

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERCEPTIN POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
INFUSIÓN I.V. 440 MG, CON SOLVENTE**

Herceptin®

Trastuzumab

1. DESCRIPCIÓN

1.1 Grupo farmacoterapéutico

Agente antineoplásico.

Código ATC: L01 XC03

1.2 Forma farmacéutica

Polvo para concentrado para solución para infusión.

1.3 Vía de administración

Infusión intravenosa (i.v.).

1.4 Declaración de esterilidad / radiactividad

Producto estéril.

1.5 Composición cualitativa y cuantitativa

Principio activo: trastuzumab.

Forma farmacéutica: Viales monodosis con 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.

2. DATOS CLÍNICOS

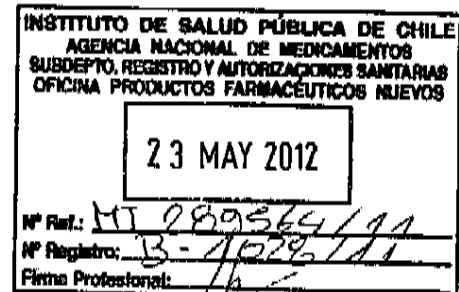
2.1 Indicaciones terapéuticas

Carcinoma de mama

Carcinoma de mama metastásico (CMM)

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

- a) como monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes quimioterápicos contra su enfermedad metastásica;



**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT289564/11

Reg.ISP N°:B-1028/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERCEPTIN POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
INFUSIÓN I.V. 440 MG, CON SOLVENTE**

- b) en politerapia con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia contra su enfermedad metastásica;
- c) en politerapia con un inhibidor de la aromatasa en los que presenten carcinoma de mama metastásico con positividad de receptores hormonales.

Carcinoma de mama precoz (CMP)

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

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

Carcinoma gástrico avanzado

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

2.2 Posología y forma de administración

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

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. Debe observarse si los pacientes presentan fiebre, escalofríos u otros síntomas relacionados con la infusión (v. 2.6 Reacciones adversas). La interrupción de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERCEPTIN POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
INFUSIÓN I.V. 440 MG, CON SOLVENTE**

la infusión puede facilitar el control de estos síntomas. Tras su remisión, puede reanudarse la infusión.

Dosis siguientes: La dosis semanal recomendada de Herceptin es de 2 mg/kg. Si la dosis anterior se toleró bien, puede administrarse la siguiente en infusión de 30 minutos. Debe observarse si los pacientes presentan fiebre, escalofríos u otros síntomas relacionados con la infusión (v. 2.6 Reacciones adversas).

Pauta alternativa cada tres semanas:

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 anterior se toleró bien, puede administrarse la siguiente en infusión de 30 minutos.

Duración del tratamiento

En los estudios clínicos, pacientes con carcinoma de mama metastásico o carcinoma gástrico avanzado recibieron Herceptin hasta la progresión de la enfermedad. Los pacientes con carcinoma de mama precoz deben recibir tratamiento durante 1 año o hasta la recidiva de la enfermedad.

Dosis no administradas

Si un paciente se salta una dosis de Herceptin en una semana o menos, se le debe administrar lo antes posible la dosis de mantenimiento habitual (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada tres semanas: 6 mg/kg). No se debe esperar hasta el siguiente ciclo programado. Las dosis de mantenimiento siguientes de Herceptin (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada tres semanas: 6 mg/kg) deben administrarse según el plan anterior.

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

Reducción de las dosis

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



Ref.: MT289564/11

Reg.ISP N°:B-1028/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERCEPTIN POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
INFUSIÓN I.V. 440 MG, CON SOLVENTE**

2.2.1 Pautas posológicas especiales

Ancianos

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

Niños

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Herceptin en pacientes de edad infantil.

2.3 Contraindicaciones

Herceptin está contraindicado en pacientes alérgicos al trastuzumab o a cualquier otro componente del producto.

2.4 Advertencias y precauciones

2.4.1 Advertencias y precauciones generales

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

Reacciones adversas graves descritas ocasionalmente tras la infusión de Herceptin han sido: disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria. De observarse alguno de estos síntomas, debe suspenderse la infusión de Herceptin hasta su resolución. Con medidas de apoyo como la administración de oxígeno, beta-agonistas o corticosteroides se han tratado con éxito reacciones graves (v. 2.6 Reacciones adversas). En raras ocasiones, estas reacciones han tenido una evolución clínica con desenlace fatal. Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un riesgo mayor de sufrir una reacción fatal a la infusión. Dado que el tratamiento de estos pacientes exige una precaución extrema, conviene sopesar sus riesgos y beneficios individualmente (v. 2.6 Reacciones adversas).

Se han descrito episodios pulmonares graves tras la comercialización de Herceptin. Ocasionalmente, estos episodios adversos tuvieron un desenlace fatal. Se han notificado asimismo casos de enfermedad pulmonar intersticial, incluido infiltrado pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Estos efectos pueden presentarse como parte de una reacción asociada a la infusión o con algún retardo. Los pacientes con neumopatía intrínseca sintomática o una extensa afectación tumoral de los pulmones, causante de disnea en reposo, pueden correr un riesgo mayor de reacciones graves (v. 2.6 Reacciones adversas).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERCEPTIN POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
INFUSIÓN I.V. 440 MG, CON SOLVENTE**

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

Se ha observado insuficiencia cardíaca (clase II-IV de la clasificación de la *New York Heart Association* [NYHA]) en pacientes tratados con Herceptin en monoterapia o en politerapia con paclitaxel después de un régimen quimioterápico que contenía antraciclinas (doxorrubicina o epirrubicina). Esta reacción puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento del paciente afectado (v. 2.6 Reacciones adversas).

Especial precaución exige el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, antecedentes de hipertensión o coronariopatía documentada, así como, en el carcinoma de mama precoz, de pacientes con una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) del 55% o menor. Los pacientes candidatos al tratamiento con Herceptin, sobre todo los que hayan recibido previamente antraciclinas y ciclofosfamida, deben someterse a un reconocimiento médico para evaluar el estado cardíaco que comprenda anamnesis, exploración física, ECG, ecocardiografía y/o ventriculografía isotópica (MUGA). De igual modo, antes de decidir si se administra Herceptin, debe realizarse un cuidadoso análisis de riesgos y beneficios.

En el CMP se excluyó a los pacientes señalados a continuación del estudio HERA; por consiguiente, no hay datos sobre la relación riesgos/beneficios y, por tanto, no puede recomendarse el tratamiento en tales pacientes:

- Antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva confirmada
- Arritmia incontrolada de alto riesgo
- Angina de pecho que requiera medicación
- Valvulopatía clínicamente importante
- Indicios de infarto transmural en el ECG
- Hipertensión mal controlada

Durante el tratamiento con Herceptin ha de controlarse asimismo la función cardíaca (por ejemplo, cada tres meses). El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes con disfunción cardíaca.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT289564/11

Reg.ISP N°:B-1028/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERCEPTIN POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
INFUSIÓN I.V. 440 MG, CON SOLVENTE**

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 debería considerar la posibilidad de suspender el tratamiento si no ha observado ningún beneficio terapéutico de 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.

Si se presenta una insuficiencia cardíaca sintomática durante el tratamiento con Herceptin, se la debe tratar con los medicamentos habituales para este fin. La retirada de Herceptin debe considerarse muy firmemente en presencia de una insuficiencia cardíaca clínicamente importante, salvo que los beneficios para el paciente se estimen superiores a los riesgos.

No se han realizado estudios prospectivos sobre la seguridad de continuar o reanudar la administración de Herceptin en pacientes que hayan sufrido cardiotoxicidad. Ahora bien, la mayoría de los que experimentaron insuficiencia cardíaca en los ensayos clínicos fundamentales mejoraron con el tratamiento médico habitual, consistente en diuréticos, glucósidos cardíacos y/o inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos de estar beneficiándose clínicamente de Herceptin, prosiguieron el tratamiento con una dosis semanal sin nuevos efectos cardíacos.

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

2.4.2 Efectos sobre la 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 ni utilicen máquinas hasta la total resolución de los mismos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERCEPTIN POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
INFUSIÓN I.V. 440 MG, CON SOLVENTE**

2.4.3 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

En el estudio BO15935 se evaluó la interacción entre trastuzumab y paclitaxel, sin que se registraran interacciones observables entre uno y otro fármaco. En el estudio M77004 se evaluó la farmacocinética en mujeres con CMM HER2-positivo durante el tratamiento con trastuzumab y doxorubicina + paclitaxel seguido de paclitaxel semanalmente, sin que se registrara ninguna interacción observable entre el trastuzumab, el paclitaxel y la doxorubicina (y sus metabolitos principales). JP16003 era un estudio de trastuzumab y docetaxel en un solo grupo de mujeres japonesas con CMM HER2-positivo. Tampoco en este estudio se observaron interacciones farmacocinéticas entre el trastuzumab y el docetaxel.

El estudio JP19959 era un subestudio de BO18255 (ToGA), realizado en pacientes japoneses de ambos sexos con cáncer gástrico avanzado para evaluar la farmacocinética de la capecitabina y el cisplatino administrados con o sin trastuzumab. Los resultados de este pequeño subestudio sugerían que el uso concomitante de cisplatino o de cisplatino + trastuzumab no afectaba a la farmacocinética de la capecitabina (y sus metabolitos). Los datos obtenidos sugerían igualmente que el uso concomitante de capecitabina o de capecitabina + trastuzumab no afectaban a la farmacocinética del cisplatino. La farmacocinética del trastuzumab no se evaluó en este estudio.

2.5 Uso en poblaciones especiales**2.5.1 Embarazo**

Herceptin no debe administrarse durante el embarazo, salvo que los beneficios esperados para la madre justifiquen el riesgo para el feto. Tras la comercialización, en embarazadas tratadas con Herceptin se han notificado casos de alteración del crecimiento o de la función renal fetal en asociación con oligohidramnios, algunos asociados con hipoplasia pulmonar fatal del feto. A las mujeres en edad de procrear se les debe aconsejar que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Herceptin y al menos los 6 primeros meses tras su terminación. 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 equipo 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. 3.3.1 Teratogenicidad).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT289564/11

Reg.ISP N°:B-1028/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERCEPTIN POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
INFUSIÓN I.V. 440 MG, CON SOLVENTE**

2.5.2 Lactancia

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

2.6 Reacciones adversas

2.6.1 Ensayos clínicos

Carcinoma de mama

En este apartado se utilizan las siguientes categorías de frecuencia de las reacciones adversas: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), rara vez ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy rara vez ($< 1/10,000$), desconocida (no estimable a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Lista de reacciones adversas

En la tabla siguiente se presentan las reacciones adversas notificadas en asociación con el uso de Hereceptin solo o en combinación con quimioterapia en estudios clínicos fundamentales. De todos los términos incluidos se indica el porcentaje más alto registrado en los estudios clínicos fundamentales.

Dado que Hereceptin se utiliza habitualmente con otros quimioterápicos y radioterapia, a menudo es difícil establecer la relación causal de un efecto secundario con un fármaco determinado o la radioterapia.

Tabla 1 Reacciones adversas

Órgano, aparato o sistema	Reacción adversa*	Frecuencia
Infecciones infestaciones	Nasofaringitis	Muy frecuente
	Infección	Frecuente
	Gripe	Frecuente
	Faringitis	Frecuente
	Sinusitis	Frecuente
	Rinitis	Frecuente
	Infección del tracto respiratorio superior	Frecuente
	Infección del tracto urinario	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy frecuente
	Trombocitopenia	Muy frecuente
	Neutropenia	Frecuente
	Recuento disminuido de leucocitos/leucocitopenia	Frecuente

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERCEPTIN POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
INFUSIÓN I.V. 440 MG, CON SOLVENTE**

Órgano, aparato o sistema	Reacción adversa*	Frecuencia
	Neutropenia febril	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	Frecuente
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Peso disminuido	Muy frecuente
	Peso aumentado	Muy frecuente
	Apetito disminuido	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuente
	Depresión	Frecuente
	Ansiedad	Frecuente
	Somnolencia	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Muy frecuente
	Cefalea	Muy frecuente
	Parestesia	Muy frecuente
	Ílipocstesia	Muy frecuente
	Hipertonía	Frecuente
Trastornos oculares	Neuropatía periférica	Frecuente
	Lagrimeo aumentado	Muy frecuente
	Conjuntivitis	Muy frecuente
Trastornos cardiacos	Insuficiencia cardíaca congestiva	Frecuente
	Miocardopatía	Frecuente
	^{†1} Taquiarritmia supraventricular	Frecuente
	Disminución de la fracción de eyección	Frecuente
	[†] Palpitaciones	Frecuente
Trastornos vasculares	Linfoedema	Muy frecuente
	^{†1} Hipotensión	Frecuente
	Hipertensión	Frecuente
	Vasodilatación	Frecuente
	Sofocos	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	[†] Disnea	Muy frecuente
	Epistaxis	Muy frecuente
	Dolor orofaríngeo	Muy frecuente
	Tos	Muy frecuente
	Rinorrea	Muy frecuente
	Asma	Frecuente
	Alteración pulmonar	Frecuente
	[†] Derrame pleural	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente
	Vómitos	Muy frecuente
	Náuseas	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Muy frecuente

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT289564/11

Reg.ISP N°:B-1028/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERCEPTIN POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
INFUSIÓN I.V. 440 MG, CON SOLVENTE**

Órgano, aparato o sistema	Reacción adversa*	Frecuencia
	Dispepsia	Muy frecuente
	Estreñimiento	Muy frecuente
	Estomatitis	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Muy frecuente
	Erupción	Muy frecuente
	Alopecia	Muy frecuente
	Acné	Frecuente
	Piel seca	Frecuente
	Hiperhidrosis	Frecuente
	Erupción maculopapular	Frecuente
	Trastorno de las uñas	Frecuente
	Prurito	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy frecuente
	Mialgia	Muy frecuente
	Artritis	Frecuente
	Dolor de espalda	Frecuente
	Dolor óseo	Frecuente
	Espasmos musculares	Frecuente
	Dolor de cuello	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Astenia	Muy frecuente
	Dolor torácico	Muy frecuente
	Escalofríos	Muy frecuente
	Fatiga	Muy frecuente
	Síntomas de tipo gripal	Muy frecuente
	Reacción relacionada con la infusión	Muy frecuente
	Dolor	Muy frecuente
	Pirexia	Muy frecuente
	Edema periférico	Muy frecuente
	Inflamación de mucosa	Muy frecuente
	Edema	Frecuente
	Malestar general	Frecuente
Toxicidad ungual	Muy frecuente	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		

* Reacciones adversas registradas con una diferencia de al menos el 2% con el grupo de control en al menos uno de los estudios clínicos principales. Las RA se han categorizado por órgano, aparato o sistema, y se presentan en una sola tabla de acuerdo con la incidencia más alta registrada en cualquiera de los estudios clínicos principales.

+ Indica reacción adversa notificada en asociación con un desenlace mortal.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERCEPTIN POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
INFUSIÓN I.V. 440 MG, CON SOLVENTE**

1 Indica reacción adversa notificada generalmente en asociación con reacciones relacionadas con la infusión. El porcentaje específico no se conoce.

La información siguiente es de interés para todas las indicaciones:

Síntomas relacionados con la infusión

Durante la primera infusión de Herceptin suelen observarse escalofríos, fiebre o ambas cosas. Otros signos y síntomas posibles son: náuseas, vómitos, dolor, cefalea, tos, mareos, exantema, astenia e hipertensión. Por lo general, estos síntomas son leves o moderados y no suelen presentarse con las infusiones de Herceptin ulteriores. Como tratamiento de estos síntomas pueden administrarse analgésicos o antipiréticos, como meperidina y paracetamol, o antihistamínicos, como difenhidramina (v. 2.2 Posología y forma de administración). Algunas reacciones adversas a la infusión de Herceptin, como disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno disminuida y dificultad respiratoria, pueden ser graves e incluso tener una evolución fatal (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Reacciones de hipersensibilidad

En casos aislados se han observado reacciones anafilactoides.

Cardiotoxicidad

Carcinoma de mama

En los pacientes tratados con Herceptin se han observado signos y síntomas de insuficiencia cardíaca como disnea, ortopnea, tos elevada, edema pulmonar, ritmo de galope (S₃) o disminución de la fracción de eyección (v. 2.4 Advertencias y precauciones). Según los criterios aplicados para definir la disfunción cardíaca, la incidencia en los estudios fundamentales con enfermedad metastásica osciló entre el 9% y el 12% en el grupo de Herceptin y paclitaxel, frente al 1-4 % en el grupo tratado con paclitaxel en monoterapia. Con Herceptin en monoterapia, la tasa fue del 6-9%. En los pacientes tratados con Herceptin y antraciclina/ciclofosfamida (27-28%) se registró la tasa más alta de disfunción cardíaca, la cual fue significativamente superior a la notificada en los pacientes que solo recibieron antraciclina/ciclofosfamida (7-10%). En un estudio posterior 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 docetaxel en monoterapia.

En el estudio HERA se observó insuficiencia cardíaca de clase III-IV de la NYHA en el 0,6% de los pacientes del grupo de un año.

Dado que la semivida terminal media de Herceptin es de aproximadamente 3 semanas, trastuzumab puede permanecer en la circulación hasta 15 semanas después de retirado el

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT289564/11

Reg.ISP N°:B-1028/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERCEPTIN POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
INFUSIÓN I.V. 440 MG, CON SOLVENTE

tratamiento. La utilización de una antraciclina en este periodo podría comportar un mayor riesgo de disfunción cardíaca; por ello, se recomienda sopesar con detenimiento los riesgos y los beneficios esperados, además de vigilar estrechamente la función cardíaca.

Carcinoma gástrico avanzado

En el estudio ToGA, 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 ToGA fue asintomática, excepción hecha de un paciente del grupo de Herceptin cuyo descenso de la FEVI coincidió con insuficiencia cardíaca.

Resumen de los cambios de la FEVI desde el cribado

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

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

Acontecimientos adversos cardíacos

	Fluoropirimidina/cisplatino (n = 290) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)	Trastuzumab/fluoropirimidina/cisplatino (n = 294) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)
Episodios cardíacos, total	6%	6%
≥ Grado 3 según los criterios NCI CTCAE versión 3.0	*3%	**1%

* 9 pacientes experimentaron 9 episodios

** 4 pacientes experimentaron 5 episodios

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

Toxicidad hematológica

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERCEPTIN POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
INFUSIÓN I.V. 440 MG, CON SOLVENTE**

Carcinoma de mama

Toxicidad hematológica es infrecuente tras la administración de Herceptin en monoterapia a pacientes con enfermedad metastásica. Se han producido leucocitopenia, trombocitopenia y anemia de grado 3 de la OMS en < 1% de los pacientes. No se ha observado toxicidad de grado IV de la OMS.

En los pacientes tratados con Herceptin y paclitaxel se registró un incremento de la toxicidad hematológica de grado III o IV de la OMS en comparación con los que recibieron paclitaxel solo (34% y 21%, respectivamente). La toxicidad hematológica también aumentó en los pacientes que recibieron Herceptin y docetaxel en comparación con los tratados con docetaxel solo (32% frente al 22% con neutropenia de grado 3-4 según los criterios NCI-CTC). La incidencia de neutropenia febril/sepsis neutropénica también creció en los pacientes tratados con Herceptin y docetaxel (23% frente al 17% en los que recibieron docetaxel en monoterapia).

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

Carcinoma gástrico avanzado

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

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

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

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

Toxicidad hepática y renal

Carcinoma de mama



Ref.: MT289564/11

Reg.ISP N°:B-1028/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERCEPTIN POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
INFUSIÓN I.V. 440 MG, CON SOLVENTE**

Se ha observado toxicidad hepática de grado 3 o 4 de 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.

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

Carcinoma gástrico avanzado

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

La toxicidad renal de grado 3 o superior según los criterios NCI-CTCAE no fue significativamente mayor en los pacientes tratados con Herceptin que en los del grupo de FP (3% y 2%, respectivamente).

Acontecimientos adversos de grado 3 o superior según los criterios NCI-CTCAE (v. 3.0) en la categoría trastornos hepatobiliares de la clasificación SOC: hiperbilirrubinemia fue el único AA notificado y no fue significativamente mayor en los pacientes tratados con Herceptin que en los del grupo de FP (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 de intensidad leve o moderada, en los pacientes tratados con Herceptin y paclitaxel en comparación con los que recibieron paclitaxel en monoterapia.

En el estudio HERA, el 7% de los pacientes tratados con Herceptin experimentaron diarrea.

Carcinoma gástrico avanzado

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERCEPTIN POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
INFUSIÓN I.V. 440 MG, CON SOLVENTE**

Infecciones

Se ha registrado una mayor incidencia de infecciones, principalmente infecciones leves de las vías respiratorias altas de poca importancia clínica o de infecciones por catéter, en los pacientes tratados con Herceptin.

2.6.1.1 Alteraciones analíticas

Neutropenia febril se produce muy frecuentemente. Reacciones adversas frecuentes son la anemia, la leucocitopenia, la trombocitopenia y la neutropenia. La frecuencia de hipoprotrombinemia no se conoce.

2.6.2 Experiencia tras la comercialización**Tabla 2 Reacciones adversas notificadas tras la comercialización**

Órgano, aparato o sistema	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	Sibilancia
	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 de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis
	Urticaria
Trastornos del aparato urinario	Glomerulonefropatía
	Insuficiencia renal
Trastornos del embarazo, puerperio y perinatales	Hipoplasia pulmonar
	Hipoplasia renal

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT289564/11

Reg.ISP N°:B-1028/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERCEPTIN POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
INFUSIÓN I.V. 440 MG, CON SOLVENTE**

Órgano, aparato o sistema	Reacción adversa
	Oligohidramnios

2.6.3 Acontecimientos adversos

La tabla 3 recoge los acontecimientos adversos históricamente notificados en pacientes tratados con Herceptin. No se ha hallado ninguna relación causal entre Herceptin y estos acontecimientos adversos, por lo cual no se considera que se espere su notificación con fines de regulación farmacéutica.

Tabla 3 Acontecimientos adversos

Órgano, aparato o sistema	Acontecimiento adverso
Infecciones e infestaciones	Celulitis
	Erisipela
	Sepsis
	Meningitis
	Bronquitis
	Herpes zoster
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
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 de la piel y del tejido subcutáneo	Onicoclasia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en una extremidad
	Dolor musculoesquelético
Trastornos del tubo digestivo	Disuria
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	Dolor de mama
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Malestar torácico

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERCEPTIN POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
INFUSIÓN I.V. 440 MG, CON SOLVENTE**

2.7 Sobredosis

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

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**3.1 Propiedades farmacodinámicas****3.1.1 Mecanismo de acción**

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado obtenido por técnicas de ADN recombinante, de acción selectiva sobre el dominio extracelular de la proteína del receptor 2 del factor del crecimiento epidérmico humano (HER2). El anticuerpo es una IgG₁ que contiene regiones marco humanas con las regiones determinantes de complementariedad de un anticuerpo murino HER2 anti-p185 que se une a HER2.

El protooncogén *HER2* o *c-erbB2* codifica una sola proteína transmembranaria de tipo receptor, de 185kDa y estructuralmente relacionada con el receptor del factor de crecimiento epidérmico. En el 25-30% de los casos de carcinoma de mama primario y en el 6,8-42,6% de los de carcinoma gástrico avanzado 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 los estudios en animales, se ha demostrado que 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 se ejerce preferentemente sobre las células cancerosas que sobreexpresan HER2 antes que sobre las que no sobreexpresan HER2.

3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia*Eficacia***Carcinoma de mama***CMM*

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



Ref.: MT289564/11

Reg.ISP N°:B-1028/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERCEPTIN POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
INFUSIÓN I.V. 440 MG, CON SOLVENTE**

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

Pacientes que habían recibido previamente quimioterapia basada en antraciclinas recibieron paclitaxel (175 mg/m² en infusión de 3 horas) con o sin Herceptin. Se les administró Herceptin hasta la progresión de la enfermedad.

Con Herceptin en monoterapia como tratamiento de segunda o tercera línea de mujeres con carcinoma de mama metastásico y sobreexpresión de HER2 se ha obtenido una tasa global de respuesta tumoral del 15% y una mediana de supervivencia de 13 meses.

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

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

Biterapia con Herceptin y anastrozol

Se ha estudiado la combinación de Herceptin y anastrozol como tratamiento de primera línea del carcinoma de mama metastásico en pacientes con sobreexpresión de HER2 y positividad de los receptores hormonales (es decir, receptores de estrógenos [RE] y/o progesterona [RP]). El tiempo de supervivencia sin progresión fue el doble de largo en el grupo de Herceptin y anastrozol que en el de anastrozol solo (4,8 frente a 2,4 meses). Con la biterapia se alcanzaron también mejores resultados en otros parámetros: respuesta global (16,5% frente al 6,7%), beneficio clínico (42,7% frente al 27,9%) y tiempo hasta la progresión (4,8 frente a 2,4 meses). En el tiempo hasta la respuesta y la duración de ésta no se observó ninguna diferencia entre ambos grupos. La mediana de supervivencia global (SG) aumentó en 4,6 meses en el grupo de la biterapia. Esta diferencia no era estadísticamente significativa; ahora bien, más de la mitad de los pacientes del grupo de anastrozol en monoterapia cambiaron a la pauta con Herceptin tras la progresión de la enfermedad. El 52% de los

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERCEPTIN POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
INFUSIÓN I.V. 440 MG, CON SOLVENTE**

pacientes tratados con Herceptin y anastrozol sobrevivieron durante un mínimo de 2 años frente al 45% de los que recibieron anastrozol en monoterapia.

CMP

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

- El estudio HERA se diseñó para comparar un año de administración de Herceptin cada tres semanas con sólo observación en pacientes que sufrían carcinoma de mama precoz 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 tres semanas durante un año.
- Los estudios NCCTG N9831 y NSAPB B31, con análisis conjuntos, se diseñaron para evaluar la utilidad clínica de combinar Herceptin con paclitaxel la quimioterapia con AC. Además, en el estudio NCCTG N9831 se investigó la adición secuencial de Herceptin a la quimioterapia con AC-paclitaxel tras la cirugía en pacientes con carcinoma de mama precoz HER2-positivo.
- El estudio BCIRG 006 se diseñó para evaluar la biterapia con Herceptin y docetaxel tras la quimioterapia con AC o en combinación con docetaxel y carboplatino en pacientes con carcinoma de mama precoz HER2-positivo tras la cirugía.

En el estudio HERA, el carcinoma de mama precoz se limitó a adenocarcinoma invasivo primario resecable de mama, con nódulos axilares positivos o nódulos axilares negativos si el tumor es de 1 cm de diámetro como mínimo.

En el análisis conjunto de los estudios NCCTG N9831 y NSAPB B31, el cáncer de mama precoz se limitó a mujeres con cáncer de mama resecable de algo riesgo, definido como HER2-positivo y negativo para nódulos linfáticos axilares o HER2-positivo y negativo para nódulos linfáticos con características de alto riesgo (tamaño del tumor > 1 cm y ER-negativo o tamaño del tumor > 2 cm, independientemente del estado hormonal).

En el estudio BCIRG 006, el carcinoma de mama precoz HER2-positivo se limitó a pacientes con ganglios linfáticos positivos o pacientes con ganglios negativos de alto riesgo, definidos como afectación ganglionar negativa (pN0), y al menos 1 de los factores siguientes: tamaño del tumor > 2 cm, ER-negativo y PR-negativo, grado histológico y/o nuclear 2-3 o edad < 35 años.



Ref.: MT289564/11

Reg.ISP N°:B-1028/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERCEPTIN POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
INFUSIÓN I.V. 440 MG, CON SOLVENTE

En el uso neoadyuvante, se diseñó el estudio MO16432, multicéntrico y aleatorizado, para evaluar la utilidad clínica de la administración concomitante de Herceptin y quimioterapia neoadyuvante con una antracielina y un taxano (AP+H seguido de P+H, seguido de CMF+H, seguido de Herceptin adyuvante, hasta una duración total del tratamiento de 1 año). Para este estudio se reclutaron pacientes con cáncer de mama recién diagnosticado localmente avanzado (estadio III) o inflamatorio. A las pacientes, con tumores HER2-positivos, se las aleatorizó para recibir, bien quimioterapia neoadyuvante concomitantemente con Herceptin neoadyuvante/adyuvante, bien quimioterapia neoadyuvante sola.

Los resultados del estudio HERA sobre la eficacia se resumen en la tabla siguiente:

Tabla 4 Resultados del estudio HERA sobre la eficacia al cabo de 1 año

Parámetro	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 acontec.	219 (12,9%)	127 (7,5%)	<0,0001	0,54
- Núm. de pac. sin acontec.	1474 (87,1%)	1566 (92,5%)		
Supervivencia sin recidiva				
- Núm. de pac. con acontec.	208 (12,3%)	113 (6,7%)	<0,0001	0,51
- Núm. de pac. sin acontec.	1485 (87,7%)	1580 (93,3%)		
Superv. sin enferm. a distanc.				
- Núm. de pac. con acontec.	184 (10,9%)	99 (5,8%)	<0,0001	0,50
- Núm. de pac. sin acontec.	1508 (89,1%)	1594 (94,6%)		
Superv. global (fallecimiento)				
- Núm. de pac. con acontec.	40 (2,4%)	31 (1,8%)	0,24	0,75
- Núm. de pac. sin acontec.	1653 (97,6%)	1662 (98,2%)		

En la variable principal de valoración –la supervivencia sin enfermedad–, la *hazard ratio* (HR, razón de riesgos instantáneos) muestra un beneficio absoluto en cuanto a supervivencia sin enfermedad a los 2 años de 7,6 puntos porcentuales (85,8% frente al 78,2%) a favor del grupo de Herceptin.

En los estudios NCCTG N9831 y NSAPB B31, Herceptin se administró en combinación con paclitaxel, seguido de quimioterapia AC. Administración de paclitaxel:

- paclitaxel i.v.: 80 mg/m² en infusión i.v. continua cada semana, durante 12 semanas;

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERCEPTIN POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
INFUSIÓN I.V. 440 MG, CON SOLVENTE**

o

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

En la tabla siguiente se resumen los resultados sobre la eficacia del análisis conjunto de los estudios NCCTG 9831 y NSABP B-31:

Parámetro	AC→P (n = 1.697)	AC→PH (n = 1.672)	Valor de p frente a AC→P	Hazard ratio frente a AC→P (IC del 95%)
Supervivencia sin enfermedad Núm. de pac. con acontec. (%)	261 (15,4)	133 (7,9)	< 0,0001	0,48 (0,39-0,59)
Recidiva a distancia Núm. de pac. con acontec.	193	96	< 0,0001	0,47 (0,37-0,60)
Muerte (acontec. en SG): Núm. de pac. con acontec. (%)	92	62	0,014	0,67 (0,48-0,92)

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

Fuente: Tabla 15 del Informe de estudio clínico: Análisis conjunto de B-31 y N9831, 4 de febrero de 2006, Genentech, Inc.

Por lo que respecta a la variable principal de valoración, la SSE, la adición de Herceptin a paclitaxel se tradujo en un descenso del riesgo de recidiva del 52% (HR: 0,48 [IC del 95%: 0,39-0,59]; p < 0,0001). La HR muestra un beneficio absoluto en cuanto a supervivencia sin enfermedad a los 3 años de 11,8 puntos porcentuales (87,2 % frente al 75,4 %) a favor del grupo de AC→PH (Herceptin).

Resultados del primer análisis intermedio de la eficacia prospectivamente planificado: en la variable secundaria de valoración, la supervivencia global, el análisis conjunto de la eficacia de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831 reveló una mejora estadísticamente significativa de la SG en los pacientes tratados con trastuzumab. La adición de trastuzumab a AC→P redujo el riesgo de muerte en un 33%. La HR fue de 0,67 (IC del 95%: 0,48-0,92); p = 0,014. En el análisis conjunto de esta población, 154 pacientes aleatorizados habían fallecido; 92 pacientes (5,5%) en el grupo de AC→P frente a 62 (3,7%) en el grupo AC→PH. La mediana de seguimiento en el momento del análisis intermedio era de 1,8 años en el grupo de AC→P y de 2,0 años en el de AC→PH.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT289564/11

Reg.ISP N°:B-1028/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERCEPTIN POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
INFUSIÓN I.V. 440 MG, CON SOLVENTE**

En el estudio BCIRG 006, Herceptin se administró bien en combinación con docetaxel, seguido de quimioterapia AC (AC-DH), bien en combinación con docetaxel y carboplatino (DCarbII).

Administración de docetaxel:

- docetaxel i.v.: 100 mg/m² en infusión i.v. de 1 hora cada 3 semanas, durante 4 ciclos (día 2 del primer ciclo de docetaxel; después, día 1 de cada ciclo siguiente).
- o
- docetaxel i.v.: 75 mg/m² en infusión i.v. de 1 hora cada 3 semanas, durante 6 ciclos (día 2 del primer ciclo de docetaxel; después, día 1 de cada ciclo).

Y a continuación:

- carboplatino: administración para obtener un ABC (área bajo la curva de concentraciones plasmáticas) diana de 6 mg/ml/min en infusión i.v. de 30-60 min cada 3 semanas, durante un total de 6 ciclos.

En las tablas siguientes se resumen los resultados sobre la eficacia en el estudio BCIRG 006:

Cuadro general de los análisis de la eficacia en el estudio BCIRG 006, AC→D frente a AC→DH

Parámetro	AC→D (n = 1.073)	AC→DH (n = 1.074)	Valor de p frente a AC→D (rango logarít.)	Hazard ratio frente a AC→D (IC del 95%)
Supervivencia sin enfermedad				
Núm. de pac. con acontec.	195	134	<0,0001	0,61 (0,49-0,77)
Recidiva a distancia				
Núm. de pac. con acontec.	144	95	<0,0001	0,59 (0,46-0,77)
Superv. global (fallecimiento)				
Núm. de pac. con acontec.	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 INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERCEPTIN POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
INFUSIÓN I.V. 440 MG, CON SOLVENTE**

Cuadro general de los análisis de la eficacia en el estudio BCIRG 006, AC→D frente a DCarbH

Parámetro	AC→D (n = 1.073)	DCarbH (n = 1.074)	Valor de p frente a AC→D (rango logarit.)	Hazard ratio frente a AC→D (IC del 95%) ^a
Supervivencia sin enfermedad Núm. de pac. con acontec.	195	145	0,0003	0,67 (0,54-0,83)
Recidiva a distancia Núm. de pac. con acontec.	144	103	0,0008	0,65 (0,50-0,84)
Muerte (acontec. en SG) Núm. de pac. con acontec.	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 el estudio BCIRG 006, por lo que respecta a la variable principal de valoración, la supervivencia sin enfermedad, la HR muestra un beneficio absoluto en cuanto a tasa de SSE a los 3 años de 5,8 puntos porcentuales (86,7 % frente a 80,9 %) a favor del grupo de AC→PH (Herceptin) y de 4,6 puntos porcentuales (85,5 % frente a 80,9 %) a favor del grupo de DCarbH (Herceptin) en comparación con AC→D.

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

En el estudio MO16432 se administró Herceptin concomitantemente con 10 ciclos de quimioterapia neoadyuvante.

La terapia se administró del modo siguiente:

- Doxorubicina 60 mg/m² y paclitaxel 150 mg/m² y Herceptin (8 mg/kg de dosis inicial seguida 6 mg/kg de dosis de mantenimiento), administrados cada 3 semanas durante 3 ciclos;

a continuación

- paclitaxel 175 mg/m² y Herceptin 6 mg/kg, administrados cada 3 semanas durante 4 ciclos;

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT289564/11

Reg.ISP N°:B-1028/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERCEPTIN POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
INFUSIÓN I.V. 440 MG, CON SOLVENTE**

a continuación

- CMF los días 1 y 8 cada 4 semanas durante 3 ciclos, más 4 ciclos de Herceptin;

a continuación

- hasta 7 ciclos adicionales de Herceptin solo (hasta completar 1 año desde el inicio de la administración de Herceptin).

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

Sinopsis de los análisis de la eficacia del estudio MO16432

Parámetro	Quimioterapia + Herceptin (n = 115)	Quimioterapia sola (n = 116)	
Supervivencia sin acontecimientos			<i>Hazard ratio</i> (IC del 95%)
Número de pacientes con acontecimientos	46	59	0,65 (0,44-0,96) p = 0,0275
Tasa de respuesta patológica completa* (IC del 95%)	40% (31,0-49,6)	20,7% (13,7-29,2)	p = 0,0014

* definida como ausencia cáncer invasivo tanto en la mama como en los ganglios axilares

Por lo que se refiere a la variable principal de valoración, la supervivencia sin acontecimientos, la adición de Herceptin a la quimioterapia neoadyuvante seguida de Herceptin adyuvante durante un total de 52 semanas se tradujo en una reducción del 35% del riesgo de recurrencia/progresión de la enfermedad. La *hazard ratio* muestra un beneficio absoluto en cuanto a supervivencia sin acontecimientos a los 3 años de 13 puntos porcentuales (65 % frente al 52 %) a favor del grupo de Herceptin.

Carcinoma gástrico avanzado

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Page 24 de 32

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERCEPTIN POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
INFUSIÓN I.V. 440 MG, CON SOLVENTE**

En la tabla 5 se resumen los resultados del estudio ToGA sobre la eficacia. Para este estudio se reclutaron pacientes no tratados previamente con adenocarcinoma HER2-positivo irreseccable, 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 fallecimiento disminuyó en un 26% (HR: 0,74, IC del 95%: 0,60-0,91) en el grupo de Herceptin en comparación con el de capecitabina/5-FU.

Análisis post-hoc de los subgrupos muestran que la acción selectiva sobre tumores con cifras altas de proteína HER2 (IHC 2+/FISH+ y IHC 3+/independientemente del resultado en una prueba FISH) se traduce en un mayor 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 (HR: 0,64, IC del 95%: 0,51-0,79) en los grupos de capecitabina/5-FU y cisplatino y Herceptin + capecitabina/5-FU y cisplatino, respectivamente.

En un estudio comparativo de métodos analíticos 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 cáncer gástrico.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT289564/11

Reg. ISP N°: B-1028/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERCEPTIN POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
INFUSIÓN I.V. 440 MG, CON SOLVENTE**

Tabla 5 Resumen de la eficacia en el estudio B018255

Parámetro	FP n = 290	H+FP n = 294	HR (IC del 95%)	Valor de p
Mediana de supervivencia global, meses	11,1	13,8	0,74 (0,60- 0,91)	0,0046
Mediana de supervivencia sin progresión, 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 global de respuesta, %	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

Immunogenicidad

En 1 de 903 pacientes se detectaron anticuerpos humanos antitrastuzumab sin que tuviera reacciones alérgicas.

3.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética del trastuzumab se ha estudiado en pacientes con carcinoma de mama metastásico, carcinoma de mama precoz y mediante un análisis poblacional de farmacocinética de pacientes con carcinoma gástrico avanzado. Con Herceptin no se han realizado estudios formales de interacción farmacológica.

Carcinoma de mama

Infusiones intravenosas de corta duración de 10, 50, 100, 250 y 500 mg de trastuzumab una vez por semana pusieron de manifiesto una farmacocinética no lineal: el aclaramiento disminuía a medida que aumentaban las dosis.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERCEPTIN POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
INFUSIÓN I.V. 440 MG, CON SOLVENTE**

Farmacocinética en equilibrio estacionario en el carcinoma de mama

Para estimar la farmacocinética en equilibrio estacionario en pacientes con carcinoma de mama metastásico tratados con trastuzumab en una dosis inicial de 4 mg/kg seguida de una dosis de mantenimiento de 2 mg/kg/semana, se aplicó un método de farmacocinética poblacional utilizando datos obtenidos en estudios de fase I, fase II y estudios fundamentales de fase III. En esta evaluación, el aclaramiento típico de trastuzumab fue de 0,24 l/día (con un peso corporal de 68 kg); el volumen de distribución típico del compartimiento central V_c , de 3,02 l, y la semivida de eliminación correspondiente, de unos 28 días. Estos datos están respaldados por el informe más reciente de farmacocinética poblacional, en el que se describe un aclaramiento de 0,23 l/día con un volumen de distribución en los compartimientos central (V_c) y periférico (V_p) de 3,02 l y 2,68 l, respectivamente, en pacientes típicos, y la correspondiente semivida de eliminación de aproximadamente 38 días. Según todos los análisis poblacionales de farmacocinética, la semivida del trastuzumab es de 28-38 días, lo cual indica que la farmacocinética en equilibrio estacionario debe alcanzarse al cabo de unas 27 semanas (190 días o 5 semividas de eliminación). El mismo intervalo de tiempo correspondería a la eliminación del trastuzumab tras la suspensión del tratamiento con Herceptin.

En los pacientes con carcinoma de mama precoz tratados con Herceptin en una dosis inicial de 8 mg/kg seguida de una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada tres semanas se alcanzaron concentraciones mínimas en equilibrio estacionario de 63 mg/l en el ciclo 13. Estas concentraciones eran comparables a las notificadas anteriormente en pacientes con carcinoma de mama metastásico.

La quimioterapia concomitante (con antraciclinas/ciclofosfamida, paclitaxel o docetaxel) no parecía influir en la farmacocinética del trastuzumab. La administración concomitante de anastrozol no parecía influir en la farmacocinética del trastuzumab.

Carcinoma gástrico avanzado

Farmacocinética en equilibrio estacionario en el carcinoma gástrico avanzado

Infusiones intravenosas de corta duración de 8 mg/kg de trastuzumab seguidos de 6 mg/kg cada 3 semanas en pacientes con carcinoma gástrico avanzado pusieron de manifiesto un aclaramiento dependiente de la concentración, compuesto principalmente de componentes lineales y no lineales con concentraciones séricas altas ($>75 \mu\text{g/ml}$) y bajas ($<25 \mu\text{g/ml}$), respectivamente.

Para estimar la farmacocinética en equilibrio estacionario en pacientes con carcinoma gástrico avanzado tratados con trastuzumab cada 3 semanas en una dosis inicial de 8 mg/kg

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT289564/11

Reg.ISP N°:B-1028/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERCEPTIN POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
INFUSIÓN I.V. 440 MG, CON SOLVENTE**

seguida de una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg/semana cada 3 semanas, se aplicó un método de farmacocinética poblacional bicompartimental utilizando los datos del estudio de fase III BO18255. En esta evaluación, el aclaramiento total está dominado por el aclaramiento lineal, y la semivida en los pacientes con carcinoma gástrico avanzado es de unos 26 días. La mediana del ABC previsto en equilibrio estacionario (a lo largo de un periodo de 3 semanas en equilibrio estacionario) es de 1.213mg•día/l; la mediana de la $C_{m\acute{a}x}$ en equilibrio estacionario, de 128 mg/l, y la mediana de la $C_{m\acute{i}n}$ en equilibrio estacionario, de 27,6 mg/l.

No hay datos sobre la concentración de dominio extracelular circulante del receptor HER2 (*shed antigen* o antígeno circulante) en el suero de los 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. 2.2 Posología y forma de administración).

3.3 Datos preclínicos sobre seguridad

3.3.1 Teratogenicidad

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

3.3.2 Otros efectos

Lactancia

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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERCEPTIN POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
INFUSIÓN I.V. 440 MG, CON SOLVENTE**

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 Conservación

Viales

Consérvense los viales a 2-8°C.

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

Periodo de validez de la solución reconstituida

Viales con 440 mg

Las soluciones de los viales con 440 mg de Herceptin reconstituidas con el agua para inyectables bacteriostática 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 estéril esterilizada para reconstituir los viales con 440 mg, la solución permanece estable durante 24 horas solamente refrigerada entre 2°C y 8°C y ha de desecharse después.

No debe congelarse la solución reconstituida.

Viales con 150 mg (para uso exclusivo en monodosis)

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

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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT289564/11

Reg.ISP N°:B-1028/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERCEPTIN POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
INFUSIÓN I.V. 440 MG, CON SOLVENTE**

4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación

Debe utilizarse una técnica aséptica adecuada.

Los viales con 440 mg de Herceptin se reconstituyen con 20 ml del agua bacteriostática para inyectables suministrada, que contiene un 1,1% de alcohol bencílico. 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.

~~Los viales de 150 mg de Herceptin se reconstituyen con 7,2 ml de agua para inyectables esterilizada.~~

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

Instrucciones para la reconstitución de los viales con 440 mg:

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

Es normal que, tras la reconstitución, se forme una ligera espuma. Déjese reposar el vial durante unos 5 minutos. La solución reconstituida de Herceptin es transparente de incolora a amarillo pálido y no debe contener partículas visibles.

Instrucciones para la dilución:

Determinar el volumen de solución requerido

- partiendo de una dosis inicial de 4 mg de trastuzumab/kg o una dosis de mantenimiento de 2 mg trastuzumab/kg;

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERCEPTIN POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
INFUSIÓN I.V. 440 MG, CON SOLVENTE**

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

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

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 de glucosa (5%) (v. 4.3 Incompatibilidades). Invertir la bolsa con suavidad 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, administrar inmediatamente (v. 4.1 Conservación).

4.3 Incompatibilidades

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

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

No se debe mezclar o diluir Herceptin con otros medicamentos.

Eliminación de medicamentos no utilizados/caducados

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse a un mínimo. Los medicamentos no deben eliminarse a través de las aguas residuales, y su eliminación con los residuos domésticos también debe evitarse. Utilice los sistemas de recogida establecidos si los hay en su localidad.

4.4 Presentación

~~Viales con 150 mg~~

~~Estuche con 1 vial de Herceptin con 150 mg de trastuzumab~~

Viales con 440 mg

Estuche con 1 vial de Herceptin con 440 mg de trastuzumab

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

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños

Información de abril de 2011

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: MT289564/11

Reg.ISP N°:B-1028/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HERCEPTIN POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
INFUSIÓN I.V. 440 MG, CON SOLVENTE**

~~Viales con 150 mg~~

~~Fabricados en Suiza por F. Hoffmann-La Roche SA, Basilea~~

Viales con 440 mg

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche SA, Basilea, Suiza

por Genentech Inc., South San Francisco, California (Estados Unidos)