peso del paciente. Esta dosis debe administrarse en 2- 5 minutos cada tres semanas.

La formulación subcutánea de Herceptin en el estudio clínico pivotal (BO22227) fue administrada en terapia neoadyuvante/adyuvante en pacientes con cáncer de mama precoz. El régimen de quimioterapia preoperatoria consiste en docetaxel (75mg/m^2) seguido de FEC (5FU, epirrubicina y ciclofosfamida) a dosis estándar.

Debe alternarse el lugar de inyección entre el muslo izquierdo y el derecho. En cada nueva inyección debe guardarse una distancia de al menos 2,5 cm (1 pulgada) del lugar anterior y han de evitarse las zonas de piel enrojecida, sensible a la presión, dura o con hematomas. Es aconsejable que otros medicamentos de administración s.c. se inyecten en zonas diferentes durante el tratamiento con Herceptin. Los pacientes deben ser observados por 6 horas después de la primera inyección y por dos horas después de las subsiguientes inyecciones por reacciones relacionadas a signos y síntomas de la administración.

Duración del tratamiento

En los estudios clínicos, los pacientes con CMM o carcinoma gástrico avanzado (CGA) recibieron Herceptin hasta la progresión de la enfermedad. Los pacientes con CMP deben recibir tratamiento durante 1 año o hasta la recidiva de la enfermedad, lo que ocurra primero.

Dosis omitidas

Formulación i.v.:

Si un paciente omite una dosis de Herceptin durante una semana o menos, a continuación debe

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

administrarse lo antes posible la dosis de mantenimiento habitual (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg). No se debe esperar hasta el siguiente ciclo programado. Las dosis de mantenimiento siguientes de Herceptin (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg) deben administrarse según el plan original.

Si un paciente omite una dosis de Herceptin durante más de una semana, debe recibir una nueva dosis inicial en infusión de aproximadamente 90 minutos (pauta semanal: 4 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 4 mg/kg). Las dosis de mantenimiento siguientes de Herceptin (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg) deben administrarse según el plan original.

Si un paciente omite una dosis de Herceptin durante más de una semana, debe recibir una nueva dosis inicial en infusión de aproximadamente 90 minutos (pauta semanal: 4 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 8 mg/kg). Las dosis de mantenimiento siguientes de Herceptin (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg) deben administrarse según el plan original.

Formulación s.c.:

Si un paciente omite una dosis, se recomienda administrar lo antes posible la siguiente (600 mg) (es decir, la dosis omitida). El intervalo entre dos dosis consecutivas de Herceptin no debe ser inferior a tres semanas.

Reducción de las dosis

En los estudios clínicos no se efectuó ninguna reducción de la dosis de Herceptin. Los pacientes pueden continuar el tratamiento con Herceptin durante periodos de mielodepresión reversible inducida por la quimioterapia, pero se los debe vigilar estrechamente para detectar posibles complicaciones de una neutropenia durante esos periodos. Deben observarse las instrucciones específicas para paclitaxel, docetaxel o inhibidor de la aromatasa para la reducción de la dosis o el retraso de quimioterapia.

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

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

2.2.1 Pautas posológicas especiales

Ancianos

Los datos sugieren que la edad no altera la disposición de Herceptin (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales). En los ensayos clínicos, los pacientes ancianos no recibieron dosis reducidas de Herceptin.

Niños

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Herceptin en niños y adolescentes.

2.3 Contraindicaciones

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

Disnea severa en reposo debido a complicaciones del cáncer avanzado o con requerimiento de oxígeno terapia

2.4 Advertencias y precauciones

2.4.1 Advertencias y precauciones generales

Debe ser realizado en análisis HER2 en un laboratorio especializado el cual asegure una adecuada validación del proceso de testeo.

Actualmente no existe disponibilidad de datos de estudios clínicos sobre el re-tratamiento de pacientes con previa exposición de Herceptin en adyuvancia.

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial del producto administrado debe ser claramente registrada (o declarado) en el archivo del paciente

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Reacciones relacionadas con la infusión

Tras la administración de la formulación i.v. de Herceptin se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI). En el contexto de la formulación s.c. también se habla de

RRI para describir reacciones similares observadas tras la administración de Herceptin s.c.

La premedicación puede contribuir a reducir las RRI.

A pesar que RRI graves incluyendo disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria (v. 2.6 Reacciones adversas), no han sido descritas en estudios clínicos con la formulación de Herceptin subcutáneo se debe tener precaución ya que si han sido asociadas a la formulación de Herceptin intravenoso. Se debe vigilar a los pacientes por 6 horas para detectar posibles RRI y por 2 horas en inyecciones subsecuentes. La interrupción de la infusión i.v. puede ayudar a controlar dichos síntomas; una vez que remitan, puede reanudarse la infusión. Como tratamiento de estos síntomas pueden administrarse analgésicos o antipiréticos, como la meperidina y el paracetamol, o antihistamínicos, como la difenhidramina. Con medidas de apoyo como la administración de oxígeno, beta-agonistas o corticosteroides se han tratado con éxito reacciones graves. En raras ocasiones, estas reacciones han tenido un desenlace fatal. Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir una reacción fatal a la infusión. Por lo tanto estos pacientes no deberían ser tratados con Herceptin.

Reacciones pulmonares

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

Entre los factores de riesgo asociados a enfermedad pulmonar intersticial se halla el uso previo o concomitante con otras terapias antineoplásicas que se sabe comportan dicho riesgo, como son los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir un episodio pulmonar. Por consiguiente, no se debe administrar Herceptin a estos pacientes. Debe tomarse precaución en pacientes con neumonitis, especialmente en pacientes tratados con taxanos.

Disfunción cardíaca

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con Herceptin pueden correr un mayor riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de la *New York Heart Association* [NYHA]) o disfunción cardíaca asintomática. Episodios tales se han observado en pacientes tratados con Herceptin en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). La intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento del paciente afectadn (v. 2.6 Reacciones adversas). El tratamiento de pacientes con un riesgo cardíaco incrementado (por ejemplo, hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias documentada, ICC, disfunción diastólica, FEVI <55%, edad elevada) exige precaución especial.

Dado que su semivida es de 28-38 días, el trastuzumab puede permanecer en la circulación hasta 27 semanas tras la retirada de Herceptin. Los pacientes que reciben antraciclinas después de retirado Herceptin también pueden correr un mayor riesgo de disfunción cardíaca.

En la medida de lo posible, los médicos deben evitar las antraciclinas hasta 27 semanas después de retirado Herceptin. Si se administran antraciclinas, debe vigilarse estrechamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes candidatos al tratamiento con Herceptin, sobre todo los que hayan recibido previamente antraciclinas y ciclofosfamida, deben someterse a un reconocimiento médico del

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

estado cardíaco que comprenda anamnesis, exploración física, electrocardiografía (ECG), ecocardiografía y/o ventriculografía isotópica (MUGA) o resonancia magnética. El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes con disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de ICC. La evaluación del estado cardíaco como la realizada inicialmente debe repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras su finalización hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Herceptin. Una evaluación de riesgo beneficio debe ser hecha antes de decidir el tratamiento con Herceptin.

Si la FEVI cae en 10 puntos del valor basal y por debajo del 50%, se debe detener la administración de Herceptin y repetir la determinación de la FEVI dentro de las 3 semanas siguientes, aproximadamente. Si entretanto no ha mejorado la FEVI o incluso ha disminuido aún más, se considerará decididamente la conveniencia de retirar Herceptin, salvo si se estima que los beneficios para el paciente sobrepasan a los riesgos. La realización de controles clínicos más frecuentes (por ejemplo, cada 6-8 semanas) puede beneficiar a los pacientes con una disfunción cardíaca asintomática. En el caso de que la función ventricular experimente un descenso continuado, aunque el paciente se mantenga asintomático, el médico debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento si no ha observado ningún beneficio clínico de Herceptin.

No se han realizado estudios prospectivos sobre la seguridad de continuar o reanudar la administración de Herceptin en pacientes que hayan sufrido disfunción cardíaca. Si se presenta insuficiencia cardíaca sintomática durante el tratamiento con Herceptin, se la debe tratar con los medicamentos habituales contra la insuficiencia cardíaca (IC). La retirada de Herceptin debe considerarse muy firmemente en presencia de IC clínicamente importante, salvo que los beneficios para el paciente se estimen superiores a los riesgos. En los estudios clínicos fundamentales, la mayoría de los pacientes que sufrieron IC o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la IC, consistente en un inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina (IECA) o un bloqueante del receptor de la angiotensina (BRA) y un betabloqueante. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos de

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

estar beneficiándose clínicamente de Herceptin prosiguieron el tratamiento con Herceptin sin nuevos efectos cardíacos.

Carcinoma de mama metastásico (CMM)

Herceptin y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente a pacientes con CMM.

Pacientes con CMM que han recibido previamente antraciclinas están en riego de disfunción cardiaca con Herceptin, aunque el riesgo es más bajo que el uso concomitante de Herceptin con antraciclinas.

Carcinoma de mama precoz (CMP)

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

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

Tratamiento adyuvante

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

En pacientes con CMP se ha observado un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando Herceptin se administró tras quimioterapia con antraciclinas en comparación con la administración con un régimen de docetaxel y carboplatino sin

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

antraciclinas. La incidencia fue más pronunciada cuando Herceptin se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos.

Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los episodios cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses.

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

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con CMP aptos para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, el uso concomitante de Herceptin y antraciclinas exige especial precaución y debe estar limitado a los pacientes que no hayan recibido antes quimioterapia. La dosis acumulativa máxima de los regímenes antraciclínicos de dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m2 (doxorubicina) o 360 mg/m2 (epirubicina).

Si un paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Herceptin como tratamiento neoadyuvante, no se le debe administrar ninguna nueva quimioterapia citotóxica tras la cirugía.

La experiencia de la administración concurrente de Herceptin con bajas dosis de regímenes de antraciclinas está actualmente limitado a dos estudios. Herceptin fue administrado concomitantemente con quimioterapia neoadyuvante que contenía 3 a 4 ciclos de una antraciclina (dosis acumulativa de doxirrubicina de 180mg/m2 o dosis de epirrubicina de 300mg/m2). La incidencia de disfunción cardiaca fue baja en el grupo (hasta 1,7%)

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

La experiencia clínica en el uso neoadyuvante-adyuvante se limita a pacientes mayores de 65 años.

Alcohol bencílico

El alcohol bencílico, utilizado como conservante en el agua bacteriostática para inyectables en los viales multidosis de 440 mg, se ha asociado con toxicidad en recién nacidos y niños menores de 3 años. Cuando vaya a administrarse a un paciente con antecedentes de alergia al alcohol bencílico, se debe reconstituir Herceptin con agua para inyectables y utilizar una sola dosis de Herceptin por vial. El resto del vial debe desecharse. El agua esterilizada para inyectables, utilizada para reconstituir los viales monodosis con 60 mg y 150 mg, no contiene alcohol bencílico.

2.4.2 Abuso farmacológico y dependencia

Sin texto.

2.4.3 Capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. A los pacientes con síntomas relacionados con la infusión se les debe aconsejar que no conduzcan vehículos ni utilicen máquinas hasta la total desaparición de los síntomas.

2.4.4 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Efectos de trastuzumab sobre la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

Los datos farmacocinéticos de los estudios BO15935 y M77004 en las mujeres con CMM HER2 positivo sugieren que la exposición a paclitaxel y doxorrubicina (y sus principales metabolitos 6-α-hidroxilo de paclitaxel, POH, y doxorrubicinol, DOL) no se altera en presencia de trastuzumab (8 mg / kg de dosis de carga IV mg / kg o 4 seguido de 6 mg / kg cada 3 semanas o 2 mg / kg IV una vez a la semana, respectivamente.).

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Sin embargo, el trastuzumab puede elevar la exposición total de un metabolito de doxorubicina, (7-desoxi-13-dihidro doxorubicinone, D7D). La bioactividad de D7D y el impacto clínico de la elevación de este metabolito no está clara.

Los datos del estudio JP16003, un estudio de un solo grupo de trastuzumab (4 mg / kg de dosis de carga IV y 2 mg / kg IV semanal) y docetaxel (60 mg/m2 IV) en las mujeres japonesas con CMM HER2 positivo, sugieren que la administración concomitante de trastuzumab no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de una sola dosis de docetaxel. El estudio JP19959 era un subestudio del BO18255 (ToGA) realizado en pacientes japoneses hombres y mujeres con cáncer gástrico avanzado para estudiar la farmacocinética de la capecitabina y cisplatino cuando se utiliza con o sin trastuzumab. Los resultados de este pequeño subestudio sugirieron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo, 5-FU) de capecitabina no fue afectada por el uso concurrente de cisplatino o mediante el uso concurrente de cisplatino más trastuzumab. Sin embargo, la capecitabina muestra altas concentraciones y una vida media más larga cuando se combina con trastuzumab. Los datos también sugieren que la farmacocinética de cisplatino no se vieron afectados por el uso concurrente de capecitabina o mediante el uso concurrente de capecitabina más tratuzumab.

El efecto de antineoplásicos sobre la farmacocinética de trastuzumab

Por comparación de las concentraciones séricas de trastuzumab simuladas después de la monoterapia con trastuzumab (4 mg / kg de carga / 2 mg / kg una vez a la semana IV) y las concentraciones séricas observadas en las mujeres japonesas con CMM HER2 positivo (estudio JP16003) no hay evidencia de haber encontrado efectn farmacocinético de la administración concomitante de docetaxel en la farmacocinética de trastuzumab.

La comparación de los resultados de dos estudios farmacocinéticos de fase II (BO15935 y M77004) y un estudio de fase III (H0648g) en el que los pacientes fueron tratados de forma concomitante con Herceptin y paclitaxel y dos estudios de fase II en el que se administró Herceptin en monoterapia (W016229 y MO16982), en mujeres con CMM HER2-positivo indica que las concentraciones séricas de Herceptin individuales y promedio varían dentro y entre los

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

estudios, pero no hubo efecto claro de la administración concomitante de paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab

La administración concomitante de anastrozol no parecía influir en la farmacocinética del trastuzumab.

2.5 Uso en poblaciones especiales

2.5.1 Mujeres en edad fértil/ anticoncepción

Las mujeres con posibilidad de embarazo se le debe recomendar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Herceptin y por lo menos 7 meses después de haber concluido el tratamiento

2.5.2 Embarazo

Los estudios de reproducción han sido realizados en macacos con dosis de hasta 25 veces la de la dosis de mantenimiento humana semanal de 2 mg / kg de Herceptin formulación intravenosa y no han revelado evidencia de alteración de la fertilidad o daño al feto. Se observó transferencia placentaria de trastuzumab durante los primeros días (20- 50 de gestación) y tardía (día 120 a 150 de la gestación) del periodo de desarrollo fetal. No se conoce si Herceptin puede afectar la capacidad reproductiva. Como los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, Herceptin debe evitarse durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supera el riesgo potencial para el feto.

Herceptin no debe administrarse durante el embarazo, salvo que los beneficios esperados para la madre justifiquen el riesgo para el feto. Tras la comercialización, en algnnas mujeres embarazadas tratadas con Herceptin se ha descrito alteración del crecimiento o la función renal del feto en asociación con oligohidramnios, que en algunos casos condujo a una hipoplasia pulmonar fatal del feto. Se les advertirá asimismo sobre la posibilidad de daño fetal en caso de embarazo. Si se trata con Herceptin a una mujer embarazada, es deseable una vigilancia estrecha por un eqnipo multidisciplinar. No se sabe si Herceptin puede afectar a la fecundidad. En los estudios de reproducción animal no se ha apreciado ningún indicio de trastornos de la fecundidad o daño fetal (v. 3.3.4 Teratogenicidad).

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

2.5.3 Parto

Sin texto.

2.5.4 Lactancia

Un estudio realizado en lactantes monos cynomolgus en dosis 25 veces mayor que la de la dosis de mantenimiento humana semanal de 2 mg / kg de Herceptin formulación intravenosa demostró que trastuzumab se secreta en la leche. La presencia de trastuzumab en el suero de monos pequeños no se ha asociado con efectos adversos sobre el crecimiento o desarrollo desde el nacimiento hasta 1 mes de edad.

No se sabe si el trastuzumab pasa a la leche materna humana. Dado que la inmunoglobulina G (IgG) pasa a la leche materna humana y se desconoce el posible daño para el lactante, debe evitarse la lactancia natural durante el tratamiento con Herceptin (v. 3.3.5 Otros efectos [bajo Datos preclínicos sobre seguridad]). y durante los 7 meses después de la última dosis.

2.6 Reacciones adversas

2.6.1 Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

Entre las reacciones adversas más graves y / o comunes reportados en el uso de Herceptin (intravenosa y formulaciones subcutáneas) hasta la fecha son la disfunción cardíaca, las reacciones de la administración relacionados con toxicidad hematológica (en particular, neutropenia), las infecciones y las reacciones adversas pulmonares.

El perfil de seguridad de la formulación de Herceptin subcutánea (evaluado en 298 y 297 pacientes tratados con las formulaciones intravenosa y subcutánea, respectivamente) a partir del ensayo pivotal en CMP era en general similar al perfil de seguridad conocido de la formulación intravenosa.

Los eventos adversos graves (definidos según Instituto Nacional del Cáncer Criterios de Terminología Comunes para Reacciones Adversas (NCI CTCAE grado ≥ 3) versión 3.0) se distribuyen por igual entre las dos formulaciones de Herceptin (52,3% versus 53,5% en la formulación intravenosa versus formulación subcutánea, respectivamente).

Algunos eventos / reacciones adversas se reportaron con una frecuencia más alta para la formulación subcutánea:

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

• Los eventos adversos graves (muchos de los cuales fueron identificados debido a la hospitalización del paciente o la prolongación de ésta): 14,1% de la formulación intravenosa versus 21,5% para la formulación subcutánea. La diferencia en las tasas de eventos adversos serios (SAE) entre las formulaciones era debido principalmente a las infecciones con o sin neutropenia (4,4% frente a 8,1%) y trastornos cardíacos (0,7% frente a 1,7%);

• Las infecciones de heridas postoperatorias (severa y / o serias): 1,7% frente al 3,0% de la formulación intravenosa versus formulación subcutánea, respectivamente;

• Reacciones relacionadas con la administración: 37,2% frente a 47,8% de la formulación intravenosa versus formulación subcutánea, respectivamente;

• Hipertensión: 4,7% frente al 9,8% de la formulación intravenosa versus formulación subcutánea,

Lista tabulada de las reacciones adversas con la formulación intravenosa

Categorías de frecuencia utilizadas en este apartado: muy frecuente: ≥1/10; frecuente: entre ≥1/100 y <1/10; poco frecuente: entre >1/1.000 y <1/100; rara: entre >1/10.000 y <1/1.000; muy rara: <1/10.000; no conocida: no estimable a partir de los datos disponibles. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Lista de reacciones adversas

La tabla siguiente contiene reacciones adversas notificadas en asociación con el uso de Herceptin en monoterapia o en combinación con quimioterapia en estudios clínicos fundamentales y después de la comercialización. Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto registrado en estudios clínicos fundamentales.

Tabla 1 Reacciones medicamentosas adversas notificadas con la monoterapia con Herceptin por vía intravenosa o en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos pivotales (N = 6.709) y en el post- comercialización

System organ class	Adverse reaction	Frequency
Infecciones e infestaciones		
	*Neumonia	Frecuente
	Sepsis neutropenica	Frecuente

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

HERCEPTIN SOLUCIÓN INYECTABLE 600mg/5mL

System organ class	Adverse reaction	Frequency
	Cistitis	Frecuente
	Herpes zoster	Frecuente
	Infección	Frecuente
	Influenza	Frecuente
	Nasofaringitis	Frecuente
	Sinusitis	Frecuente
	Infección cutánea	Frecuente
	Rinitis	Frecuente
	Infección del tracto respiratorio alto	Frecuente
	Infección del tracto urinario	Frecuente
	Erisipelas	Frecuente
	Celulitis	Frecuente
	Sepsis	Poco frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. Quistes y pólipos)	Progresión de neoplasias malignas	No conocida
	Progresión de neoplasias	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril	Muy frecuente
	Anemia	Muy frecuente
	Neutropenia	Muy frecuente
	Recuento disminuido de leucocitos/leucocitopenia	Muy frecuente
	Trombocitopenia	Frecuente
	Hipoprotrombinemia	No conocida
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	Frecuente
	+Reacción anafilactica	No conocida
	+Shock anafilactico	No conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso/Pérdida de peso	Frecuente
	Anorexia	Frecuente
	Hiperpotasemia	No conocida
Trastornos siquiátricos	Ansiedad	Frecuente
	Depresión	Frecuente
	Insomio	Frecuente
	Pensamiento anormal	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	[1]Tremor	Very common
	Mareo	Very common
	Cefalea	Very common
	Neuropatía perférica	Frecuente
	Paraestesia	Frecuente
	Hipertonia	Frecuente
	Somnolencia	Frecuente
	Disgeusia	Frecuente
	Ataxia	Frecuente

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

HERCEPTIN SOLUCIÓN INYECTABLE 600mg/5mL

System organ class	Adverse reaction	Frequency
	Paresia	Rara
	Edema cerebral	No conocida
Trastornos oculares	Conjuntivitis	Muy frecuente
	Aumento de lagrimeo	Muy frecuente
	Sequedad ocular	Frecuente
	Papiloedema	No conocida
	Hemorragia retiniana	No conocida
Trastornos del oído y laberínticos	Sordera	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	[1] Presión arterial disminuida	Muy frecuente
	[1] Presión arterial aumentada	Muy frecuente
	[1] Latido del corazón irregular	Muy frecuente
	[1] Palpitación	Muy frecuente
	[1] Aleteo cardiaco	Muy frecuente
	Disminución de la fracción de eyección *	Muy frecuente
	[+] Insuficiencia cardíaca (congestiva)	Frecuente
	[+1] Taquiarritmia supraventricular	Frecuente
	Cardiomiopatia	Frecuente
	Derrame pericárdico	Poco frecuente
	Shock cardiogenico	No conocida
	Pericarditis	No conocida
	Bradicardia	No conocida
	Ritmo de galope presente	No conocida
Trastornos vasculares	Sofocos	Muy frecuente
	[+1] Hipotensión	Frecuente
	Vasodilatación	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	[+1] Sibilancia	Muy frecuente
	[+] Disnea	Muy frecuente
	Tos	Muy frecuente
	Epistaxis	Muy frecuente
	Rinorrea	Muy frecuente
	Asma	Frecuente
	Trastorno pulmonar	Frecuente
	Faringitis	Frecuente
	[+] Derrame pleural	Poco frecuente
	Neumonitis	Rara
	[+] Fibrosis pulmonar	No conocida
	[+] Dificultad respiratoria	No conocida
	[+] Insuficiencia respiratoria	No conocida
	[+] Infiltración pulmonar	No conocida
	[+] Edema agudo pulmonar	No conocida

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

HERCEPTIN SOLUCIÓN INYECTABLE 600mg/5mL

System organ class	Adverse reaction	Frequency
	+Síndrome de dificultad respiratoria aguda	No conocida
	+Broncoespasmo	No conocida
	+Hipoxia	No conocida
	+Saturación de oxígeno disminuida	No conocida
	Edema laríngeo	No conocida
	Ortopnea	No conocida
	Edema pulmonar	No conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente
	Vomitos	Muy frecuente
	Náusea	Muy frecuente
	[1] Hinchazón de labios	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Dispepsia	Muy frecuente
	Constipación	Muy frecuente
	Pancreatitis	Frecuente
	Hemorroides	Frecuente
	Sequedad de boca	Frecuente
Trastornos hepatobiliares	Lesión hepatocellular	Frecuente
	Hepatitis	Frecuente
	Sensibilidad del hígado	Frecuente
	Ictericia	Rara
	Insuficiencia hepática	No conocida
Trastornos cutáneos y subcutáneos	Eritema	Muy frecuente
	Erupción	Muy frecuente
	[1] Hinchazón facial	Muy frecuente
	Alopecia	Muy frecuente
	Acne	Frecuente
	Piel seca	Frecuente
	Equimosis	Frecuente
	Hiperidrosis	Frecuente
	Erupción maculopapular	Frecuente
	Onicopatía	Frecuente
	Prurito	Frecuente
	Dermatitis	Frecuente
	Urticaria	Poco frecuente
	Angioedema	No conocida
Trastornos musculosqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy frecuente
	Tensión muscular	Muy frecuente
	Mialgia	Muy frecuente
	Artritis	Frecuente
	Dolor de espalda	Frecuente

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

System organ class	Adverse reaction	Frequency
	Dolor de huesos	Frecuente
	Espasmos musculares	Frecuente
	Dolor de cuello	Frecuente
Trastornos renales y urinarios	Trastornos renal	Frecuente
	Glomerulonefritis membranosa	No conocida
	Glomerulonefropaía	No conocida
	Insuficiencia renal	No conocida
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Oligohidramnios	No conocida
Trastornos de la mama y del sistema reproductor	Inflamación de las mamas/mastitis	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	Muy frecuente
	Dolor de pecho	Muy frecuente
	Escalofrios	Muy frecuente
	Fatiga	Muy frecuente
	Síntomas gripales	Muy frecuente
	Reacción relacionada a la infusión	Muy frecuente
	Dolor	Muy frecuente
	Pirexia	Muy frecuente
	Inflamación de las mucosas	Muy frecuente
	Edema periférico	Frecuente
	Malestar	Frecuente
	Edema	Frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapeúticos	Contusión	Frecuente

+ Indica reacciones adversas notificadas en asociación con un desenlace fatal.
I Indica reacciones adversas notificadas normalmente en asociación con una reacción relacionada con la infusión. No constan porcentajes específicos para estas reacciones adversas.
* Observado con la terapia de combinación seguido de antraciclinas y combinado con taxanos.

Inmunogenicidad

En 1 de 903 pacientes con CMM se detectaron anticuerpos humanos antitrastuzumab (ADA) sin que hubiera reacciones alérgicas.

En el tratamiento neoadyuvante, la tasa de ADA posbasal · con independencia del valor basal de

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

ADA– fue del 3,4% en el grupo de administración i.v. y del 6,8% en el de administración s.c. La farmacocinética, la eficacia _determinada por la respuesta patológica completa (RPC)– y la seguridad del trastuzumab i.v. o s.c. no parecían negativamente afectadas por los ADA.

Reacciones relacionadas con la infusión / Hipersensibilidad

En todos los estudios clínicos del trastuzumab se observaron RRI / reacciones de hipersensibilidad como escalofríos y/o fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida, dificultad respiratoria, rash, náuseas, vómitos y cefalea. (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

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

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

En el CMP, la tasa de RRI fue del 18-54% en el grupo del trastuzumab frente al 6-50% en el grupo comparativo (que podía contener otra quimioterapia). La incidencia de reacciones graves (grado 3 o superior) fue del 0,5-6% en el grupo del trastuzumab frente al 0,3-5% en el grupo comparativo.

En el tratamiento neoadyuvante (BO22227), la incidencia de RRI fue comparable y osciló entre el 36% en el grupo de administración i.v. y el 44% en el de administración s.c. Las reacciones de

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

grado 3 o superior fueron del 2% y el 1% en los grupos de administración i.v. y s.c., respectivamente. No hubo ninguna RRI de grado 4 o 5.

En casos aislados se observaron reacciones anafilactoides.

Disfunción cardíaca

En los pacientes tratados con Herceptin se han observado signos y síntomas de insuficiencia cardíaca como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, ritmo de galope (S_3) o disminución de la fracción de eyección (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Carcinoma de mama metastásico

Según los criterios aplicados para definir la disfunción cardiaca, la incidencia en los estudios principales osciló entre el 9% y el 12% en el subgrupo de Herceptin + placitaxel, frente al 1-4 % en el subgrupo tratado con paclitaxel solo. Con Herceptin en monoterapia, la tasa fue del 6-9%.

En los pacientes tratados concomitantemente con Herceptin y una antraciclina/ciclofosfamida se registró la tasa más alta de disfunción cardíaca (27%), significativamente superior a la notificada en el subgrupo de solo antraciclina/ciclosfosfamida (7-10%). En un estudio ulterior con control prospectivo de la función cardíaca, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática fue del

2,2% en los pacientes tratados con Herceptin y docetaxel, frente al 0% en los que recibieron solo docetaxel. La mayoría de los pacientes (79%) que experimentaron disfunción cardíaca en estos estudios mejoraron con el tratamiento estándar de la IC.

Carcinoma de mama precoz (tratamiento adyuvante)

En los estudios clínicos fundamentales del trastuzumab como tratamiento adyuvante en combinación con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca de grado 3-4 (ICC sintomática) fue similar en los pacientes que recibieron quimioterapia sola y en los tratados con Herceptin de forma secuencial con un taxano (0,3-0,4%). La tasa más alta se registró en los pacientes que recibieron concomitantemente Herceptin y un taxano (2,0%). Durante la neoadyuvancia la experiencia de la administración concomitante con Herceptin y bajas dosis de

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

antraciclina es limitado Al cabo de 3 años, la tasa de episodios cardíacos en los pacientes tratados con AC→P (doxorubicina + ciclofosfamida seguido de paclitaxel) + H (trastuzumab) se estimó en un 3,2% frente al 0,8% en los que recibieron AC→P. Después de 5 años no se observó ningún aumento de la incidencia acumulativa de episodios cardíacos.

A los 5,5 años, la tasa de episodios cardíacos sintomáticos o FEVI era, respectivamente, del 1,0%, el 2,3% y 1,1% en los grupos de AC→D (doxorubicina + ciclofosfamida seguido de docetaxel), AC→DH (doxorubicina + ciclofosfamida seguido de docetaxel + trastuzumab) y DCarbH (docetaxel, carboplatino y trastuzumab). La tasa de ICC sintomática (grado 3-4) a los 5 años era del 0,6%, el 1,9% y el 0,4% en los grupos de AC→D, AC→DH y DCarbH, respectivamente. En conjunto, el riesgo de sufrir episodios cardíacos sintomáticos fue bajo y similar en los grupos de AC→D y DCarbH. En comparación con los grupos de AC→D y DCarbH, el riesgo de episodios cardíacos sintomáticos fue mayor en el grupo de AC→DH, como se deducía del aumento continuo de la tasa acumulativa de episodios cardíacos sintomáticos o FEVI hasta el 2,3% frente al 1%, aproximadamente, en los dos grupos comparativos (AC→D y DCarbH).

Cuando Herceptin se administró tras la finalización de la quimioterapia adyuvante, se observó insuficiencia cardíaca de clase III-IV de la NYHA en el 0,6% de los pacientes del grupo de un año después de un seguimiento promedio de 12 meses. Tras una mediana de seguimiento de 3,6 años, la incidencia de ICC y disfunción ventricular izquierda grave después de 1 año de tratamiento con Herceptin se mantuvo baja en un 0,8% y un 9,8%, respectivamente. Todos los casos de ICC sintomática grave y 51 de 60 casos confirmados de descenso significativo de la FEVI entre los pacientes tratados con Herceptin se produjeron durante el periodo de tratamiento programado. La mayoría de los pacientes con disfunción cardíaca se recuperaron dentro de un plazo de 6 meses. Tras una mediana de seguimiento de 3,6 años, la incidencia de la variable cardíaca de valoración se mantenía baja.

Disfunción cardíaca asociada con Herceptin se produjo sobre todo durante el tratamiento con

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Herceptin (a diferencia de la disfunción cardíaca asociada con las antraciclinas, que se manifestó frecuentemente meses o años después del tratamiento inicial).

Carcinoma de mama precoz (tratamiento neoadyuvante)

En los estudios clínicos, cuando Herceptin se administró concomitantemente con quimioterapia neoadyuvante que comprendía tres o cuatro ciclos de antraciclinas (dosis acumulativa de doxorubicina de 180 mg/m2 o de epirubicina de 360 mg/m2), la incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue de hasta un 1,7 % en el grupo de Herceptin. Sin embargo, en el estudio fundamental de Herceptin s.c., la incidencia de disfunción cardíaca sintomática tras una mediana de seguimiento de 12 meses fue del 0% en el grupo de Herceptin i.v. y del 0,7% en el de Herceptin s.c.

Carcinoma gástrico avanzado

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

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

Tabla 2: Resumen de los cambios en los valores basales de la FEVI (estudio BO18255)

Descenso de FEVI: valor más bajo tras el cribado	Fluoropirimidina + cisplatino (n = 290) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)	Trastuzumab/fluoropirimidina/ cisplatino (n = 294) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)
•Descenso de LVEF >10% a un valor <50%	1,1%	4,6%
Valor absoluto <50% 1,1% 5,9%	1,1%	5,9%
•Descenso de LVEF >10% a un	11,8%	16,5%

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

valor >50%		

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

Tabla 3: Episodios cardíacos (estudio BO18255)

	Fluoropirimidina + cisplatino (n = 290) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)	**Trastuzumab/fluoropirimidina/ cisplatino (n = 294) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)**
Total de episodios cardíacos	6%	6%
≥Grado 3 según NCI-CTCAE v3.0	*3%	**1%

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

En conjunto, no hubo diferencias significativas de disfunción cardíaca entre el grupo de tratamiento y el de comparación.

Toxicidad hematológica

Carcinoma de mama

Neutropenia febril ocurre muy comúnmente. Se han descrito leucopenia, trombopenia, neutropenia y anemia comúnmente. La frecuencia de ocurrencia de hipoprotrombinemia no es conocida. El riesgo de neutropenia puede ser levemente aumentada cuando trastuzumab es administrado con docetaxel siguiendo la terapia de antraciclinas

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

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

Carcinoma gástrico avanzado

A continuación se muestran los eventos adversos de grado >3 con una incidencia de al menos el 1%, por tipo de tratamiento, correspondientes al grupo sistémico de los trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Tabla 4: Eventos adversos frecuentemente notificados de grado >3 pertenecientes al grupo de los trastornos de la sangre y del sistema linfático

	Fluoropirimidina + cisplatino (n = 290) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)	Trastuzumab/fluoropirimidina/ cisplatino (n = 294) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)
Neutropenia	30%	27%
Anemia	10%	12%
Neutropenia febril	3%	5%
Trombocitopenia	3%	5%

El porcentaje total de pacientes con un EA de grado 3 o superior según los criterios NCI-CTCAE v3.0 perteneciente a esta categoría fue del 38% en el grupo FP y el 40% en el grupo PF+H.

En conjunto, no hubn diferencias significativas de hematotoxicidad entre el grupo de tratamiento y el de comparación.

Toxicidad hepática y renal

Carcinoma de mama

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Se ha observado toxicidad hepática de grado 3-4 según la OMS en el 12% de los pacientes tras la administración de Herceptin en monoterapia contra la enfermedad metastásica. Esta toxicidad se ha asociado con progresión de la enfermedad en el hígado en el 60% de estos pacientes.

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

Carcinoma gástrico avanzado

En el estudio BO18255 no se observaron diferencias significativas de toxicidad hepática y renal entre los dos grupos de tratamiento.

La toxicidad renal de grado >3 según los criterios NCI-CTCAE (versión 3.0) no era significativamente más alta en los pacientes tratados con Herceptin que en los del grupo F+P (3% y 2%, respectivamente).

Trastornos hepatobiliares de grado >3 según los criterios NCI-CTCAE (versión 3.0): hiperbilirrubinemia fue el único EA notificado y su incidencia no era significativamente más alta en los pacientes tratados con Herceptin que en los del grupo F+P (1% y <1%, respectivamente).

Diarrea

Carcinoma de mama

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

En el estudio BO16348, el 7% de los pacientes tratados con Herceptin sufrieron diarrea.

Carcinoma gástrico avanzado

En el estudio BO18255 sufrieron diarrea de algún grado 109 pacientes (37%) tratados con Herceptin frente a 80 (28%) del grupo comparativo. Según los criterios NCI-CTCAE v.3.0, el

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

porcentaje de pacientes con diarrea de grado >3 fue del 4% en el grupo de FP frente al 9% en el grupo de FP+H.

Infección

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

Eventos pulmonares

Reacciones adversas pulmonares graves se producen en asociación con el uso de Herceptin y se han asociado con un desenlace fatal. Estos incluyen, pero no se limitan a, infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, insuficiencia respiratoria y edema pulmonar agudo

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas con la formulación subcutánea:

Reacciones relacionadas a la administración

En el ensayo pivotal, la tasa de todos los grados de RRIs fue de 37,2% con la formulación Herceptin intravenosa y el 47,8% con la formulación de Herceptin subcutánea; se reportaron reacciones severas de grado 3 en el 2,0% y el 1,7% de los pacientes, respectivamente; se observaron reacciones no severas de grado 4 o 5. Todas las RRIs severas con la formulación subcutánea de Herceptin se produjeron durante la administración concomitante con quimioterapia. La reacción severa más frecuente fue la hipersensibilidad al fármaco.

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

Infecciones

La tasa de infecciones severa (NCI CTCAE grado ≥ 3) fue del 5,0% frente a 7,1%, en el grupo de la formulación de Herceptin intravenosa y en el grupo de Herceptin formulación subcutánea, respectivamente.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

La tasa de infecciones serias (la mayoría de los cuales fueron identificados debido a la hospitalización del paciente o la prolongación de ésta) fue del 4,4% en el grupo de la formulación de Herceptin intravenoso y el 8,1% en el grupo de Herceptin formulación subcutánea. La diferencia entre las formulaciones se observó sobre todo durante la fase de tratamiento adyuvante (monoterapia) y se debió principalmente a las infecciones de la herida postoperatoria, sino también a varias otras infecciones, como las infecciones del tracto respiratorio, pielonefritis aguda y sepsis. Ellos resolvieron en un promedio de 13 días en el grupo de tratamiento intravenoso de Herceptin y un promedio de 17 días en el grupo de tratamiento subcutáneo de Herceptin.

Eventos hipertensivos

En el ensayo pivotal BO22227, hubo más del doble de pacientes que informaron hipertensión de todos los grado con la formulación subcutánea de Herceptin (4,7% versus 9,8% en las formulaciones intravenosas y subcutáneas respectivamente), con una mayor proporción de pacientes con efectos adversos graves (NCI CTCAE grado ≥ 3) <1% frente al 2,0% de las formulaciones por vía intravenosa y subcutánea, respectivamente. Todos menos un paciente que informó hipertensión grave tenía antecedentes de hipertensión antes de entrar en el estudio. Algunos de los efectos adversos graves se produjeron en el momento de la inyección.

Inmunogenicidad

En el tratamiento neoadyuvante, adyuvante, el 7,0% de los pacientes tratados con la formulación intravenosa de Herceptin y el 14,5% de los pacientes tratados con Herceptin formulación subcutánea desarrolló anticuerpos contra trastuzumab (independientemente de la presencia de anticuerpos al inicio del estudio). 15,2% de los pacientes tratados con Herceptin formulación subcutánea desarrolló anticuerpos contra el excipiente hialuronidasa (rHuPH20).

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

La relevancia clínica de estos anticuerpos no se conoce. Sin embargo, la farmacocinética, la eficacia (determinado por respuesta completa patológica [PCR]) y la seguridad de la formulación intravenosa y subcutánea de Herceptin no parecen ser afectadas adversamente por estos anticuerpos.

2.6.2 Experiencia tras la comercialización

Tabla 5 Reacciones adversas notificadas tras la comercialización

Por órganos y sistemas	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Hipoprotrombinemia
Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafilactoide
Trastornos del sistema nervioso	Coma
Trastornos oculares	Madarosis
Trastornos auditivos y laberínticos	Sordera
Trastornos cardíacos	Shock cardiogénico
	Taquicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Sibilancias
	Broncospasmo
	Saturación de oxígeno disminuida
	Insuficiencia respiratoria
	Enfermedad pulmonar intersticial
	Infiltración pulmonar
	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
	Neumonía
	Neumonitis
	Dificultad respiratoria
	Fibrosis pulmonar
	Hipoxia
	Edema laríngeo
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Lesión traumática hepatocelular
	Ictericia
Trastornos cutáneos y subcutáneos	Dermatitis
	Urticaria
Aparato urinario	Glomerulonefropatía
	Insuficiencia renal
Trastornos del embarazo, el puerperio y perinatales	Hipoplasia pulmonar
	Hipoplasia renal
	Oligohidramnios

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

2.6.3 Eventos adversos

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

Tabla 6: Eventos adversos

Por órganos y sistemas	Acontecimiento adverso
Infecciones e infestaciones	Celulitis
	Erisipela
	Sepsis
	Meningitis
	Bronquitis
	Herpes zoster
	Cistitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucemia
Trastornos del sistema inmunitario	Anafilaxia
	Shock anafiláctico
Trastornos psiquiátricos	Pensamiento anormal
Trastornos del sistema nervioso	Ataxia
	Paresia
	Alteración cerebrovascular
	Edema cerebral
	Letargia
Trastornos auditivos y laberínticos	Vértigo
Trastornos cardíacos	Derrame pericárdico
	Bradicardia
	Pericarditis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Hipo
	Disnea de esfuerzo
Trastornos del tubo digestivo	Gastritis
Trastornos hepatobiliares	Insuficiencia hepática
Trastornos cutáneos y subcutáneos	Onicoclasia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en una extremidad
	Dolor musculosquelético

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Trastornos del sistema renal	Disuria
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	Dolor de mama
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Malestar torácico

2.7 Sobredosis

Formulación i.v.:

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

Formulación s.c.:

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

3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS

3.1 Propiedades farmacodinámicas

Herceptin subcutánea contiene hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20), un enzima que se utiliza para aumentar la dispersión y la absorción de los fármacos administrados conjuntamente cuando se administra por vía subcutánea.
La sobreexpresión de HER2 se observa en el 20%- 30% de los cánceres de mama primarios. Los estudios indican que los pacientes con cáncer de mama cuyos tumores sobreexpresan HER2 tienen una supervivencia libre de enfermedad más corta en comparación con los pacientes cuyos tumores no sobreexpresan HER2. El dominio extracelular del receptor (ECD, p105) puede ser derramada en el torrente sanguíneo y se mide en muestras de suero.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

3.1.1 Mecanismo de acción

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de acción selectiva sobre el dominio extracelular del receptor 2 del factor del crecimiento epidérmico humano (HER2). Este anticuerpo es un isotipo de la IgG1 que contiene regiones marco humanas con las regiones determinantes de complementariedad de un anticuerpo murino anti-p185 HER2 que se une al HER2 humano.

El protooncogén *HER2* o *c-erbB2* codifica una sola proteína transmembrana de tipo receptor, de 185kDa y estructuralmente relacionada con el receptor del factor de crecimiento epidérmico. En el 25-30% de los casos de carcinoma de mama primario y el 6,8-42,6% de los de CGA se observa sobreexpresión de HER2. La amplificación del gen *HER2* conlleva una mayor expresión de la proteína HER2 en la superficie de estas células tumorales, lo cual se traduce en receptores HER2 constitutivamente activados.

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

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

El trastuzumab se une con gran afinidad y especificidad al sub-dominio IV, una región yuxta-membrana de dominio extracelular de HER2. La unión de trastuzumab al HER2 inhibe la señalización independiente del ligando HER2 y evita la unión proteolítica de su dominio extracelular, un mecanismo de activación de HER2. Como resultado, el trastuzumab se ha demostrado, tanto en ensayos in vitro y en animales, que inhibe la proliferación de las células tumorales humanas que sobreexpresan HER2. Además, el trastuzumab es un potente mediador de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células (ADCC). In vitro, la ADCC

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

mediada por trastuzumab se ha demostrado que se ejerce preferentemente sobre las células cancerosas que sobreexpresan HER2 si se compara con las células cancerosas que no sobreexpresan HER2.

La detección de la sobreexpresión de HER2 o amplificación del gen HER2

La detección de la sobreexpresión de HER2 o amplificación del gen HER2 en cáncer de mama
Herceptin sólo se debe utilizar en pacientes cuyos tumores tienen sobreexpresión de HER2 o amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado. La sobreexpresión de HER2 puede ser detectada empleando una evaluación basada en la inmunohistoquímica (IHC) de los bloques tumorales fijos. La amplificación del gen HER2 puede ser detectada usando hibridación in situ fluorescente (FISH) o hibridación in situ cromogénica (CISH) de bloques tumorales fijos. Los pacientes pueden recibir tratamiento con Herceptin si muestran fuerte sobreexpresión de HER2, descrita por un puntaje de 3 + por IHC o un resultado positivo en FISH o CISH.

Para asegurar resultados exactos y reproducibles las pruebas deben desarrollarse en un laboratorio especializado, el cual pueda asegurar la validación de los procedimientos de las pruebas.

El sistema recomendado de puntuación para evaluar los patrones de tinción IHC es como se indica en la Tabla 7:

Tabla 7: Sistema puntuación recomendado para evaluar los patrones de tinción IHC

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Puntaje	Patrón de tinción	Evaluación de la sobreexpresión HER2
0	No se observa tinción o la tinción de membrana se observa en <10% de las células tumorales	Negativo
1+	Una tinción de membrana débil / apenas perceptible se detecta en> 10% de las células tumorales. Las células se tiñen solamente en una parte de su membrana.	Negativo
2+	Un débil a moderada tinción completa de la membrana se detecta en> 10% de las células tumorales.	Equivoco
3+	Fuerte tinción completa de la membrana se detecta en> 10% de las células tumorales	Positiva

En general, FISH es considerado como positiva si la relación entre el número de copias del gen HER2 por célula tumoral con relación al número de copias del cromosoma 17 es mayor o igual a 2, o si hay más de 4 copias del gen HER2 por célula tumoral si no se utiliza el cromosoma 17 como control.

En general, CISH es considerado positivo si hay más de 5 copias del gen HER2 por núcleo en más del 50% de las células tumorales.

Para obtener instrucciones completas sobre el rendimiento del ensayo y la interpretación por favor consulte las instrucciones de empleo de los ensayos validados FISH y CISH. También deben aplicarse las recomendaciones oficiales sobre las pruebas de HER2.

Para cualquier otro método que puede utilizarse para la evaluación de la proteína HER2 o la expresión de genes, los análisis sólo deben ser realizados por laboratorios que proporcionan un rendimiento del estado de la técnica adecuada de métodos validados. Tales métodos deben ser claramente, suficientemente precisos y exactos para demostrar la sobreexpresión de HER2 y deben ser capaces de distinguir entre una sobreexpresión de HER2 moderada (congruente con 2 +) y fuerte (congruente con 3 +).

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

3.1.2 Ensayos clinicos / Eficacia

Carcinoma de mama metastásico

Formulación intravenosa

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

Herceptin también se ha administrado en estudios clínicos en combinación con paclitaxel o docetaxel como tratamiento de primera línea de pacientes con CMM con sobreexpresión de HER2.

Pacientes que habían recibido previamente quimioterapia con antraciclinas fueron tratados con paclitaxel (175 mg/m2 en infusión de 3 horas) con o sin Herceptin. Se les administró Herceptin hasta la progresión de la enfermedad. En el estudio pivotal de docetaxel (100mg/m2 en infusión de 1 hora) con o sin Herceptin, el 60% de estos pacientes había recibido como quimioterapia adyuvante régimen basado en antraciclina.

La eficacia de Herceptin en combinación con paclitaxel en pacientes que no recibieron tratamiento adyuvante con antraciclinas previas no se ha estudiado. Sin embargo, Herceptin más docetaxel fue eficaz en pacientes que recibieron o no previamente tratamiento adyuvante con antraciclinas.

El método de ensayo para la sobreexpresión de HER2 utilizado para determinar la elegibilidad de los pacientes en el estudio clínico de monoterapia con Herceptin y estudios clínicos de Herceptin más paclitaxel fue la tinción inmunohistoquímica para HER2 de material fijado procedente de los tumores de mama utilizando los anticuerpos monoclonales murinos CB11 y 4D5. Estos tejidos se fijaron en formalina o fijador de Bouin. Este ensayo clínico investigativo fue llevado a cabo en un laboratorio central utilizando la escala de 0 a 3 +. Los pacientes clasificados como tinción 2 + o 3 + se incluyeron mientras que aquellas con 0 o 1 + fueron excluidos. Más del 70% de los pacientes enrolados tenían una sobreexpresión 3 +. Los datos sugieren que los efectos

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

beneficiosos fueron superiores entre los pacientes con mayores niveles de sobreexpresión de HER2 (3 +).

El principal método de ensayo para determinar la positividad de HER2 en el ensayo pivotal de docetaxel, con o sin Herceptin, fue inmunohistoquímica. Una minoría de los pacientes se evaluó mediante fluorescencia de hibridación in situ (FISH). En este ensayo, el 87% de los pacientes ingresados presentaban enfermedad que era IHC3 +, y el 95% de los pacientes ingresados presentaban enfermedad que era IHC3 + y / o FISH-positivo.

Dosificación semanal en el cáncer de mama metastatico

Los resultados de eficacia de la monoterapia y estudios de terapia combinada se resumen en la Tabla 8:

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Tabla 8: Resultados de la eficacia en estudios de monoterapia y terapia combinada

Parámetro	Monoterapia	Terapia combinada			
	Herceptin[1] N=172	Herceptin mas paclitaxel[2] N=68	Paclitaxel[2] N=77	Herceptin mas docetaxel[3] N=92	Docetaxel[3] N=94
Razón de respuesta (IC 95 %)	18 % (13-25)	49 % (36- 61)	17 % (9-27)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Mediana de duración de la respuesta (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)
Mediana del TTP (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)
Mediana de la supervivencia (meses) (IC 95 %)	16.4 (12.3-ne)	24.8 (18.6-33.7)	17.9 (11.2-23.8)	31.2 (27.3-40.8)	22.74 (19.1-30.8)

TTP = tiempo hasta la progresión; "ne" indica que no se puede estimar o que todavía no se ha alcanzado.

1. Estudio H0649g: IHC3 + subconjunto de pacientes

2. Estudio H0648g: IHC3 + subconjunto de pacientes

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

Biterapia con Herceptin y anastrozol

Se ha estudiado la combinación de Herceptin y anastrozol como tratamiento de primera línea del CMM en pacientes postmenopausicas que sobreexpresaban HER2 y con positividad de receptores hormonales (es decir, receptores de estrógenos [RE] y/o receptores de progesterona

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

[RP]). La supervivencia sin progresión fue el doble en el grupo de Herceptin + anastrozol que en el de anastrozol solo (4,8 meses frente a 2,4). Con la biterapia también se observó una mejora de los parámetros respuesta global (16,5% frente al 6,7%), tasa de beneficio clínico (42,7% frente al 27,9%) y tiempo hasta la progresión (4,8 meses frente a 2,4). En el tiempo hasta la respuesta y la duración de la respuesta no se observaron diferencias entre los grupos. La mediana de supervivencia global (SG) se alargó 4,6 meses en los pacientes que recibieron la biterapia. Aunque la diferencia no era estadísticamente significativa, más de la mitad de los pacientes del grupo de anastrozol en monoterapia recibieron el régimen con Herceptin tras la progresión de la enfermedad. El 52% de los pacientes tratados con Herceptin + anastrozol sobrevivieron al menos 2 años frente al 45% de los que recibieron anastrozol solo.

Dosificación cada tres semanas en CMM

Los resultados de eficacia de la monoterapia no comparativa y estudios de terapia combinada se resumen en la tabla 9:

Tabla 9: Resultados de eficacia de la monoterapia no comparativos y estudios de terapia combinada

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Parámetro	Monoterapia		Terapia combinada	
	Herceptin[1] N=105	Herceptin[2] N=72	Herceptin mas paclitaxel[3] N=32	Herceptin mas docetaxel[4] N=110
Razón de respuesta (IC 95 %)	24 % (15-35)	27 % (14-43)	59 % (41-76)	73 % (63-81)
Mediana de duración de la respuesta (meses) (rango)	10.1 (2.8-35.6)	7.9 (2.1-18.8)	10.5 (1.8-21)	13.4 (2.1-55.1)
Mediana del TTP (meses) (IC 95%)	3.4 (2.8-4.1)	7.7 (4.2-8.3)	12.2 (6.2-ne)	13.6 (11-16)
Mediana de la supervivencia (meses) (IC 95 %)	ne	ne	ne	47.3 (32-ne)

TTP = tiempo hasta la progresión; "ne" indica que no se puede estimar o que todavía no se ha alcanzado.

1. Estudio WO16229: dosis de carga de 8 mg / kg, seguido de 6 mg / kg 3 programación semanal
2. Estudio MO16982: dosis de carga de 6 mg / kg semanal x 3, seguida de 6 mg / kg cada 3 semanas calendario
3. Estudio BO15935
4. Estudio MO16419

Sitios de progresión

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

Carcinoma de mama precoz (tratamiento adyuvante)

Formulación intravenosa

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

HERCEPTIN SOLUCIÓN INYECTABLE 600mg/5mL

El cáncer de mama precoz es definido como carcinoma invasivo primario de la mama no metastasico

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

• El estudio BO16348 se había diseñado para comparar un año de administración de Herceptin cada 3 semanas con sólo observación en pacientes que sufrían CMP HER2- positivo tras cirugía, quimioterapia convencional y radioterapia (si procedía). A los pacientes del grupo de Herceptin se les administró una dosis inicial de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg cada 3 semanas durante un año.

• Los estudios NCCTG N9831 y NSAPB-B31, con análisis conjunto, tenían como objetivo evaluar la utilidad clínica de combinar Herceptin con paclitaxel tras quimioterapia AC.

En el estudio NCCTG N9831 se evaluaba también la adición secuencial de Herceptin a la quimioterapia AC-paclitaxel en pacientes con CMP HER2-positivo tras cirugía.

• El estudio BCIRG 006 estaba diseñado para evaluar la biterapia con Herceptin y docetaxel, bien tras la quimioterapia AC, bien en combinación con docetaxel y carboplatino, en pacientes con CMP HER2-positivo tras cirugía.

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

En el estudio BCIRG 006 HER2 positivo, CMP fue definido como compromiso ganglionar positivo o pacientes con alto riesgo con ganglio negativos (pN0), y al menos 1 de los siguientes factores: tamaño del tumor mayor de 2 cm, receptores de estrógeno y progesterona negativo, y grado histológico y / o nuclear de grado 2-3, o edad <35 años.

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

Tabla 10: Resultados relativos a la eficacia después de un año (estudio BO16348)

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Variable	Observación n = 1.693	Herceptin 1 año n = 1.693	Valor de p frente a observación	*Hazard ratio* frente a observación
Supervivencia sin enfermedad				
- Núm. de pac. con eventos	219 (12,9%)	127 (7,5%)	< 0,0001	0,54
- Núm. de pac. sin eventos	1.474 (87,1%)	1.566 (92,5%)		
Supervivencia sin recidiva				
- Núm. de pac. con eventos	208 (12,3%)	113 (6,7%)	< 0,0001	0,51
- Núm. de pac. sin eventos	1.485 (87,7%)	1.580 (93,3%)		
Superv. sin enferm. a distanc.				
- Núm. de pac. con eventos	184 (10,9%)	99 (5,8%)	< 0,0001	0,50
- Núm. de pac. sin eventos	1.508 (89,1%)	1.594 (94,6%)		
Superv. global (muerte)				
- Núm. de pac. con eventos	40 (2,4%)	31 (1,8%)	0,24	0,75
- Núm. de pac. sin eventos	1.653 (97,6%)	1.662 (98,2%)		

En la SSE, variable principal de valoración, la *hazard ratio* muestra un beneficio absoluto a los 2 años de 7,6 puntos porcentuales (85,8% frente al 78,2%) a favor del grupo de Herceptin.

En el análisis conjunto de los estudios NCCTG N9831 y NSAPB-B31, el CMP se limitó a mujeres con carcinoma de mama operable de alto riesgo, definido como HER2-positivo con ganglios axilares positivos o HER2-positivo con ganglios axilares negativos y características de algo riesgo (tamaño tumoral >1 cm y RE-negativo o tamaño tumoral >2 cm, independientemente del estado hormonal). Herceptin se administró en combinación con placitaxel después de quimioterapia AC. El paclitaxel se administró del modo siguiente:

• 80 mg/m2 en infusión i.v. continua cada semana, durante 12 semanas, o bien

• 175 mg/m2 en infusión i.v. continua cada 3 semanas, durante 4 ciclos (día 1 de cada ciclo).

Tabla 11: Resumen de los resultados relativos a la eficacia (análisis conjunto de los estudios NCCTG 9831 y NSABPB-31):

Variable	AC→P (n = 1.679)	AC→PH (n = 1.672)	Valor de p frente a AC→P	*Hazard ratio* frente a AC→P (IC del 95%)

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Supervivencia sin enfermedad - Núm. de pac. con eventos (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	< 0,0001	0,48 (0,39-0,59)
Recidiva a distancia - Núm. de pac. con eventos (%)	193 (11,5)	96 (5,7)	< 0,0001	0,47 (0,37-0,60)
Muerte (evento de SG): - Núm. de pac. con eventos (%)	92 (5,5)	62 (3,7)	0,014	0,67 (0,48-0,92)

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

Fuente: Tabla 15 Informe de estudio clínico: Análisis conjunto de B-31 y N9831, 04 de febrero de 2006, Genentech, Inc.

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

En el momento de una actualización de la seguridad después de una mediana de 3.5 a 3.8 años de seguimiento, un análisis de SSE vuelve a confirmar la magnitud del beneficio mostrado en el análisis definitivo de SSE. A pesar del cross-over de Herceptin en el grupo control, la adición de Herceptin a la quimioterapia con paclitaxel resultó una disminución de 52% en el riesgo de recurrencia de la enfermedad. La adición de Herceptin a la quimioterapia con paclitaxel también resultó en una disminución de 37% en el riesgo de muerte.

En la SG, variable secundaria de valoración, el análisis conjunto de la eficacia en los estudios

NSABP-B31 y NCCTG N9831 reveló una mejora estadísticamente significativa de la duración de la SG en los pacientes tratados con trastuzumab. La adición de trastuzumab a AC→P redujo el riesgo de muerte en un 33%. En el análisis poblacional conjunto, 154 pacientes aleatorizados habían fallecido: 92 (5,5%) del grupo de AC→P frente a 62 (3,7%) del grupo de AC→PH. En el momento del análisis intermedio, la mediana de duración del seguimiento era de 1,8 años en el grupo de AC→P y de 2,0 años en el de AC→PH.

En el estudio BCIRG 006, el CMP HER2-positivo se restringió a pacientes con ganglios axilares positivos o con ganglios axilares negativos de algo riesgo definidos como afectación ganglionar

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

negativa (pN0) y al menos 1 de los factores siguientes: tamaño tumoral >2 cm, sin receptores de estrógenos o receptores de progesterona, grado histológico y/o nuclear 2-3 o edad <35 años.

Herceptin se administró en combinación, bien con docetaxel seguido de quimioterapia AC (ACDH), bien con docetaxel y carboplatino (DCarbH).

El docetaxel se administró del modo siguiente:

• 100 mg/m2 en infusión i.v. de 1 hora cada 3 semanas, durante 4 ciclos (día 2 del primer ciclo y día 1 de cada ciclo siguiente), o bien

• 75 mg/m2 en infusión i.v. de 1 hora cada 3 semanas, durante 6 ciclos (día 2 del primer ciclo y día 1 de cada ciclo siguiente).

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

Herceptin fue administrado semanalmente con quimioterapia y cada tres semanas posteriores por un total de 52 semanas.

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

Tabla 12: Cuadro general de los análisis de la eficacia de AC→D frente a AC→DH (estudio BCIRG 006)

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

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Tabla 13: Cuadro general de los análisis de la eficacia de AC→D frente a DCarbH (estudio BCIRG 006)

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

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

En la SSE, variable principal de valoración del estudio BCIRG 006, la *hazard ratio* muestra un beneficio absoluto a los 3 años de 5,8 puntos porcentuales (86,7% frente al 80,9%) a favor del grupo de AC→DH (Herceptin) y de 4,6 puntos porcentuales (85,5% frente al 80,9%) a favor del grupo de DCarbH (Herceptin) en comparación con AC→D.

En el estudio BCIRG 006, 213/1075 pacientes en el grupo DCarbH (TCH), 221/1074 pacientes en el grupo AC → DH (AC→TH), y 217/1073 en el grupo AC → D (AC → T) con performance estatus de Karnofsky ≤ 90 (80 o 90). El beneficio de la sobrevida libre de progresión (SSE) se observó en este subgrupo de pacientes (hazard ratio = 1,16, 95% IC [0,73, 1,83] para DCarbH (TCH) vs AC → D (AC → T); hazard ratio 0,97, 95 % IC [0,60, 1,55] para AC → DH (AC → TH) vs AC → D).

En el segundo análisis intermedio del estudio BCIRG 006 habían fallecido 185 pacientes aleatorizados: 80 (7,5%) del grupo de AC→D, 49 (4,6%) del grupo de AC→DH y 56 (5,2%) del grupo de DCarbH. La mediana de duración del seguimiento fue de 2,9 años en el grupo de AC→D y de 3,0 años en los grupos de AC→DH y DCarbH.

Además, se realizó un análisis post-hoc de exploración en los conjuntos de datos a partir del análisis conjunto (JA) estudios clínicos NSABP B-31/NCCTG N9831 y BCIRG006 que combinan SSE y eventos cardíacos sintomáticos, se resumen en la tabla 14:

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Tabla 14: Resultados del análisis exploratorio Post-hoc de los estudios clínicos JA NSABP B-31/NCCTG N9831 y BCIRG006 que combinan eventos de SSE y eventos cardíacos

	AC→PH (vs. AC→P) (NSABP B-31 y NCCTG N9831)	AC→DH (vs. AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (vs. AC→D) (BCIRG 006)
Analisis de eficacia primarios			
SSE Hazard ratios	0.48	0.61	0.67
(95 % IC)	(0.39, 0.59)	(0.49, 0.77)	(0.54, 0.83)
Valor –p	p<0.0001	p< 0.0001	p=0.0003
Análisis exploratorio Post-hoc con SSE y eventos cardiacos sintomáticos			
Hazard ratios	0.64	0.70	0.71
(95 % IC)	(0.53, 0.77)	(0.57, 0.87)	(0.57, 0.87)

A: doxorubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; D: docetaxel; Carb: carboplatino; H: trastuzumab

IC = intervalo de confianza

Cáncer de mama precoz- (Tratamiento adyuvante – neoadyuvante)

Formulación intravenosa

Hasta ahora, no hay resultados disponibles que comparen la eficacia de Herceptin administrado con quimioterapia en el tratamiento adyuvante con lo obtenido en el tratamiento neoadyuvante/adyuvante.

En el tratamiento neoadyuvante-adyuvante, el estudio MO16432 un ensayo aleatorio multicéntrico, fue diseñado para investigar la eficacia clínica de la administración simultánea de Herceptin con quimioterapia neoadyuvante incluyendo tanto una antraciclina y un taxano, seguido de Herceptin adyuvante, hasta una duración total de tratamiento de 1 año. El estudio reclutó pacientes con diagnóstico reciente localmente avanzado (estadio III) o CMP inflamatorio. Los pacientes con tumores HER2 +

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

fueron asignados aleatoriamente para recibir quimioterapia neoadyuvante simultáneamente con Herceptin neoadyuvante, adyuvante o quimioterapia neoadyuvante sola.

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

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

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

que fue seguido por

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

que fue seguido después de la cirugía por

- Ciclos adicionales de Herceptin adyuvante (para completar 1 año de tratamiento)

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

Tabla 14: Cuadro general de los análisis de la eficacia (estudio MO16432)

Variable	Quimiot. + Herceptin (n = 115)	Quimiot. sola (n = 116)	

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

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

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

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

Formulación subcutánea

El estudio BO22227 se llevó a cabo para demostrar la no inferioridad de la formulación de Herceptin subcutánea en comparación con la formulación intravenosa de Herceptin basado en variables de farmacocinética co-primaria y de eficacia. Un total de 595 pacientes con cáncer de mama HER2-positivo, operable y localmente avanzado (CMLA) incluyendo el cáncer inflamatorio de mama recibieron ocho ciclos de cualquier formulación intravenosa Herceptin o formulación subcutánea de Herceptin en combinación con quimioterapia (4 ciclos de docetaxel 75 mg/m2, infusión intravenosa , seguido por 4 ciclos de FEC ([cada bolo intravenoso o infusión con 5-fluorouracilo, 500 mg/m2, epirubicina, 75 mg/m2; ciclofosfamida, 500 mg/m2]), seguido de cirugía, y terapia continuada originalmente aleatorizado con Herceptin formulación intravenosa o Herceptin formulación subcutánea para 10 ciclos adicionales para un total de un año de tratamiento.

El análisis de la parte de la eficacia de las covariables principales de valoración, la RPC definida como ausencia de células neoplásicas invasivas en la mama, reveló una tasa del 40,7% (IC del 95%: 34,7-46,9) en el grupo de trastuzumab i.v. y del 45,4% (IC del

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

95%: 39,2-51,7) en el de trastuzumab s.c., es decir, una diferencia del 4,7% a favor del grupo de trastuzumab s.c. El límite inferior del intervalo de confianza del 97,5% unilateral de la diferencia en la tasa de RPC fue de -4,0, mientras que el margen predefinido de no inferioridad era del -12,5%, lo que significaba que la formulación s.c. no era inferior a la formulación i.v. de acuerdo con esta variable de valoración. Por lo que respecta a la farmacocinética, la otra covariable principal de valoración, v. 3.2 Propiedades farmacocinéticas.

Carcinoma gástrico avanzado

En la tabla 12 se resumen los resultados relativos a la eficacia en el estudio BO18255. Se reclutaron pacientes no tratados previamente con adenocarcinoma HER2-positivo irresecable, localmente avanzado o recidivante y/o metastásico, de estómago o de la unión gastroesofágica no susceptible de tratamiento curativo. La variable principal de valoración era la supervivencia global, definida como el tiempo transcurrido entre la aleatorización y el fallecimiento por cualquier causa. En el momento del análisis habían fallecido en total 349 pacientes aleatorizados: 182 (62,8%) del grupo de control y 167 (56,8%) del grupo de tratamiento. La mayoría de las muertes se debieron a causas relacionadas con el cáncer subyacente.

La supervivencia global mejoró significativamente en el grupo de Herceptin + capecitabina/5-FU y cisplatino en comparación con el grupo de capecitabina/5-FU y cisplatino ($p = 0,0046$, prueba de rangos logarítmicos). La mediana de supervivencia fue de 11,1 meses con capecitabina/5-FU y cisplatino y de 13,8 meses con Herceptin + capecitabina/5-FU y cisplatino. El riesgo de muerte disminuyó un 26% (*hazard ratio* [HR]: 0,74, IC del 95% [0,60-0,91]) en los pacientes del grupo de Herceptin en comparación con el grupo de capecitabina/5-FU.

Análisis post hoc de los subgrupos muestran que el tratamiento de tumores con cifras de proteína HER2 altas (IHQ 2+/FISH+ y IHQ 3+/independientemente del resultado de FISH) permite obtener un mejor efecto terapéutico. La mediana de supervivencia global en el grupo con expresión alta de HER2 fue de 11,8 meses frente a 16 meses, HR: 0,65 (IC del 95%: 0,51-0,83), y la mediana de supervivencia sin progresión, de 5,5 meses frente a 7,6 meses, con la

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

administración de capecitabina/5-FU y cisplatino y Herceptin + capecitabina/5-FU y cisplatino, respectivamente.

En un estudio comparativo de métodos se halló un alto grado de concordancia (>95%) con las técnicas de SISH y FISH para detectar la amplificación del gen de HER2 en pacientes con carcinoma gástrico.

Tabla 15 Resumen de la eficacia (estudio BO18255)

Variable	FP n = 290	H+FP n = 294	HR (IC del 95%)	valor de p
Mediana de supervivencia global, meses	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Mediana de supervivencia sin progresión, meses	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Mediana del tiempo hasta la progresión, 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 la duración de la respuesta, meses	4,8	6,9	0,54 (0,40-0,73)	<0,0001

FP: fluoropirimidina/cisplatino
H+FP: fluoropirimidina/cisplatino + Herceptin
[a]*Odds ratio*

3.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética del trastuzumab se ha estudiado en pacientes con CMM, CMP y mediante un análisis de farmacocinética poblacional de los datos de pacientes con CGA. Estudios formales de interacciones medicamentosas no se han realizado con Herceptin.

Carcinoma de mama

Formulación i.v.

La farmacocinética no lineal de trastuzumab, con un descenso del aclaramiento al aumentar la dosis, quedó demostrada en infusiones i.v. de corta duración de 10, 50, 100, 250 y 500 mg una vez por semana.

Farmacocinética en equilibrio estacionario en el carcinoma de mama

Se realizó un análisis de farmacocinética poblacional con datos de estudios de fase I y II obtenidos en pacientes con CMM tratados con trastuzumab cada 3 semanas (BO15935,

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

WO16229) o semanalmente (M77004), de un estudio en el carcinoma pulmonar no microcítico (BO15889) con administración semanal y un estudio de fase I-II en pacientes con CMM con una dosis inicial intensiva (MO16982). El aclaramiento típico del trastuzumab fue de 0,241 l/día (con un peso corporal de 68 kg), y el volumen típico de distribución en los compartimentos central (Vc) y periférico (Vp), de 3,02 l y 2,68 l, respectivamente. La semivida de eliminación correspondiente en tres análisis de farmacocinética poblacional se hallaba entre 28 y 38 días, lo cual indicaba qne podía alcanzarse la farmacocinética en equilibrio estacionario al cabo de unas 27 semanas (190 días o 5 semividas de eliminación). El mismo intervalo de tiempo cabe esperar para la eliminación del trastuzumab tras la suspensión del tratamiento cnn Herceptin.

Simulaciones basadas en el modelo de farmacocinética poblacional predecían un valor medio de $C_{máx}$ tras una dosis inicial de 8 mg/kg (cada 3 semanas) o 4 mg/kg (cada semana) de 176 µg/ml y 88,5 µg/ml, respectivamente. El valor medio previsto de $C_{máx}$ en equilibrio estacionario es de 184 µg/ml y 113 µg/ml con una administración cada 3 semanas y una administración semanal, respectivamente. El valor previsto de $C_{mín}$ en equilibrio estacionario es de 52,9 µg/ml y 69,6 µg/ml con una administración cada 3 semanas y una administración semanal, respectivamente. El valor previsto de ABC (área bajo la curva de concentraciones plasmáticas) en equilibrio estacionario durante 3 semanas con una administración cada 3 semanas y una administración semanal es de 1.822 µg•día/ml y 1.912 µg•día/ml, respectivamente.

En pacientes con CMP tratados con una dosis inicial de Herceptin de 8 mg/kg seguida de una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada 3 semanas se alcanzó una concentración valle en equilibrio estacionario de 63 mg/l en el ciclo 13. Esta concentración era comparable a las notificadas anteriormente eu pacientes con CMM.

Formulación s.c.

En el estudio de fase III BO22227 se estudió la farmacocinética del trastuzumab en una dosis fija de 600 mg administrado por vía s.c. en comparación con la vía i.v. (dosis inicial: 8 mg/kg, dosis de mantenimiento: 6 mg/kg). Los resultados farmacocinéticos de C_{valle} predosis en el ciclo 8, covariable principal de valoración, revelaron que no era inferior la farmacocinética en el grupo

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

de trastuzumab s.c. en comparación con el de trastuzumab i.v. El límite inferior del intervalo de confianza del 90% bilateral del cociente de medias geométricas en los grupos de trastuzumab s.c. y trastuzumab i.v. era de 1,24, es decir, mayor que el margen predefinido de 0,8. Los puntos estimados de la variables de valoración farmacocinética, C_{valle} predosis observada y prevista en los ciclos 8 y 13, eran favorables al grupo de trastuzumab s.c.

La C_{valle} durante la fase de tratamiento neoadyuvante, en la predosis del ciclo 8, era más alta en el grupo de trastuzumab s.c. que en el de trastuzumab i.v., con unos valores medios observados de 78,7 µg/ml y 57,8 µg/ml, respectivamente. Durante la fase adyuvante del tratamiento, en la predosis del ciclo 13, los valores medios de C_{valle} observados eran de 90,4 µg/ml y 62,1 µg/ml en los grupos de trastuzumab s.c. e i.v., respectivamente. La mediana de $T_{máx}$ tras la administración s.c. era de aproximadamente 4 días. La $C_{máx}$ media en el ciclo 7 era aproximadamente un 33% más alta tras la administración i.v. que tras la administración s.c., con valores de 221 µg/ml y 149 µg/ml, respectivamente. El $ABC_{0\text{-}21\ días}$ tras la dosis del ciclo 7 era aproximadamente un 10% mayor en el grupo de trastuzumab s.c. que en el de trastuzumab i.v., con valores medios de 2.268 µg/ml·día y 2.056 µg/ml·día, respectivamente. El ABC en el ciclo 12 (tratamiento adyuvante) fue similar al del ciclo 7 (tratamiento neoadyuvante).

Carcinoma gástrico avanzado

Farmacocinética en equilibrio estacionario en el carcinoma gástrico avanzado

Infusiones intravenosas de corta duración de 8 mg/kg de trastuzumab y a continuación de 6 mg/kg cada tres semanas en pacientes con CGA demostraron un aclaramiento dependiente de la concentración de tipo lineal y no lineal con concentraciones séricas altas (>75 µg/ml) y bajas (<25 µg/ml), respectivamente.

Para estimar la farmacocinética en equilibrio estacionario en pacientes con CGA tratados con trastuzumab en una dosis inicial de 8 mg/kg seguida de una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg/semana cada 3 semanas, se aplicó un método de farmacocinética poblacional bicompartimental a los datos obtenidos en el estudio de fase III BO18255. En esta evaluación, el aclaramiento total fue predominantemente lineal, y la semivida, de aproximadamente 26 días. La

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

mediana prevista de ABC en equilibrio estacionario (durante un periodo de 3 semanas) es de 1.213 mg•día/l; la mediana de $C_{máx}$ en equilibrio estacionario, de 128 mg/l, y la mediana de $C_{mín}$ en equilibrio estacionario, de 27,6 mg/l.

No existen datos sobre la concentración sérica de dominio extracelular circulante del receptor HER2 (antígeno excretado) en pacientes con carcinoma gástrico.

3.2.1 Farmacocinética en poblaciones especiales

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

Ancianos

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

3.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Formulación intravenosa

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

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

Formulación subcutánea

Se llevaron a cabo un estudio de dosis única en conejos y un estudio de toxicidad de dosis repetidas de 13 semanas en monos Cynomolgus. El estudio con conejos se realizó para examinar específicamente los aspectos de tolerancia local. El estudio de 13 semanas se realizó para confirmar que el cambio en la vía de administración y el uso del nuevo excipiente hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20) no tenía un efecto sobre las características de seguridad Herceptin. Herceptin formulación subcutánea fue local como sistémicamente bien tolerada.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

La hialuronidasa se encuentra en la mayoría de los tejidos del cuerpo humano. Los datos no clínicos de hialuronidasa humana recombinante no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, incluyendo criterios de valoración de seguridad farmacológica. Los estudios de toxicología reproductiva con rHuPH20 revelaron toxicidad embriofetal en ratones a una elevada exposición sistémica, pero no mostró potencial teratogénico.

Teratogenicidad

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

Otros efectos

Lactancia

En un estudio en macacos de Java lactantes con dosis de Herceptin 25 veces superiores a la dosis de mantenimiento semanal en el ser humano de 2 mg/kg se demostró que el trastuzumab pasaba a la leche materna. La presencia de trastuzumab en el suero de macacos lactantes no se asoció con ningún efecto nocivo en su crecimiento o desarrollo desde el nacimiento hasta el primer mes de edad.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 Conservación

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

Formulación i.v.:

Consérvense los viales a 2-8°C (zonas climáticas I-IV de la OMS).

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

HERCEPTIN SOLUCIÓN INYECTABLE 600mg/5mL

• *Viales con 440 mg (viales multidosis)*

Periodo de validez de la solución reconstituida

Las soluciones de los viales con 440 mg de Herceptin reconstituidas con el agua bacteriostática para inyectables suministrada permanecen estables durante 28 días si se conservan refrigeradas a 2-8°C.

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

Si se utiliza agua esterilizada para reconstituir los viales con 440 mg, la solución permanece estable durante 24 horas solamente y ha de desecharse a continuación.

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

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

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

La solución reconstituida no debe congelarse.

~~• *Viales con 150 mg y 60 mg (viales monodosis)*~~

~~*Periodo de validez de la solución reconstituida*~~

~~El producto reconstituido con agua para inyectables permanece~~ física y ~~químicamente estable durante 48 horas a 2-8°C (no debe congelarse).~~

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

~~Desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituida debe diluirse inmediatamente en solución para infusión. Si no se utiliza inmediatamente, la duración y las condiciones de conservación del producto antes de su utilización son de la responsabilidad del usuario.~~

~~Habitualmente, no debería sobrepasar las 24 horas a 2-8°C, salvo que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.~~

~~*Periodo de validez de la solución para infusión con el producto reconstituido*~~

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

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

Formulación s.c.:

Los viales deben conservarse a 2-8°C (zonas climáticas I-IV de la OMS). No deben congelarse.

Manténganse en el envase original para protegerlos de la luz.

Los viales **no deben permanecer más de 6 horas a temperatura ambiente (no deben conservarse a más de 25°C).**

4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación

Aplíquese una técnica aséptica adecuada.

Formulación i.v.:

Reconstitución

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

HERCEPTIN SOLUCIÓN INYECTABLE 600mg/5mL

Herceptin debe manipularse con cuidado durante la reconstitución. Una producción excesiva de espuma durante la reconstitución o la agitación de la solución reconstituida de Herceptin podría acarrear problemas con la cantidad de fármaco extraíble del vial.

• *Instrucciones para la reconstitución de los viales con 440 mg:*

La reconstitución debe realizarse con agua bacteriostática para inyectables que contenga un 1,1% de alcohol bencílico (suministrada). Se obtiene así una solución de uso múltiple con 21 mg/ml de trastuzumab, con un pH de aproximadamente 6,0. Evítese el uso de otros disolventes para la reconstitución.

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

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

~~1. Con una jeringa estéril, inyectar lentamente 7,2 ml de agua **esterilizada** para inyectables en el vial con Herceptin liofilizado, dirigiendo el líquido hacia la torta de liofilizado.~~

~~2. Mover el vial circularmente, con suavidad, para facilitar la reconstitución. ¡NO DEBE AGITARSE EL VIAL!~~

~~*Instrucciones para la reconstitución de los viales con 60 mg:*~~

~~1. Con una jeringa estéril, inyectar lentamente 3 ml de agua **esterilizada** para inyectables en el vial con Herceptin liofilizado, dirigiendo el líquido hacia la torta de liofilizado.~~

~~2. Mover el vial circularmente, con suavidad, para facilitar la reconstitución. ¡NO DEBE AGITARSE EL VIAL!~~

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

HERCEPTIN SOLUCIÓN INYECTABLE 600mg/5mL

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

Dilución de la solución reconstituida

Determinar el volumen de solución requerido

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

Volumen (ml) = Peso corporal (kg) x dosis (4 mg/kg [dosis inicial] o 2 mg/kg [mantenimiento])

21 (mg/ml [concentración de la solución reconstituida])

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

Volumen (ml) = Peso corporal (kg) x dosis (8 mg/kg [dosis inicial] o 6 mg/kg [mantenimiento])

21 (mg/ml [concentración de la solución reconstituida])

Extraer del vial la cantidad apropiada de solución y añadir a una bolsa de infusión que contenga 250 ml de solución salina al 0,9%. No deben utilizarse soluciones glucosadas (5%) (v. Incompatibilidades). Inviértase la bolsa suavemente para mezclar la solución sin que se produzca espuma. Los productos de uso parenteral deben inspeccionarse visualmente antes de su administración para descartar la presencia de partículas o cambios de color. Una vez preparada la infusión, adminístrese inmediatamente (v. 4.1 Conservación).

Incompatibilidades

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

No deben utilizarse soluciones glucosadas (5%), pues provocan agregación de la proteína. Herceptin no se debe mezclar o diluir con otros medicamentos.

Formulación s.c.:

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

HERCEPTIN SOLUCIÓN INYECTABLE 600mg/5mL

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

Incompatibilidades

No se ha descrito ninguna incompatibilidad entre Herceptin y las jeringas de polipropileno.

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

La liberación de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura doméstica. Utilice los sistemas de recogida disponibles localmente.

En relación con el uso y la eliminación de jeringas y otros dispositivos médicos cortopunzantes, deben observarse estrictamente los puntos siguientes:

• No reutilizar nunca agujas ni jeringas.

• Depositar todas las agujas y jeringas utilizadas en un recipiente para objetos cortopunzantes (recipiente imperforable desechable).

• Cuando esté lleno, desechar el recipiente de acuerdo con la legislación local.

4.3 Presentación

Formulación i.v

Estuche con 1 vial de Herceptin con 440 mg de trastuzumab

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

Formulación s.c.

Estuche con 1vial de Herceptin de 5 ml con 600 mg trastuzumab

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL