

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	HERCEPTIN®. (Trastuzumab).
Forma farmacéutica:	Solución para inyección SC.
Fortaleza:	120 mg/mL.
Presentación:	Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro con 5 mL.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	F. HOFFMANN-LA ROCHE S.A., Basilea, Suiza.
Fabricante (s) del producto, ciudad(es), país (es):	1. ROCHE DIAGNOSTICS GMBH, Penzberg, Alemania. Ingrediente farmacéutico activo. 2. F. HOFFMAN-LA ROCHE S.A., Kaiseraugst, Suiza. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	B-20-079-L01
Fecha de Inscripción:	27 de octubre de 2020
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
Trastuzumab	600 mg
Hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20)	
L-histidina	
L-histidina, clorhidrato monohidratado	
α , α -Trehalosadihidratada	
L-metionina	
Polisorbato 20	
Agua para inyección	
Plazo de validez:	21 meses.
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar. Protéjase de la luz.
Indicaciones terapéuticas:	
Carcinoma de mama	
Carcinoma de mama metastásico (CMM)	
HERCEPTIN® está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobreexpresión de HER2:	

- en monoterapia, en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia contra su enfermedad metastásica;
- *en politerapia con paclitaxel o docetaxel, en los que no hayan recibido previamente quimioterapia contra su enfermedad metastásica;*
- en politerapia con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes postmenopáusicas que presenten CMM con positividad de receptores hormonales.
- Carcinoma de mama temprano (CMP)
- HERCEPTIN® está indicado para el tratamiento del carcinoma de mama precoz (incipiente) HER2 positivo:
 - 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.

Contraindicaciones:

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

Precauciones:

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del producto administrado deben ser claramente registrados (o declarados) en el expediente del paciente.

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

Reacciones relacionadas con la infusión (RRI)

Tras la administración de HERCEPTIN® se han observado reacciones relacionadas con la infusión y reacciones relacionadas con la administración (RRA). Es posible que desde el punto de vista clínico resulte difícil distinguir las RRI y las RRA de las reacciones de hipersensibilidad. La premedicación puede contribuir a reducir las RRI y RRA.

RRI y RRA graves descritas tras la administración de HERCEPTIN® han sido: disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida, dificultad respiratoria, taquicardia supraventricular y urticaria (v. Reacciones adversas). Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI y RRA. 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 consiguiente, no se debe administrar HERCEPTIN® a estos pacientes.

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.

Disfunción cardíaca

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con HERCEPTIN® tienen 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 afectado (v. Reacciones adversas). El tratamiento de pacientes con un riesgo cardíaco incrementado, por ejemplo: hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias documentada, ICC, disfunción diastólica y edad elevada, exige precaución especial.

Las simulaciones del modelo farmacocinético poblacional indican que el trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con HERCEPTIN® (v. "Propiedades farmacocinéticas"). Los pacientes que reciben antraciclinas después de retirado HERCEPTIN®, también pueden correr un mayor riesgo de disfunción cardíaca.

Dado que su semivida es de 28 - 38 días, el trastuzumab puede permanecer en la circulación hasta 27 semanas tras la retirada de HERCEPTIN®.

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

Si la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cae en 10 puntos del valor basal y por debajo del 50%, se debe detener la administración de HERCEPTIN® y repetir la determinación de la FEVI dentro de las 3 semanas siguientes, aproximadamente. Si entretanto no ha mejorado la FEVI, ha disminuido aún más o si se produce una ICC clínicamente importante, se considerará decididamente la conveniencia de retirar HERCEPTIN®, salvo si se estima que los beneficios para el paciente sobrepasan a los riesgos. La realización de controles clínicos más frecuentes (por ejemplo, cada 6 - 8 semanas) puede beneficiar a los pacientes con una disfunción cardíaca asintomática. En el caso de que la función ventricular experimente un descenso continuado, aunque el paciente se mantenga

asintomático, el médico debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento salvo si se considera que los beneficios para el paciente superan a los riesgos.

No se han realizado estudios prospectivos sobre la seguridad de continuar o reanudar la administración de HERCEPTIN® en pacientes que hayan sufrido disfunción cardíaca. Si se presenta insuficiencia cardíaca sintomática durante el tratamiento, 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 convertidora 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 estar beneficiándose clínicamente de HERCEPTIN® prosiguieron el tratamiento con HERCEPTIN® sin nuevos efectos cardíacos.

Carcinoma de mama metastásico

HERCEPTIN® y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente a pacientes con CMM.

Carcinoma de mama temprano

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.

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 CMT 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 alguna nueva quimioterapia citotóxica tras la cirugía.

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

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Ver "Precauciones".

Efectos indeseables:

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

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

Las categorías de frecuencia correspondientes a cada una de las reacciones adversas se asignan según la siguiente convención: muy frecuente: $\leq 1/10$; 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.

Tabla 1. Resumen de las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con HERCEPTIN® en ensayos clínicos

Por órganos y sistemas	Reacción adversa *	Frecuencia	
Infecciones e infestaciones	Rinofaringitis	Muy frecuente	
	Infección	Muy frecuente	
	Gripe	Frecuente	
	Faringitis	Frecuente	
	Sinusitis	Frecuente	
	Rinitis	Frecuente	
	Infección de las vías respiratorias superiores	Frecuente	
	Infección del tracto urinario	Frecuente	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy frecuente	
	Trombocitopenia	Muy frecuente	
	Neutropenia febril	Muy frecuente	
	Recuento disminuido de leucocitos / leucocitopenia	Muy frecuente	
	Neutropenia	Frecuente	
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	Frecuente	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Pérdida de peso	Muy frecuente	
	Peso aumentado	Muy frecuente	
	Hiporexia	Muy frecuente	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuente	
	Depresión	Frecuente	
	Ansiedad	Frecuente	
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Muy frecuente	
	Cefalea	Muy frecuente	
	Parestesia	Muy frecuente	
	Hipoestesia	Muy frecuente	
	Disgeusia	Muy frecuente	
	Hipertonía	Frecuente	
	Neuropatía periférica	Frecuente	
	Somnolencia	Frecuente	
	Trastornos oculares	Lagrimo	Muy frecuente
		Conjuntivitis	Muy frecuente

Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	¹ Insuficiencia cardíaca (congestiva)	Frecuente
	Fracción de eyección reducida	Muy frecuente
	Miocardiopatía	Frecuente
	Taquiarritmia supraventricular	Frecuente
Trastornos vasculares	² Palpitaciones	Frecuente
	Linfoedema	Muy frecuente
	Sensación de sofoco	Muy frecuente
	Hipotensión	Frecuente
	Hipertensión	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Vasodilatación	Frecuente
	¹ Disnea	Muy frecuente
	Epistaxis	Muy frecuente
	Dolor orofaríngeo	Muy frecuente
	Tos	Muy frecuente
	Rinorrea	Muy frecuente
	Asma	Frecuente
	Alteración pulmonar	Frecuente
	¹ Derrame pleural	Frecuente
	Neumonía	Frecuente
	Neumonitis	Poco frecuente
	Sibilancias	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente
	Vómitos	Muy frecuente
	Náuseas	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Dispepsia	Muy frecuente
	Estreñimiento	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares	Estomatitis	Muy frecuente
	Lesión hepatobiliar	Frecuente
	Ictericia	Rara
Trastornos cutáneos y subcutáneos	Eritema	Muy frecuente
	Erupción cutánea	Muy frecuente
	Alopecia	Muy frecuente
	Síndrome de eritrodisestesi apalmoplantar	Muy frecuente
	Acné	Frecuente
	Dermatitis	Frecuente
	Sequedad cutánea	Frecuente
	Hiperhidrosis	Frecuente
	Exantema maculopapuloso	Frecuente
	Onicopatía	Muy frecuente
	Prurito	Frecuente
	Urticaria	Poco frecuente
	Onicoclasias	Frecuente
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia
Mialgia		Muy frecuente
Artritis		Frecuente
Dolor de espalda		Frecuente
Dolor óseo		Frecuente
Espasmos musculares		Frecuente
Dolor de cuello		Frecuente
Dolor en extremidad		Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	Muy frecuente
	Dolor torácico	Muy frecuente
	Escalofríos	Muy frecuente
	Fatiga	Muy frecuente
	Enfermedad de tipo gripal	Muy frecuente
	Reacción relacionada con la infusión y reacción relacionada con la administración	Muy frecuente
	Dolor	Muy frecuente
	Pirexia	Muy frecuente
	Edema periférico	Muy frecuente
	Inflamación mucosa	Muy frecuente
	Edema	Frecuente
Dolor en la zona de inyección **	Frecuente	

	Malestar general	Frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Toxicidad ungueal	Muy frecuente

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

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

¹ Indica reacciones adversas notificadas en asociación con un desenlace fatal.

²Indica reacciones adversas notificadas normalmente en asociación con una reacción relacionada con la infusión. No constan porcentajes específicos para estas reacciones adversas.

Información adicional sobre reacciones adversas de interés

Reacciones relacionadas con la infusión / hipersensibilidad

En todos los estudios clínicos del trastuzumab se observaron RRI/RRA como escalofríos y/o fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria (v. "Advertencias especiales y precauciones de uso").

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

En el CMM, la tasa de RRI fue del 49 – 54% en el grupo del trastuzumab frente al 36 – 58% en el grupo 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 CMT, la tasa de RRI y de RRA 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.

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 (S3) o disminución de la fracción de eyección ventricular (v. "Advertencias especiales y precauciones de uso").

Carcinoma de mama metastásico

Según los criterios aplicados para definir la disfunción cardíaca, la incidencia en los estudios principales osciló entre el 9% y el 12 % en el subgrupo de HERCEPTIN® + paclitaxel, 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/ciclofosfamida (7 – 10%). En un estudio ulterior con control prospectivo de la función cardíaca, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática fue del 2,2% en los pacientes tratados con HERCEPTIN® y docetaxel, frente al 0% en los que recibieron solo docetaxel. La mayoría de los pacientes (79%) que experimentaron disfunción cardíaca en estos estudios mejoraron con el tratamiento estándar de la ICC.

Carcinoma de mama temprano (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%). 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 algún 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 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 insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática grave, así como 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 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 temprano (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 BO2227, la incidencia de disfunción cardíaca sintomática tras una mediana de seguimiento de 20.6 meses fue del 0.7 % en el grupo de HERCEPTIN® iv y del 1,0 % en el de HERCEPTIN® sc.

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%
*Descenso de LVEF ≥ 10% a un valor ≥ 50%	11,8%	16,5%

* 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 v 3.0.	* 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

Toxicidad hematológica es infrecuente tras la administración de HERCEPTIN® en monoterapia a pacientes con enfermedad metastásica. Se han descrito leucocitopenia, trombocitopenia y anemia de grado 3 de la OMS en <1% de los pacientes. No se observó toxicidad de grado 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).

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

Toxicidad hepática y renal

Carcinoma de mama

Se ha observado toxicidad hepática de grado 3-4 según la OMS en el 12% de los pacientes tras la administración de HERCEPTIN® 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.

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 8% de los pacientes tratados con HERCEPTIN® experimentaron diarrea durante el primer año de tratamiento.

Infección

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

Cambio del tratamiento con HERCEPTIN® iv a HERCEPTIN® sc y viceversa

En el estudio MO22982 se investigó el cambio de HERCEPTIN® iv por HERCEPTIN® sc y viceversa, en pacientes con CMT HER2+, con el objetivo principal de evaluar la preferencia de los pacientes por la infusión de HERCEPTIN® iv o la inyección de HERCEPTIN® sc. En este ensayo, se investigaron 2 cohortes (en una se utilizó HERCEPTIN® sc en vial y en la otra HERCEPTIN®sc en un inyector de un solo uso (IUSU)), usando un diseño cruzado de dos grupos; se asignó aleatoriamente a los pacientes a una de estas dos secuencias diferentes de tratamiento con HERCEPTIN® cada 3 semanas: HERCEPTIN® iv (ciclos 1-4) → HERCEPTIN®sc (ciclos 5- 8), o HERCEPTIN® sc (ciclos 1-4) → HERCEPTIN® i.v. (ciclos 5-8). El 20,3% de los pacientes no habían recibido previamente HERCEPTIN® i.v. y el 79,7% habían estado expuestos anteriormente a HERCEPTIN® iv como parte del tratamiento adyuvante en curso del CMT HER2-positivo. En general, los pacientes toleraron bien el cambio de HERCEPTIN iv por HERCEPTINsc y viceversa. Las tasas de eventos adversos graves, eventos adversos de grado 3 y suspensiones del tratamiento debido a eventos adversos antes del cambio de tratamiento (ciclos 1-4) fueron bajas (<5%) y similares a las tasas posteriores al cambio del tratamiento (ciclos 5-8). No se notificó algún evento adverso de grado 4 ó 5.

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

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

Experiencia postcomercialización

Desde la comercialización, se han identificado las siguientes reacciones adversas con HERCEPTIN® (tabla 4).

Tabla 4. 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 cardíacos	Shock cardiogénico, taquicardia.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Sibilancias, broncoespasmo, saturación de oxígeno disminuida, insuficiencia respiratoria, enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, fibrosis pulmonar, hipoxia, edema laríngeo.
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis.
Trastornos hepatobiliares	Lesión traumática hepatocelular, ictericia.
Trastornos renales y urinarios	Glomerulonefropatía, insuficiencia renal.
Condiciones del embarazo, el puerperio y perinatales	Hipoplasia pulmonar, hipoplasia renal, oligohidramnios.

La tabla 5 muestra eventos adversos notificados históricamente en pacientes tratados con HERCEPTIN®. Dado que no se ha hallado alguna prueba de una relación causal entre HERCEPTIN® y estos eventos, a efectos de notificación reglamentaria no se los considera eventos que deban esperarse.

Tabla 5. Eventos adversos

Por órganos y sistemas	Evento 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 gastrointestinales	Gastritis, pancreatitis.
Trastornos hepatobiliares	Insuficiencia hepática.
Trastornos cutáneos y subcutáneos	Onicoclasia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético
Trastornos del sistema renal y urinario	Disuria.
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	Dolor de mama.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Malestar torácico.

Posología y modo de administración:

Consideraciones generales

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

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor.

HERCEPTIN® debe administrarlo un profesional sanitario calificado.

Es importante comprobar las etiquetas del producto para asegurarse de que se administra al paciente la formulación correcta (iv o sc), tal como se ha recetado.

En el estudio MO22982 se investigó el cambio del tratamiento con la formulación i.v. de HERCEPTIN® por la formulación sc y viceversa, usando una pauta de administración cada 3 semanas. Para impedir que se produzcan errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es HERCEPTIN® (trastuzumab) y no Kadcyla (trastuzumab emtansina).

La formulación sc de HERCEPTIN no debe usarse para la administración iv. No se necesita una dosis inicial de carga.

La dosis fija recomendada de la formulación sc de HERCEPTIN® es 600 mg, independientemente del peso del paciente. Esta dosis se administrará en unos 5 minutos cada tres semanas.

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 sc se inyecten en zonas diferentes durante el tratamiento con HERCEPTIN®.

Duración del tratamiento

En los estudios clínicos, los pacientes con CMM 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 o la aparición de reacciones adversas que no puedan resolverse con tratamiento.

Los pacientes con CMT deben recibir tratamiento durante 1 año o hasta la recidiva de la enfermedad o la aparición de reacciones adversas que no puedan resolverse con tratamiento, según lo que suceda primero. No se recomienda extender el tratamiento en CMT más allá de un año.

Dosis omitidas

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.

Modificación de las dosis

En los estudios clínicos no se efectuó alguna 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 la reducción o el mantenimiento de la dosis de quimioterapia.

Pautas posológicas especiales

Uso en geriatría

Los datos sugieren que la edad no altera la disposición de HERCEPTIN®. En los ensayos clínicos, los pacientes ≥ 65 años de edad no recibieron dosis reducidas de HERCEPTIN®.

Uso en pediatría

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de HERCEPTIN® en pacientes pediátricos < 18 años de edad.

Interacciones con otros productos medicinales 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 han observado interacciones clínicamente significativas con la medicación concomitante.

En estudios en los que se administró HERCEPTIN® en combinación con docetaxel, carboplatino o anastrozol, la farmacocinética de estos fármacos no se vio alterada, ni tampoco la farmacocinética del trastuzumab.

Las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina (así como las de sus metabolitos principales, 6- α hidroxil-paclitaxel [POH] y doxorubicinol [DOL]) no se alteraron en presencia de trastuzumab. Sin embargo, el trastuzumab puede elevar la exposición global de un metabolito de la doxorubicina, la 7-desoxi-13 dihidro-doxorubicinona (D7D). No se conoce la actividad biológica de la D7D ni la repercusión clínica de la elevación de este metabolito. No se observaron cambios en las concentraciones de trastuzumab en presencia de paclitaxel y doxorubicina.

Los resultados de un pequeño subestudio de interacciones farmacológicas, en el que se evaluó la farmacocinética de la capecitabina y el cisplatino usados con o sin trastuzumab, indicaron que la

exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo: 5-FU) de la capecitabina no se vio afectada por la administración concomitante de cisplatino o de cisplatino más trastuzumab. No obstante, la propia capecitabina mostró una mayor concentración y una semivida más prolongada cuando se combinó con trastuzumab. Los datos también indicaron que en la farmacocinética del cisplatino no influyó el uso concomitante de capecitabina o de capecitabina más trastuzumab.

Uso en embarazo y lactancia:

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 algunas 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. 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 7 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 multidisciplinario.

Lactancia

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®.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

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.

Sobredosis:

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

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01XC03.

Grupo farmacoterapéutico: L - agentes antineoplásicos inmunomoduladores, L01 - agentes antineoplásicos, L01X - otros agentes antineoplásicos, L01XC - anticuerpos monoclonales.

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 15 – 20% de los casos de carcinoma de mama primario se observa sobreexpresión de HER2.

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.

Ensayos clínicos / eficacia

Carcinoma de mama metastásico

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 una antraciclina (doxorubicina o epirubicina) + ciclofosfamida 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.

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

La combinación de HERCEPTIN® y paclitaxel como tratamiento de primera línea de mujeres con CMM y sobreexpresión de HER2 prolonga significativamente la mediana de tiempo hasta la progresión en comparación con paclitaxel solo. La mediana de tiempo hasta la progresión de la enfermedad aumenta 3,9 meses (6,9 frente a 3,0 meses) con HERCEPTIN® y paclitaxel. La respuesta tumoral y la tasa de supervivencia al cabo de un año también aumentan con HERCEPTIN® + paclitaxel en comparación con paclitaxel solo.

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

Biterapia con HERCEPTIN® y anastrozol

Se ha estudiado la combinación de HERCEPTIN® y anastrozol como tratamiento de primera línea del CMM en pacientes que sobre expresaban HER2 y con positividad de receptores hormonales (es decir, receptores de estrógenos [RE] y/o receptores de progesterona [RP]). La supervivencia sin progresión fue el doble de larga en el grupo de HERCEPTIN® + anastrozol que en el de anastrozol solo (4,8 meses frente a 2,4). Con la biterapia también se observó una mejora de los parámetros respuesta global (16,5% frente al 6,7%), tasa de beneficio clínico (42,7% frente al 27,9%) y tiempo hasta la progresión (4,8 meses frente a 2,4). En el tiempo hasta la respuesta y la duración de la respuesta no se observaron diferencias entre los grupos. La mediana de supervivencia global (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.

Carcinoma de mama temprano

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 uno y dos años 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). En adición, una comparación de 2 años de tratamiento de HERCEPTIN® versus un año de tratamiento de HERCEPTIN® fue realizado. 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 o dos años.

Los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831, 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 CMT HER2-positivo tras cirugía.

El CMT 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.

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

Tabla 6. Resultados relativos a la eficacia después de un año (estudio BO16348)

Variable	Observación n = 1693	HERCEPTIN® 1 año n = 1693	Valor de p frente a observación	Hazard ratio frente a observación
Supervivencia sin enfermedad				
Número de pacientes con eventos	219 (12.9 %)	127 (7.5 %)	< 0.0001	0.54
Número de pacientes sin eventos	1474 (87.1 %)	1566 (92.5 %)		
Supervivencia sin recidiva				
Número de pacientes con eventos	208 (12.3 %)	113 (6.7 %)	< 0.0001	0.51
Número de pacientes sin eventos	1485 (87.7 %)	1580 (93.3 %)		
Supervivencia sin enfermedad a distancia				
Número de pacientes con eventos	184 (10.9 %)	99 (5.8 %)	< 0.0001	0.50
Número de pacientes sin eventos	1508 (89.1 %)	1594 (94.6 %)		
Supervivencia global (muerte)				
Número de pacientes con eventos	40 (2.4 %)	31 (1.8 %)	0.24	0.75
Número de pacientes sin eventos	1653 (97.6 %)	1662 (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 NSABP-B31, el CMT 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 alto riesgo (tamaño tumoral >1 cm y RE-negativo o tamaño tumoral >2 cm, independientemente del estado hormonal). HERCEPTIN® se administró en combinación con paclitaxel seguido de quimioterapia AC. El paclitaxel se administró del modo siguiente:

Tabla 7. Resumen de los resultados relativos a la eficacia (análisis conjunto de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831)

Variable	AC→P (n = 1.679)	AC→PH (n = 1.672)	Valor de p frente a AC→P	Hazard ratio frente a AC→P (IC del 95%)
Supervivencia sin enfermedad Número de pacientes con eventos (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	<0,0001	0,48 (0,39-0,59)

Recidiva a distancia Número de pacientes con eventos (%)	193 (11,5)	96 (5,7)	< 0,0001	0,47 (0,37 - 0,60)
Muerte (evento de SG) Número de pacientes 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 tres años de 11,8 puntos porcentuales (87,2 % frente al 75,4 %) a favor del grupo de AC→PH (HERCEPTIN®).

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

El docetaxel se administró del modo siguiente:

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

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

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

Tabla 8. Cuadro general de los análisis de la eficacia de AC→D frente a AC→DH (estudio BCIRG 006)

Variable	AC→D (n = 1073)	AC→D (n = 1074)	Valor de p frente a AC→D (rangos logarítmicos)	Hazard ratio frente a AC→D (IC del 95 %)
Supervivencia sin enfermedad Número de pacientes con eventos	195	134	< 0.0001	0,61 (0,49 - 0,77)
Recidiva a distancia Número de pacientes con eventos	144	95	< 0.0001	0,59 (0,46 - 0,77)
Supervivencia global (muerte) Número de pacientes con eventos	80	49	0,0024	0,58 (0,40 - 0,83)

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

Tabla 9. 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 logarítmicos)	Hazard ratio frente a AC→D (IC del 95 %)
Supervivencia sin enfermedad Número de pacientes con eventos	195	145	0,0003	0,67 (0,54 - 0,83)
Recidiva a distancia				

Número de pacientes con eventos	144	103	0,0008	0,65 (0,50 – 0,93)
Muerte (evento de SG)				
Número de pacientes 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 tres 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 la SG, variable secundaria de valoración, el tratamiento con AC→DH redujo el riesgo de muerte en un 42% en comparación con AC→D (hazard ratio: 0,58 [IC del 95%: 0,40-0,83], p = 0,0024, prueba de rangos logarítmicos). El riesgo de muerte disminuyó un 34% en los pacientes tratados con DCarbH en comparación con los que recibieron AC→D (hazard ratio: 0,66 [IC del 95%: 0,47-0,93], p = 0,0182).

En el segundo análisis intermedio del estudio BCIRG 006 habían fallecido 185 pacientes aleatorizados: 80 (7,5%) del grupo 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.

En el uso neoadyuvante-adyuvante, HERCEPTIN® se ha estudiado en dos ensayos clínicos de fase III.

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

El estudio BO22227 tenía como fin demostrar la no inferioridad de HERCEPTIN® sc frente a HERCEPTIN® iv de acuerdo con los resultados farmacocinéticos y de la eficacia, las dos variables principales de valoración. Pacientes con carcinoma de mama HER2-positivo operable o localmente avanzado, incluido el carcinoma de mama inflamatorio, recibieron ocho ciclos de HERCEPTIN® iv o sc concomitantemente con quimioterapia (docetaxel seguido de FEC), seguido de cirugía y continuando con HERCEPTIN® sc o iv según la aleatorización original durante otros 10 ciclos, hasta un total de un año de tratamiento.

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

Tabla 10. Cuadro general de los análisis de la eficacia (estudio MO16432)

Variable	Quimioterapia + HERCEPTIN® (n = 115)	Quimioterapia sola (n = 116)	Hazard ratio (IC del 95 %)
Supervivencia sin eventos Número de pacientes con eventos	46	59	0,65 (0,44 – 0,96) p = 0,0275
Respuesta patológica completa total * (IC del 95 %)	40 % (31,0 – 49,6)	20,7 % (13,7 – 29,2)	p = 0,0014

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

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

En el estudio BO2227, para el análisis de la eficacia de las co-variables principales de valoración, se evaluó la respuesta patológica completa (RpC), definida como ausencia de células neoplásicas invasivas en la mama, y la misma reveló una tasa del 40,7% (IC del 95%: 34,7-46,9) en el grupo de trastuzumab iv y del 45,4% (IC del 95%: 39,2-51,7) en el de trastuzumab sc, es decir, una diferencia del 4,7% a favor del grupo de trastuzumab sc. 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 sc no era inferior a la formulación iv de acuerdo con esta variable de valoración.

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

La farmacocinética del trastuzumab se ha estudiado en pacientes con CMM y CMP 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

En el estudio de fase III BO2227 se estudió la farmacocinética del trastuzumab en una dosis fija de 600 mg administrado por vía sc en comparación con la vía iv (dosis inicial: 8 mg/kg, dosis de mantenimiento: 6 mg/kg). Los resultados farmacocinéticos de C_{valle} pre-dosis en el ciclo 8, covariable principal de valoración, revelaron que no era inferior la farmacocinética en el grupo de trastuzumab sc en comparación con el de trastuzumab iv. El límite inferior del intervalo de confianza del 90% bilateral del cociente de medias geométricas en los grupos de trastuzumab sc y trastuzumab iv era de 1,24, es decir, mayor que el margen predefinido de 0,8. Los puntos estimados de las variables de valoración farmacocinética, C_{valle} pre-dosis observada y prevista en los ciclos 8 y 13, eran favorables al grupo de trastuzumab sc.

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

Inmunogenicidad

En el estudio del tratamiento neoadyuvante-adyuvante del CMI (BO2227), tras una mediana de seguimiento de más de 70 meses, el 10,1% (30/296) de los pacientes tratados con HERCEPTIN® iv y el 15,9% (47/295) de los pacientes tratados con HERCEPTIN sc en vial desarrollaron anticuerpos contra el trastuzumab. Se detectaron anticuerpos neutralizantes contra el trastuzumab en muestras tomadas posteriormente al inicio del tratamiento en 2 de 30 pacientes del grupo del HERCEPTIN® iv y de 3 de 47 pacientes del grupo del HERCEPTIN® sc.

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

No se han efectuado estudios farmacocinéticos detallados en la población geriátrica o en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Insuficiencia renal

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos detallados en pacientes con insuficiencia renal. En un análisis farmacocinético poblacional se demostró que la insuficiencia renal no afecta a la disposición del trastuzumab.

Población geriátrica

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

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Aplíquese una técnica aséptica adecuada.

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

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

HERCEPTIN® ha sido formulado para un solo uso exclusivamente.

Desde el punto de vista microbiológico, cuando se ha pasado el medicamento del vial a la jeringa, debe usarse inmediatamente, dado que no contiene algún conservante antimicrobiano. En el caso de que no se use de inmediato, la preparación debe realizarse en condiciones asépticas controladas y validadas. Cuando se ha pasado del vial a la jeringa, el medicamento es física y químicamente estable durante 48 horas entre 2-8 °C y posteriormente 6 horas a temperatura ambiente (no se debe conservar a temperaturas >30 °C) expuesta a luz diurna difusa. Este periodo de exposición a temperatura ambiente no se debe sumar a algún periodo de exposición previo a temperatura ambiente del medicamento en el vial.

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

Incompatibilidades

No se ha descrito alguna 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. Se seguirán las normas locales para el proceso de eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados.

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

Nunca se deben reutilizar las agujas ni las jeringas.

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

Fecha de aprobación / revisión del texto: 2020-11-20.