CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	HERCEPTIN (Trastuzumab)
Forma farmacéutica:	Solución para inyección SC
Fortaleza:	
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. HOFFMANN- 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	Fabricante

Plazo de validez:	21 meses.
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar. Protéjase de la luz

Indicaciones terapéuticas:

Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico

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

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

- en combinación con paclitaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y en los cuales no

esté indicado un tratamiento con antraciclinas.

- en combinación con docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.

- en combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con CMM y receptor hormonal positivo, que no hayan sido previamente tratadas con trastuzumab.

Cáncer de mama temprano

HERCEPTIN® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama temprano (CMP) HER2 positivo:

- después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si procede) (ver propiedades farmacodinámicas).

- después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.

- en combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino.

- en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguido de tratamiento en adyuvancia con HERCEPTIN® para enfermedad localmente avanzada (incluyendo enfermedad inflamatoria) o tumores > 2 cm de diámetro (ver advertencias especiales y precauciones de uso y propiedades farmacodinámicas).

HERCEPTIN® debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer de mama metastásico o cáncer de mama temprano, cuyos tumores sobreexpresen HER2 o tengan amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado (ver advertencias especiales y precauciones de uso y propiedades farmacodinámicas).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al trastuzumab, a las proteínas murinas, hialuronidasa o a alguno de los otros excipientes incluidos en la sección Lista de excipientes.
- Disnea grave en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno.

Precauciones:

Ver advertencias especiales y precauciones de uso.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Trazabilidad

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

La determinación de HER2 debe llevarse a cabo en un laboratorio especializado que pueda asegurar una adecuada validación de los procedimientos de valoración (ver propiedades farmacodinámicas).

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

Disfunción cardíaca

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con HERCEPTIN® tienen un riesgo mayor de desarrollar ICC (New York Heart Association [NYHA] Clase II-IV) o disfunción cardiaca asintomática. Estos acontecimientos se han observado en pacientes tratados con HERCEPTIN® en monoterapia o en combinación con paclitaxel o docetaxel, en particular tras quimioterapia con una antraciclina (doxorrubicina o epirrubicina). Estos pueden ser de moderados a graves y se han asociado a muerte (ver efectos indeseables).

Además, se debe tener precaución cuando se traten pacientes con un mayor riesgo cardiaco, ej. hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias documentada, ICC, FEVI <55 %, edad avanzada.

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

Trastuzumab puede persistir en el torrente circulatorio hasta 7 meses tras la finalización del tratamiento con HERCEPTIN®, en base al análisis farmacocinético poblacional de todos los datos disponibles (ver propiedades farmacocinéticas). Tras la supresión de HERCEPTIN®, los pacientes que reciban antraciclinas pueden posiblemente tener un mayor riesgo de padecer disfunción cardiaca. Si fuera posible, el médico debe evitar el tratamiento basado en antraciclinas hasta 7 meses tras finalizar el tratamiento con HERCEPTIN®. En caso de que se empleen antraciclinas, se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

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

No se ha estudiado de forma prospectiva la seguridad tras continuar o reanudar el tratamiento con HERCEPTIN® en pacientes que presenten disfunción cardiaca. Si el porcentaje de FEVI desciende ≥ 10 puntos respecto al valor inicial y hasta por debajo del 50 %, el tratamiento debe ser interrumpido y repetir la evaluación de la FEVI después de

aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más, o se ha desarrollado una ICC sintomática, se debe considerar seriamente interrumpir el tratamiento con HERCEPTIN®, a menos que los beneficios para un paciente concreto sean considerados mayores que los riesgos. Tales pacientes deben ser derivados para su evaluación y seguimiento por un cardiólogo.

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

Cáncer de mama metastásico

No se debe administrar HERCEPTIN® y antraciclinas simultáneamente en combinación para el tratamiento de CMM.

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

Cáncer de mama temprano

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

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

Tratamiento adyuvante

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

En los pacientes con CMP se observó un aumento en la incidencia de acontecimientos cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando se administró HERCEPTIN® (formulación intravenosa) tras la quimioterapia con antraciclinas en comparación con la administración de un régimen sin antraciclinas de docetaxel y carboplatino. Este aumento en la incidencia de acontecimientos cardiacos fue más marcado cuando HERCEPTIN® (formulación intravenosa) se administró simultáneamente con taxanos, que cuando se administró de

forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los acontecimientos cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses. En uno de los 3 ensayos pivotales realizados, con una mediana de seguimiento disponible de 5,5 años (BCIRG006), se observó un aumento continuo de la tasa acumulada de acontecimientos cardíacos sintomáticos o FEVI, en los pacientes a los que se les administró HERCEPTIN® simultáneamente con un taxano, después del tratamiento con antraciclinas; el aumento fue de hasta 2,37 % en comparación con, aproximadamente, el 1 % en los dos grupos de comparación (antraciclinas y ciclofosfamida seguido de taxanos y taxanos, carboplatino y HERCEPTIN®).

Los factores de riesgo para los acontecimientos cardiacos identificados en cuatro grandes ensayos adyuvantes fueron pacientes de edad avanzada (> 50 años), baja FEVI basal (< 55 %) antes o tras el comienzo del tratamiento con paclitaxel, descenso en la FEVI de 10-15 puntos, y tratamiento previo o concomitante con medicamentos antihipertensivos. En los pacientes que reciben HERCEPTIN® tras la finalización de quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunciones cardiacas se asoció con una mayor dosis acumulada de antraciclinas administrada antes del comienzo con HERCEPTIN® y un Índice de Masa Corporal (IMC) >25 kg/m^2.

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con CMP elegibles para un tratamiento neoadyuvante-adyuvante, HERCEPTIN® solo debe ser administrado simultáneamente con antraciclinas en pacientes no tratados previamente con quimioterapia y solo con regímenes de antraciclinas a dosis bajas, es decir con dosis máximas acumulativas de doxorrubicina 180 mg/m^2 o epirrubicina 360 mg/m^2.

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

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

En el ensayo pivotal MO16432, HERCEPTIN® fue administrado simultáneamente con quimioterapia neoadyuvante que contenía tres ciclos de doxorrubicina (dosis acumulativa de 180 mg/m^2).
La incidencia de disfunción cardiaca sintomática fue 1,7 % en el brazo de HERCEPTIN®.

En el ensayo pivotal BO22227, HERCEPTIN® fue administrado simultáneamente con quimioterapia neoadyuvante que contenía cuatro ciclos de epirrubicina (dosis acumulativa de 300 mg/m^2); en una mediana de seguimiento de más de 70 meses, la incidencia de insuficiencia cardíaca/insuficiencia cardíaca congestiva fue de 0,3 % en el brazo de HERCEPTIN® intravenoso y 0,7 % en el brazo de HERCEPTIN® subcutáneo.
En pacientes con un peso corporal bajo (<59 kg, el cuartil de peso corporal más bajo) la dosis fija utilizada en el brazo de HERCEPTIN® subcutáneo no se asoció con un aumento del riesgo de acontecimientos cardíacos o con un descenso significativo de la FEVI.

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

<u>Reacciones relacionadas con la administración</u>

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

Aunque en un ensayo clínico con la formulación de HERCEPTIN® subcutáneo no se notificaron RRAs graves, en las que se incluyen disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno y dificultad respiratoria, se debe prestar atención ya que estas reacciones adversas se han asociado con la formulación intravenosa. Los pacientes deben ser observados para las RRAs durante 30 minutos después de la primera inyección y durante 15 minutos después de las siguientes inyecciones. Las RRAs consideradas de gravedad leve pueden ser tratadas con un analgésico/antipirético como meperidina o paracetamol, o un antihistamínico como difenhidramina. Las reacciones graves a HERCEPTIN® intravenoso se trataron satisfactoriamente con terapia de apoyo tal como oxígeno, beta-agonistas y corticoides. En raras ocasiones, estas reacciones se asociaron a una trayectoria clínica que culmina con la muerte del paciente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de una RRA fatal. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con HERCEPTIN® (ver contraindicaciones).

Reacciones pulmonares

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

Excipientes con efecto conocido

Sodio
Herceptin contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Polisorbato 20
Herceptin contiene 2,0 mg de polisorbato 20 en cada vial de 600 mg/5 mL, equivalente a 0,4 mg/mL. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

Efectos indeseables:

Resumen del perfil de seguridad

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

infecciones y acontecimientos adversos pulmonares.

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

Los acontecimientos adversos graves (definidos según los Criterios de Terminología Común para los Efectos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTCAE grado≥3) versión 3.0) se distribuyeron igualmente entre ambas formulaciones de HERCEPTIN® (52,3 % frente 53,5% en la formulación intravenosa frente la formulación subcutánea respectivamente).

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

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

Tabla de reacciones adversas con la formulación intravenosa

En esta sección, se definen las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100), raras (≥ 1/10000 a < 1/1000), muy raras (< 1/10000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

En la Tabla 1 se presentan las reacciones adversas notificadas en relación con el uso de HERCEPTIN® intravenoso, solo o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotales y en la fase de post-comercialización.

Todos los términos incluidos se basan en los porcentajes más altos observados en los ensayos clínicos pivotales. Además, en la Tabla 1 de incluyen los datos posteriores a la comercialización.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas con HERCEPTIN® intravenoso en monoterapia o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos pivotales (N=8386) y en la post-comercialización

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia

Infecciones e infestaciones	Infección	Muy frecuentes
	Nasofaringitis	Muy frecuentes
	Sepsis neutropénica	Frecuentes
	Cistitis	Frecuentes
	Gripe	Frecuentes
	Sinusitis	Frecuentes
	Infección cutánea	Frecuentes
	Rinitis	Frecuentes
	Infección del tracto respiratorio superior	Frecuentes
	Infección del tracto urinario	Frecuentes
	Faringitis	Frecuentes
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Progresión de la neoplasia maligna	Frecuencia no conocida
	Progresión de la neoplasia	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril	Muy frecuentes
	Anemia	Muy frecuentes
	Neutropenia	Muy frecuentes
	Disminución del recuento de células blancas/ /Leucopenia	Muy frecuentes
	Trombocitopenia	Muy frecuentes
	Hipoprotrombinemia	Frecuencia no conocida
	Trombocitopenia inmune	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes
	[+]Reacción anafiláctica	Raras
	[+]Shock anafiláctico	Raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso/Pérdida de peso	Muy frecuentes
	Anorexia	Muy frecuentes
	Síndrome de lisis tumoral	Frecuencia no conocida
	Hiperpotasemia	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuentes
	Ansiedad	Frecuentes
	Depresión	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	[1]Temblor	Muy frecuentes
	Vértigo	Muy frecuentes
	Cefalea	Muy frecuentes
	Parestesia	Muy frecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes
	Neuropatía periférica	Frecuentes
	Hipertonía	Frecuentes
	Somnolencia	Frecuentes
Trastornos oculares	Conjuntivitis	Muy frecuentes
	Aumento del lagrimeo	Muy frecuentes
	Sequedad ocular	Frecuentes
	Papiloedema	Frecuencia no conocida
	Hemorragia retinal	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	[1]Disminución de la presión sanguínea	Muy frecuentes

	[1]Aumento de la presión sanguínea	Muy frecuentes
	[1]Latido irregular del corazón	Muy frecuentes
	[1]Aleteo cardiaco	Muy frecuentes
	Disminución de la fracción de eyección*	Muy frecuentes
	[+]Fallo cardiaco (congestivo)	Frecuentes
	[+1]Taquiarritmia supraventricular	Frecuentes
	Cardiomiopatía	Frecuentes
	[1]Palpitaciones	Frecuentes
	Derrame pericárdico	Poco frecuentes
	Shock cardiogénico	Frecuencia no conocida
	Ritmo de galope	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Sofocos	Muy frecuentes
	[+1]Hipotensión	Frecuentes
	Vasodilatación	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	[+]Disnea	Muy frecuentes
	Tos	Muy frecuentes
	Epistaxis	Muy frecuentes
	Rinorrea	Muy frecuentes
	[+]Neumonía	Frecuentes
	Asma	Frecuentes
	Alteración pulmonar	Frecuentes
	[+]Derrame pleural	Frecuentes
	[+1]Sibilancia	Poco frecuentes
	Neumonitis	Poco frecuentes
	[+]Fibrosis pulmonar	Frecuencia no conocida
	[+]Dificultad respiratoria	Frecuencia no conocida
	[+]Fallo respiratorio	Frecuencia no conocida
	[+]Infiltración pulmonar	Frecuencia no conocida
	[+]Edema pulmonar agudo	Frecuencia no conocida
	[+]Síndrome de sufrimiento respiratorio agudo	Frecuencia no conocida
	[+]Broncoespasmo	Frecuencia no conocida
	[+]Hipoxia	Frecuencia no conocida
	[+]Descenso en la saturación de oxígeno	Frecuencia no conocida
	Edema laringeo	Frecuencia no conocida
	Ortopnea	Frecuencia no conocida
	Edema pulmonar	Frecuencia no conocida
	Enfermedad pulmonar intersticial	Frecuencia no conocida
Trastornos	Diarrea	Muy frecuentes

gastrointestinales	Vómitos	Muy frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes
	[1] Hinchazón labial	Muy frecuentes
	Dolor abdominal	Muy frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes
	Estreñimiento	Muy frecuentes
	Estomatitis	Muy frecuentes
	Hemorroides	Frecuentes
	Sequedad de boca	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Lesión traumática hepatocelular	Frecuentes
	Hepatitis	Frecuentes
	Dolor a la palpación del hígado	Frecuentes
	Ictericia	Raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Muy frecuentes
	Rash	Muy frecuentes
	[1] Hinchazón de cara	Muy frecuentes
	Alopecia	Muy frecuentes
	Alteración de las uñas	Muy frecuentes
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuentes
	Acné	Frecuentes
	Sequedad de piel	Frecuentes
	Equimosis	Frecuentes
	Hiperhidrosis	Frecuentes
	Erupción maculopapular	Frecuentes
	Prurito	Frecuentes
	Onicoclasia	Frecuentes
	Dermatitis	Frecuentes
	Urticaria	Poco frecuentes
	Angioedema	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy frecuentes
	[1]Tensión muscular	Muy frecuentes
	Mialgia	Muy frecuentes
	Artritis	Frecuentes
	Dolor de espalda	Frecuentes
	Dolor óseo	Frecuentes
	Espasmos musculares	Frecuentes
	Dolor de cuello	Frecuentes
	Dolor en una extremidad	Frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Trastorno renal	Frecuentes
	Glomerulonefritis membranosa	Frecuencia no conocida
	Glomerulonefropatía	Frecuencia no conocida
	Fallo renal	Frecuencia no conocida
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Oligohidramnios	Frecuencia no conocida
	Hipoplasia renal	Frecuencia no conocida
	Hipoplasia pulmonar	Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la	Inflamación de la mama /mastitis	Frecuentes

mama		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	Muy frecuentes
	Dolor torácico	Muy frecuentes
	Escalofrío	Muy frecuentes
	Fatiga	Muy frecuentes
	Síntomas gripales	Muy frecuentes
	Reacción relacionada con la perfusión	Muy frecuentes
	Dolor	Muy frecuentes
	Fiebre	Muy frecuentes
	Inflamación de la mucosa	Muy frecuentes
	Edema periférico	Muy frecuentes
	Malestar	Frecuentes
	Edema	Frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Contusión	Frecuentes

[+]Indica reacciones adversas que han sido comunicadas asociadas a un desenlace de muerte.
[1] Indica reacciones adversas que han sido comunicadas mayoritariamente asociadas con reacciones relacionadas con la administración. Los porcentajes específicos para estas reacciones no están disponibles.
* Observado con la quimioterapia combinada seguida de antraciclinas y combinado con taxanos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Disfunción cardíaca

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

En 3 ensayos clínicos pivotales en CMP de HERCEPTIN® adyuvante administrado en combinación con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca grado 3/4 (concretamente insuficiencia cardíaca congestiva sintomática) fue similar a la de los pacientes que recibieron quimioterapia sola (es decir, no recibieron HERCEPTIN®) y en pacientes a los que se les administró HERCEPTIN® secuencialmente después de un taxano (0,3-0,4 %). La tasa fue mayor en los pacientes a los que se les administró HERCEPTIN® simultáneamente con un taxano (2,0 %). En el tratamiento neoadyuvante, la experiencia de la administración simultánea de HERCEPTIN® con regímenes de antraciclinas a dosis bajas es limitada (ver advertencias especiales y precauciones de uso).

Cuando se administró HERCEPTIN® tras terminar la quimioterapia adyuvante, se observó fallo cardíaco NYHA Clase III-IV en un 0,6 % de las pacientes en el grupo de un año después de una mediana de seguimiento de 12 meses. En el estudio BO16348, después de una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC grave (NYHA Clase III y IV) tras 1 año de tratamiento en el brazo de HERCEPTIN® fue de 0,8 %, y la tasa de disfunción ventricular izquierda asintomática y sintomática leve fue de 4,6 %.
La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de al menos dos valores consecutivos de FEVI ≥50 % después de un acontecimiento) fue evidente para el 71,4 % de los pacientes tratados con HERCEPTIN®. La reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda asintomática y sintomática leve se demostró para el 79,5 % de las pacientes. Aproximadamente un 17 % de los acontecimientos relacionados con disfunción cardíaca, ocurrieron después de terminar con HERCEPTIN®.

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

Reacciones relacionadas con la administración/hipersensibilidad

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

Se han observado reacciones anafilactoides en casos aislados.

Hematotoxicidad

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

Reacciones pulmonares

Se producen reacciones adversas pulmonares graves con el uso de HERCEPTIN® y se han asociado a un desenlace mortal. Entre estas se incluyen pero no se limitan: infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria (ver advertencias especiales y precauciones de uso).

Descripción de reacciones adversas relacionadas con la formulación subcutánea

Reacciones relacionadas con la administración

En el ensayo pivotal, la tasa de RRAs de todos los niveles fue de 37,2 % con la formulación intravenosa de HERCEPTIN® y 47,8 % con la formulación de HERCEPTIN® subcutáneo; reacciones graves de grado 3 fueron notificadas en 2,0 % y 1,7 % de los pacientes, respectivamente durante la fase de tratamiento; no se observaron reacciones graves de grado 4 o 5.
Todos las RRAs graves con la formulación de HERCEPTIN® subcutáneo ocurrieron durante la administración simultánea con quimioterapia. La reacción grave más frecuente fue hipersensibilidad al medicamento.

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

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

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

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

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

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

Cambio de tratamiento entre las formulaciones de HERCEPTIN® intravenoso y HERCEPTIN® subcutáneo y viceversa

En el estudio MO22982 se investigó el cambio entre las formulaciones de HERCEPTIN® intravenoso y HERCEPTIN® subcutáneo con el objetivo primario de evaluar la preferencia de los pacientes por la vía intravenosa o subcutánea para la administración de trastuzumab. En este ensayo se investigaron 2 cohortes (una utilizando la formulación subcutánea en vial

y otra con la formulación subcutánea en sistema de administración) utilizando un diseño cruzado de 2 brazos con 488 pacientes que fueron aleatorizados a una de las dos secuencias diferentes de tratamiento con HERCEPTIN® cada tres semanas (I.V. [ciclos 1-4]→ S.C. [ciclos 5-8], o S.C. [ciclos 1-4]→ I.V. [ciclos 5-8]). Había pacientes tanto sin tratamiento previo con HERCEPTIN® I.V. (20,3 %) como pre-expuestos a HERCEPTIN® I.V. (79,7 %). Para la secuencia I.V.→S.C. (formulación S.C. en vial y formulación S.C. en sistema de administración en cohortes combinadas), se describieron tasas de acontecimientos adversos (todos los grados) pre-cambio (ciclos 1-4) y post-cambio (ciclos 5-8) de 53,8 % frente a 56,4 % respectivamente; para la secuencia S.C.→I.V. (formulación S.C. en vial y formulación S.C. en sistema de administración en cohortes combinadas), se describieron tasas de acontecimientos adversos (todos los grados) pre y post-cambio de 65,4 % frente a 48,7 % respectivamente.
Las tasas pre-cambio (ciclos 1-4) de acontecimientos adversos graves, acontecimientos adversos grado 3 e interrupciones del tratamiento debido a acontecimientos adversos fueron bajas (<5 %) y similares a las tasas post-cambio (ciclos 5-8). No se notificaron acontecimientos adversos de grado 4 o grado 5.

Posología y modo de administración:

Es obligatorio realizar el test para estudiar el HER2 antes de iniciar la terapia (ver advertencias especiales y precauciones de uso y propiedades farmacodinámicas). El tratamiento con HERCEPTIN® únicamente debe iniciarse por un especialista con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica (ver advertencias especiales y precauciones de uso), y únicamente debe ser administrado por un profesional sanitario.

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

El cambio de tratamiento entre las formulaciones de HERCEPTIN® intravenoso y HERCEPTIN® subcutáneo y viceversa, utilizando un régimen posológico cada tres semanas, se investigó en el estudio MO22982 (ver efectos indeseables).

Para evitar errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento que se está preparando y administrando es HERCEPTIN® (trastuzumab) y no otro producto que contenga trastuzumab (p. ej Kadcyla (trastuzumab emtansina) o trastuzumab deruxtecan).

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

En el ensayo pivotal (BO22227) la formulación de HERCEPTIN® subcutáneo se administró en la neoadyuvancia/adyuvancia a pacientes con cáncer de mama temprano. El tratamiento preoperatorio con quimioterapia consistió en docetaxel (75 mg/m²) seguido de FEC (5FU, epirrubicina y ciclofosfamida) a la dosis estándar.

Ver sección propiedades farmacodinámicas para el tratamiento de combinación con quimioterapia.

Duración del tratamiento

Los pacientes con CMM deben ser tratados con HERCEPTIN® hasta progresión de la enfermedad. Los pacientes con CMP deben ser tratados con HERCEPTIN® durante 1 año o hasta recaída de la enfermedad, lo que ocurra primero; no se recomienda prolongar el tratamiento en CMP más de un año (ver propiedades farmacodinámicas).

Reducción de dosis

No se hicieron reducciones de dosis de HERCEPTIN® durante los ensayos clínicos. Los pacientes pueden continuar la terapia durante los periodos reversibles de mielosupresión inducida por quimioterápicos, pero deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles complicaciones debidas a la neutropenia durante estos periodos. Consulte la ficha técnica de paclitaxel, docetaxel o inhibidor de la aromatasa para información sobre cómo reducir o retrasar las administraciones de estos medicamentos.

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

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

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

Población pediátrica
No hay un uso relevante de HERCEPTIN® en la población pediátrica.

<u>Forma de administración</u>
La dosis de 600 mg debe administrarse solamente en inyección subcutánea durante 2-5 minutos cada tres semanas. Se debe alternar el lugar de la inyección entre el muslo izquierdo y derecho. Las nuevas inyecciones deben administrarse al menos a 2,5 cm del lugar anterior y nunca en zonas donde la piel esté roja, tenga hematomas, sea sensible o esté dura. Durante el tratamiento con la formulación de HERCEPTIN® subcutáneo, los otros medicamentos de administración subcutánea se inyectarán preferentemente en sitios diferentes. Se debe observar a los pacientes durante 30 minutos después de la primera inyección y durante 15 minutos después de las siguientes inyecciones para los signos o síntomas de las reacciones relacionadas con la administración (ver advertencias especiales y precauciones de uso y efectos indeseables).

Para consultar las instrucciones de uso y manipulación de la formulación de HERCEPTIN®

subcutáneo, ver instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

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

Efecto de trastuzumab en la farmacocinética de otros fármacos antineoplásicos

Los datos de farmacocinética de los ensayos BO15935 y M77004 en mujeres con CMM HER2-positivo sugirieron que la exposición a paclitaxel y doxorrubicina (y sus principales metabolitos 6-α hidroxil-paclitaxel, OH-P, y doxorrubicinol, DOL) no se alteraban por la presencia de trastuzumab (dosis de inicio de 8 mg/kg o 4 mg/kg I.V. seguidos de 6 mg/kg cada 3 semanas o 2 mg/kg I.V. cada semana, respectivamente).
Sin embargo, trastuzumab podría aumentar la exposición total de un metabolito de la doxorrubicina, (7-deoxi-13 dihidro-doxorrubicinona, D7D). La bioactividad de D7D y el impacto clínico del aumento de este metabolito no estaba claro.

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

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

Efecto de los fármacos antineoplásicos en la farmacocinética de trastuzumab

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

La comparación de los resultados FC en mujeres con CMM HER2-positivo de dos ensayos Fase II (BO15935 y M77004) y un ensayo Fase III (H0648g) en los cuales las pacientes fueron tratadas concomitantemente con HERCEPTIN® y paclitaxel y de dos ensayos Fase II en los cuales HERCEPTIN® se administró en monoterapia (W016229 y MO16982), indica que las

concentraciones séricas mínimas de trastuzumab individuales y la media variaron dentro y entre los ensayos, pero no hubo ningún efecto claro de la administración concomitante de paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab. La comparación de los datos farmacocinéticos de trastuzumab del ensayo M77004 en el que mujeres con CMM HER2-positivo fueron tratadas de forma concomitante con HERCEPTIN®, paclitaxel y doxorrubicina con los datos farmacocinéticos de trastuzumab de los estudios donde HERCEPTIN® se administró en monoterapia (H0649g) o en combinación con antraciclina más ciclofosfamida o paclitaxel (ensayo H0648g), sugirieron que doxorrubicina y paclitaxel no tienen efecto en la farmacocinética de trastuzumab.

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

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

Uso en embarazo y lactancia:
Mujeres en edad fértil/ Anticoncepción

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con HERCEPTIN® y durante 7 meses después de finalizar el tratamiento (ver propiedades farmacocinéticas).

Embarazo

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

En el periodo post-comercialización se han notificado casos de retraso del crecimiento renal y/o insuficiencia renal en el feto asociado con oligohidramnios, algunos asociados con hipoplasia pulmonar fetal, en mujeres embarazadas en tratamiento con HERCEPTIN®. Si se produjera un embarazo, se debe advertir a la paciente, acerca de la posibilidad de daño fetal. Si se trata a una mujer embarazada con HERCEPTIN®, o si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento con HERCEPTIN® o durante los 7 meses posteriores a la última dosis de HERCEPTIN®, es deseable realizar un seguimiento estrecho por un equipo multidisciplinario.

Lactancia

Un estudio llevado a cabo en macacos Cynomolgus a dosis 25 veces la dosis de mantenimiento semanal en humanos de 2 mg/kg de la formulación intravenosa de HERCEPTIN® desde el día al 120 al 150 de embarazo, demostró que trastuzumab se excreta en la leche post-parto. La exposición de trastuzumab en el útero y la presencia de trastuzumab en el suero de monos lactantes no se ha asociado con ninguna reacción adversa en su crecimiento o desarrollo desde

el nacimiento al mes de edad. Se desconoce si trastuzumab se secreta en la leche humana. Dado que la IgG1 humana se secreta en la leche humana, y el potencial de daño para el niño es desconocido, se debe evitar la lactancia durante el tratamiento con HERCEPTIN® y durante los 7 meses después de finalizar el tratamiento.

Fertilidad

No hay datos disponibles de la fertilidad.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

La influencia de HERCEPTIN® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña (ver efectos indeseables). Durante el tratamiento con HERCEPTIN® pueden ocurrir mareos y somnolencia (ver efectos indeseables). Los pacientes que presenten síntomas relacionados con la administración (ver advertencias especiales y precauciones de uso) deben ser avisados para que no conduzcan o manejen maquinaria hasta que los síntomas remitan.

Sobredosis:
Se han administrado dosis únicas de hasta 960 mg de la formulación de HERCEPTIN® subcutáneo sin notificación de efectos inesperados.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01FD01.
Grupo farmacoterapéutico: L-agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L01- agentes antineoplásicos, L01Fanticuerpos monoclonales y conjugados de anticuerpos y fármacos, L01FD- inhibidores del HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano).

La formulación de HERCEPTIN® subcutáneo contiene hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20), un enzima usado para aumentar la dispersión y absorción de los medicamentos coadministrados cuando se administran subcutáneamente.

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

<u>Mecanismo de acción</u>

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

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

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

Para asegurar resultados exactos y reproducibles, el test debe ser realizado en un laboratorio especializado que pueda garantizar la validación de los procedimientos de valoración.
El sistema de valoración recomendado para evaluar los patrones de tinción por IHC es como se muestra en la Tabla 2:

Tabla 2: Sistema de puntuación recomendado para evaluar los patrones de tinción IHC

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

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

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

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

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

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer de mama metastásico
HERCEPTIN® se ha empleado en monoterapia en ensayos clínicos con pacientes con CMM cuyos tumores sobreexpresaban HER2 y que hubieran recaído a uno o más regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastática (HERCEPTIN® solo).

Se ha utilizado también HERCEPTIN® en combinación con paclitaxel o docetaxel para el tratamiento de pacientes que no habían recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica. Los pacientes que habían recibido quimioterapia adyuvante previa con antraciclinas fueron tratados con paclitaxel (175 mg/m^2 perfundido en 3 horas) con o sin HERCEPTIN®. En el estudio pivotal de docetaxel (100 mg/m^2 perfundido en 1 hora) con o sin HERCEPTIN®, el 60 % de los pacientes habían recibido quimioterapia adyuvante previa con antraciclinas. Los pacientes fueron tratados con HERCEPTIN® hasta progresión de la enfermedad.

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

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

La principal técnica utilizada para determinar la positividad de HER2 en los estudios pivotales con docetaxel, con o sin HERCEPTIN®, fue la inmunohistoquímica. Una minoría de los pacientes fueron evaluados mediante hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH). En este estudio, el 87 % de los pacientes incluidos eran IHC3+ y el 95 % de los pacientes era IHC3+ y/o FISH-positivo.

Dosificación semanal para cáncer de mama metastásico
Los resultados de eficacia provenientes de los estudios en monoterapia y en combinación se resumen en la Tabla 3:

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

Parámetro	Monoterapia	Tratamiento de combinación			
	HERCEPTIN®[1] **N=172**	**HERCEPTIN® más paclitaxel[2]** **N=68**	**Paclitaxel[2]** **N=77**	**HERCEPTIN® más docetaxel[3]** **N=92**	**Docetaxel[3]** **N=94**
Tasa de respuesta (95 %IC)	18 % (13 - 25)	49 % (36 - 61)	17 % (9 - 27)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Duración de la respuesta (Mediana, meses) (95 %IC)	9,1 (5,6-10,3)	8,3 (7,3-8,8)	4,6 (3,7-7,4)	11,7 (9,3-15,0)	5,7 (4,6-7,6)
TTP (Mediana, meses) (95 %IC)	3,2 (2,6-3,5)	7,1 (6,2-12,0)	3,0 (2,0-4,4)	11,7 (9,2-13,5)	6,1 (5,4-7,2)
Supervivencia (Mediana, meses) (95 %IC)	16,4 (12,3-ne)	24,8 (18,6-33,7)	17,9 (11,2-23,8)	31,2 (27,3-40,8)	22,74 (19,1-30,8)

TTP= time to progression (tiempo hasta progresión); "ne" indica que no pudo ser estimado o que no se ha alcanzado aún.

1.Estudio H0649g: subgrupo de pacientes IHC3+

2. Estudio H0648g: subgrupo de pacientes IHC3+

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

Tratamiento de combinación con HERCEPTIN® y anastrozol

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

Dosificación cada tres semanas para cáncer de mama metastásico

Los resultados de eficacia procedentes de los estudios no comparativos en monoterapia y en combinación se resumen en la Tabla 4:

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

Parámetro	Monoterapia	Tratamiento de combinación

	HERCEPTIN®[1] N=105	HERCEPTIN®[2] N=72	HERCEPTIN® mas paclitaxel[3] N=32	HERCEPTIN® mas docetaxel[4] N=110
Tasa de respuesta (95 %IC)	24 % (15 - 35)	27 % (14 - 43)	59 % (41-76)	73 % (63-81)
Mediana de la duración de la respuesta (meses) (rango)	10,1 (2,8-35,6)	7,9 (2,1-18,8)	10,5 (1,8-21)	13,4 (2,1-55,1)
Mediana TTP (meses) (95 %IC)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-ne)	13,6 (11-16)
Mediana Supervivencia (meses) (95 %IC)	ne	ne	ne	47,3 (32-ne)

TTP= time to progression (tiempo hasta progresión); "ne" indica que no pudo ser estimado o que no se ha alcanzado aún.

1. Estudio WO16229 dosis de inicio 8 mg/kg seguida de 6 mg/kg pauta cada 3 semanas
2. Estudio MO16982 dosis de inicio 6 mg/kg semanal x 3; seguida de 6 mg/kg pauta cada 3 semanas
3. Estudio BO15935
4. Estudio MO16419

Localizaciones de progresión

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

Cáncer de mama temprano (tratamiento adyuvante)

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

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

- El ensayo BO16348 fue diseñado para comparar uno y dos años de tratamiento de HERCEPTIN® cada tres semanas frente observación, en pacientes con cáncer de mama temprano HER 2 positivo después de cirugía, quimioterapia establecida y radioterapia (si procede). Además, se realizó una comparación entre el tratamiento con HERCEPTIN® de un año frente al tratamiento con HERCEPTIN® de dos años. Los pacientes a los que se les asignó tratamiento con HERCEPTIN® se les administró una dosis de inicio de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg cada tres semanas bien durante uno o dos años.
- Los ensayos NSAPB B-31 y NCCTG N9831, que comprenden un análisis conjunto, fueron diseñados para investigar la utilidad clínica de la combinación del tratamiento de HERCEPTIN® con paclitaxel después de la quimioterapia AC. Además, en el ensayo NCCTG N9831 también se investigó la adición secuencial de HERCEPTIN® a quimioterapia AC→P en pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo después de cirugía.
- El ensayo BCIRG 006 fue diseñado para investigar la combinación del tratamiento de HERCEPTIN® con docetaxel tanto después de la quimioterapia AC o bien en combinación con docetaxel y carboplatino en pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo después de cirugía.

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

En el análisis conjunto de los ensayos NSABP-B31 y NCCTG N9831, el cáncer de mama temprano se limitó a mujeres con cáncer de mama operable de alto riesgo, definido como HER2 positivo y ganglio linfático axilar positivo o HER2 positivo y ganglios linfático negativo con características de alto riesgo (tamaño del tumor > 1 cm y RE negativo o tamaño del tumor > 2 cm, independientemente del estado hormonal).

En el estudio BCIRG 006 HER2 positivo, el cáncer de mama temprano se limitó a pacientes con ganglio linfático positivo o a pacientes con ganglio negativo de alto riesgo sin ganglio linfático envolvente negativo (pN0), y al menos 1 de los siguientes factores: tamaño de tumor mayor de 2 cm, receptor negativo de estrógeno y progesterona, grado histológico y/o nuclear 2-3, o edad < 35 años.
Los resultados de eficacia del ensayo BO16348 tras una mediana de seguimiento de 12 meses* y 8 años** están resumidos en la Tabla 5:

Tabla 5. Resultados de eficacia del ensayo BO16348

	Mediana de seguimiento 12 meses*		Mediana de seguimiento 8 años**	
Parámetro	Observación N=1.693	HERCEPTIN ® 1 Año N = 1.693	Observación N= 1.697***	HERCEPTIN ® 1 Año N = 1.702***
Supervivencia libre de enfermedad - Nº pacientes con evento - Nº pacientes sin evento	219 (12,9 %) 1.474 (87,1 %)	127 (7,5 %) 1.566 (92,5 %)	570 (33,6 %) 1.127 (66,4 %)	471 (27,7 %) 1.231 (72,3 %)
Valor de p frente Observación	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard Ratio frente Observación	0,54		0,76	
Supervivencia libre de recaída - Nº pacientes con evento - Nº pacientes sin evento	208 (12,3 %) 1.485 (87,7 %)	113 (6,7 %) 1.580 (93,3 %)	506 (29,8 %) 1.191 (70,2 %)	399 (23,4 %) 1.303 (76,6 %)
Valor de p frente Observación	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard Ratio frente Observación	0,51		0,73	
Supervivencia libre de enfermedad a distancia - Nº pacientes con evento - Nº pacientes sin evento	184 (10,9 %) 1.508 (89,1 %)	99 (5,8 %) 1.594 (94,6 %)	488 (28,8 %) 1.209 (71,2 %)	399 (23,4 %) 1.303 (76,6 %)
Valor de p frente Observación	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard Ratio frente Observación	0,50		0,76	
Supervivencia global (muerte) - Nº pacientes con evento - Nº pacientes sin evento	40 (2,4 %) 1.653 (97,6 %)	31 (1,8 %) 1.662 (98,2 %)	350 (20,6 %) 1.347 (79,4 %)	278 (16,3 %) 1.424 (83,7 %)

Valor de p frente Observación	0,24	0,0005
Hazard Ratio frente Observación	0,75	0,76

*La variable coprimaria de SLE de 1 año frente observación cumplió el límite estadístico predefinido
**El análisis final (incluyendo el cruce de tratamiento del 52 % de los pacientes del grupo de observación al de HERCEPTIN®)
***Existe una discrepancia en el tamaño de la muestra global debido a un pequeño número de pacientes que fueron aleatorizados después de la fecha de corte para el análisis de la mediana de seguimiento a 12 meses

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

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

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

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

Doxorrubicina y ciclofosfamida fueron administraros simultáneamente de la siguiente forma:

- doxorubicina por bolo intravenoso, en 60 mg/m^2 administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos
- ciclofosfamida intravenoso en 600 mg/m^2 administrado en 30 minutos, cada 3 semanas durante 4 ciclos

- Paclitaxel en combinación con HERCEPTIN®, se administró de la siguiente manera:

- paclitaxel intravenoso - 80 mg/m^2 como infusión intravenosa continua, administrada cada semana durante 12 semanas
  o
- paclitaxel intravenoso - 175 mg/m^2 como infusión intravenosa continua, administrada cada 3 semanas durante 4 ciclos (día 1 de cada ciclo)

Los resultados de eficacia del análisis conjunto de los ensayos NSABP B-31 y NCCTG 9831 en el momento del análisis definitivo de SLE* están resumidos en la Tabla 6. La mediana de duración del seguimiento fue de 1,8 años para los pacientes en el grupo AC → P y 2,0 años para pacientes en el grupo AC → PH

Tabla 6: Resumen de los resultados de eficacia del análisis conjunto de los ensayos NSABP B-31 y NCCTG 9831 en el momento del análisis definitivo de SLE*

Parámetro	AC→P (n=1.697)	AC→PH (n=1.672)	Hazard Ratio frente AC→P (95% IC) valor-p
Supervivencia libre de enfermedad Nº pacientes con evento (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39, 0,59) p<0,0001
Recaídas a distancia Nº pacientes con evento	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) p<0,0001
Muerte (casos SG): Nº pacientes con evento (%)	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92) p=0,014**

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

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

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

Para la variable primaria, SLE, la adición de HERCEPTIN® a paclitaxel dio lugar a un descenso del 52% del riesgo de recaídas de la enfermedad. El hazard ratio se traduce en un beneficio absoluto, en términos de tasa de supervivencia libre de enfermedad a 3 años, de 11,8 puntos porcentuales (87,2 % frente 75,4 %) en el grupo AC→PH (HERCEPTIN®).
En el momento de la actualización de los datos de seguridad después de una mediana de 3,5 a 3,8 años de seguimiento, un análisis de la SLE reconfirma la magnitud del beneficio mostrado en el análisis definitivo de la SLE. A pesar del cruce a HERCEPTIN® en el grupo control, la adición de HERCEPTIN® a la quimioterapia con paclitaxel dio lugar a una disminución del 52% en el riesgo de recurrencia de la enfermedad. La adición de HERCEPTIN® a la quimioterapia con paclitaxel también dio lugar a una disminución del 37% en el riesgo de muerte.

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

Los resultados finales de SG del análisis conjunto de los ensayos NSABP B-31 y NCCTG N9831 se resumen en la Tabla 7 de abajo:

Tabla 7 Análisis final de la supervivencia global del análisis conjunto de los ensayos

NSABP B-31 y NCCTG N9831

Parámetro	AC→P (N=2.032)	AC→PH (N=2.031)	valor de p frente a AC→P	Hazard Ratio frente a AC→P (IC 95%)
Muerte (evento SG): Nº pacientes con evento (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

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

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

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

Docetaxel fue administrado de la siguiente forma:

- docetaxel intravenoso - 100 mg/m^2 como infusión i.v. durante 1 hora, administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos (día 2 del primer ciclo de docetaxel, a continuación día 1 de cada ciclo posterior).
  o
- docetaxel intravenoso - 75 mg/m^2 como infusión durante 1 hora, administrado cada tres semanas durante 6 ciclos (día 2 del ciclo 1, a continuación día 1 de cada ciclo posterior) que fue seguido de:
- carboplatino –AUC = 6 mg/mL/min administrado como infusión IV durante 30-60 minutos repetido cada 3 semanas durante un total de seis ciclos

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

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

Tabla 8: Esquema de los análisis de eficacia de BCIRG 006 AC→D versus AC→DH

Parámetro	AC→D (N=1073)	AC→DH (N=1074)	Hazard Ratio frente AC→D (95% IC) valor-p
Supervivencia libre de enfermedad			

Nº pacientes con evento	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p<0,0001
Recaídas a distancia Nº pacientes con evento	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p<0,0001
Muerte (Supervivencia global) Nº pacientes con evento	80	49	0,58 (0,40, 0,83) p=0,0024

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

Tabla 9: Esquema de los análisis de eficacia de BCIRG 006 AC→D frente DCarbH

Parámetro	AC→D (N=1073)	DCarbH (N=1074)	Hazard Ratio frente AC→D (95% IC)
Supervivencia libre de enfermedad Nº pacientes con evento	195	145	0,67 (0,54, 0,83) p=0,0003
Recaídas a distancia Nº pacientes con evento	144	103	0,65 (0,50, 0,84) p=0,0008
Muerte (evento SG) Nº pacientes con evento	80	56	0,66 (0,47, 0,93) p=0,0182

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

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

En el ensayo BCIRG 006, 213/1075 pacientes en el grupo DCarbH (TCH), 221/1.074 pacientes en el grupo AC→DH (AC→TH) y 217/1.073 en el grupo AC→D (AC→T) tuvieron un status en la escala de Karnofsky de $\leq$ 90 (bien 80 ó 90). No se observó beneficio en la SLE en el subgrupo de pacientes (Hazard ratio= 1,16, 95% IC [0,73-1,83] para DCarbH (TCH) frente AC→D (AC→T); Hazard ratio 0,97, 95% IC [0,60, 1,55] para AC→DH (AC→TH) frente AC→D).

Además, se llevó a cabo un análisis exploratorio post-hoc de los datos del análisis conjunto (AC) de los ensayos clínicos NSABP B-31/NCCTG N9831* y BCIRG006 combinando los eventos de SLE y los acontecimientos cardiacos sintomáticos y se resume en la Tabla 10:

Tabla 10: Resultados del análisis exploratorio post-hoc del análisis conjunto de los ensayos clínicos NSABP B-31/NCCTG N9831* y BCIRG006 combinando eventos de SLE y acontecimientos cardíacos sintomáticos

	AC→PH (frente AC→P) (NSABP B-31 y NCCTG N9831)*	AC→DH (frente AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (frente AC→D) (BCIRG 006)
Análisis primario de eficacia SLE Hazard ratios (95% IC) Valor-p	 0,48 (0,39, 0,59) p<0,0001	 0,61 (0,49, 0,77) p< 0,0001	 0,67 (0,54, 0,83) p=0,0003
Análisis de eficacia seguimiento a largo plazo** SLE Hazard ratios (IC 95 %) Valor-p	 0,61 (0,54, 0,69) p<0,0001	 0,72 (0,61, 0,85) p<0,0001	 0,77 (0,65, 0,90) p=0,0011
Análisis exploratorio post-hoc con SLE y acontecimientos sintomáticos cardiacos Seguimiento a largo plazo** Hazard ratios (95% IC)	 0,67 (0,60, 0,75)	 0,77 (0,66, 0,90)	 0,77 (0,66, 0,90)

A: doxorubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; D: docetaxel; Carb: carboplatino; H: trastuzumab
IC = intervalo de confianza
* En el momento del análisis definitivo de SLE. La mediana de duración del seguimiento fue de 1,8 años en el grupo de AC→P y 2,0 años en el grupo AC→PH
** La mediana de duración del seguimiento a largo plazo para el análisis conjunto de los ensayos clínicos fue 8,3 años (rango: 0,1 a 12,1) para el brazo AC→PH y 7,9 años (rango: 0,0 a 12,2) para el brazo AC→P; La mediana de duración del seguimiento a largo plazo para el estudio BCIRG 006 fue 10,3 años tanto en el brazo AC→D (rango: 0,0 a 12,6) como en el brazo DCarbH (rango: 0,0 a 13,1), y fue 10,4 años (rango: 0,0 a 12,7) en el brazo AC→DH

Cáncer de mama temprano – (Tratamiento neoadyuvante-adyuvante)

Hasta el momento, no hay resultados disponibles que comparen la eficacia de HERCEPTIN® administrado con quimioterapia en el tratamiento adyuvante con la eficacia obtenida en el tratamiento neo-adyuvante/adyuvante.

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

En el ensayo MO16432, se administró HERCEPTIN® (8 mg/kg de dosis de inicio, seguido de 6 mg/kg de mantenimiento cada 3 semanas) simultáneamente con 10 ciclos de quimioterapia neoadyuvante tal como sigue:

- Doxorubicina 60 mg/m^2 y paclitaxel 150 mg/m^2, administrado cada 3-semanas durante 3 ciclos, seguido de:
- Paclitaxel 175 mg/m^2 administrado cada 3-semanas durante 4 ciclos, seguido de:

- CMF el 1er y 8º día de cada 4 semanas durante 3 ciclos, el cual fue seguido después de cirugía de:
- ciclos adicionales de HERCEPTIN® en adyuvancia (hasta completar 1 año de tratamiento)

Los resultados de eficacia del ensayo MO16432 se resumen en la Tabla 11. La duración media del seguimiento en el grupo de HERCEPTIN® fue 3,8 años.

Tabla 11. Resultados de eficacia del MO16432

Parámetro	Quimio + HERCEPTIN® (n=115)	Quimio solo (n=116)	
Supervivencia libre de eventos			Hazard Ratio (95% IC)
Nº pacientes con eventos	46	59	0,65 (0,44, 0,96) p=0,0275
Total de respuesta patológica completa* (95% IC)	40% (31,0, 49,6)	20,7% (13,7, 29,2)	p=0,0014
Supervivencia global No. Pacientes con eventos	22	33	Hazard Ratio (95% IC) 0,59 (0,35, 1,02) p=0,0555

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

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

Formulación subcutánea
El ensayo BO22227 se diseñó para demostrar la no inferioridad del tratamiento con la formulación de HERCEPTIN® subcutáneo frente la formulación intravenosa de HERCEPTIN® según las variables coprimarias de FC y eficacia (C_{min} de trastuzumab en el Ciclo 8 pre-dosis, y tasa de RpC en la cirugía definitiva, respectivamente). Un total de 595 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo operable o localmente avanzado (CMLA), incluyendo cáncer de mama inflamatorio que recibieron ocho ciclos de la formulación de HERCEPTIN® intravenoso o de la formulación de HERCEPTIN® subcutáneo simultáneamente con quimioterapia (4 ciclos de docetaxel, perfusión intravenosa de 75 mg/m^2 seguidos de 4 ciclos de FEC ([5-Fluorouracilo, 500 mg/m^2, epirubicina, 75 mg/m^2, ciclofosfamida, 500 mg/m^2 en cada perfusión o bolo intravenoso]), seguidos de cirugía, y tratamiento continuado con la formulación de HERCEPTIN® intravenoso o formulación de HERCEPTIN® subcutáneo tal y como se randomizó inicialmente para los 10 ciclos adicionales, para un total de un año de tratamiento.

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

Tabla 12: Resumen de la respuesta patológica completa (RpC)

	HERCEPTIN® IV (N = 263)	HERCEPTIN® SC (N=260)
RpC (ausencia de células neoplásicas invasivas en la mama	107 (40,7%)	118 (45,4%)
No respondedores	156 (59,3%)	142 (54,6%)
IC del 95% exacto para tasa de RpC*	(34,7; 46,9)	(39,2; 51,7)
Diferencia en RpC (SC menos brazo IV)	4,70	
Límite inferior del IC del 97,5% unilateral para la diferencia en RpC**	-4,0	

*Intervalo de confianza para una muestra binomial utilizando el método de *Pearson-Clopper*
**En este cálculo se ha utilizado la corrección de continuidad de Anderson y Hauck (1986)

Análisis de seguimiento a largo plazo con una mediana de duración de más de 40 meses apoyan la no inferioridad de la eficacia de HERCEPTIN® subcutáneo comparado con HERCEPTIN® intravenoso con resultados comparables de SLE y SG (tasa de SLE a 3 años del 73% en el brazo HERCEPTIN® intravenoso y del 76% en el brazo HERCEPTIN® subcutáneo, y tasa de SG a 3 años del 90% en el brazo de HERCEPTIN® intravenoso y del 92% en el brazo de HERCEPTIN® subcutáneo).

Para la no inferioridad de la variable co-primaria de farmacocinética, el valor de C_{min} de trastuzumab en el estado estacionario al final del Ciclo 7, ver sección 5.2. Propiedades farmacocinéticas.

Para el perfil de seguridad comparativo ver la sección efectos indeseables.

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

En el ensayo MO28048, que investiga la seguridad y la tolerabilidad de la formulación de HERCEPTIN® subcutáneo como terapia adyuvante en pacientes con CMP HER2 positivo que fueron incluidos o en la cohorte de HERCEPTIN® subcutáneo (N=1868 pacientes, incluyendo 20 pacientes que recibieron terapia neoadyuvante) o en la cohorte de HERCEPTIN® subcutáneo en sistema de administración (N=710 pacientes, incluyendo 21 pacientes que recibieron terapia neoadyuvante), no hubo nuevas señales de seguridad. Los resultados fueron coherentes con el perfil de seguridad conocido de las formulaciones de HERCEPTIN® intravenoso y HERCEPTIN® subcutáneo. Además, el tratamiento del CMP adyuvante con una dosis fija de HERCEPTIN® subcutáneo en pacientes de menor peso corporal no se asoció con un aumento del riesgo para la seguridad, acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves, comparado con los pacientes de mayor peso corporal. Los resultados finales del estudio BO22227 en una mediana de seguimiento de más de 70 meses fueron también coherentes con el perfil de seguridad conocido de HERCEPTIN® IV y HERCEPTIN® SC, y no se observaron nuevas señales de seguridad.

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

En el ensayo de fase III BO22227 la farmacocinética de trastuzumab en una dosis de 600 mg administrados tres veces en semana por vía subcutánea fue comparada con la vía intravenosa (8 mg/kg dosis de carga, 6 mg/kg dosis de mantenimiento cada tres semanas). Los resultados farmacocinéticos para la variable coprimaria, C_{min} pre-dosis Ciclo 8, demostró no inferioridad de HERCEPTIN® subcutáneo comparado con la dosis de HERCEPTIN® intravenoso ajustado al peso corporal.

La media de la C_{min} durante la fase de tratamiento neoadyuvante, en el momento de la pre-dosis en el Ciclo 8 fue mayor en el grupo de HERCEPTIN® subcutáneo (78,7 µg/mL) que en el grupo de HERCEPTIN® intravenoso (57,8 µg/mL) del ensayo. Durante la fase adyuvante del tratamiento, en el momento de la pre-dosis del Ciclo 13, los valores de la media de la C_{min} fueron 90,4 µg/mL y 62,1 µg/mL, respectivamente. En base a los datos observados en el ensayo BO22227, el estado de equilibrio se alcanzó en el ciclo 8 con la formulación intravenosa. Con la formulación de HERCEPTIN® subcutáneo, las concentraciones estuvieron aproximadamente en el estado estacionario tras la dosis del ciclo 7 (pre-dosis ciclo 8) con un pequeño aumento de la concentración (<15%) hasta el ciclo 13. La media de la C_{min} en la pre-dosis subcutánea del ciclo 18 fue de 90,7 µg/mL y es similar al ciclo 13, sugiriendo que no hay mayor incremento después del ciclo 13.

La mediana T_{max} siguientes a la administración subcutánea fue aproximadamente 3 días, con una variabilidad interindividual alta (rango 1-14 días). La media de la C_{max} fue según se esperaba más baja en el grupo de la formulación de HERCEPTIN® subcutáneo (149 µg/mL) que en el intravenoso (valor al final de la perfusión: 221 µg/mL).

La media del $AUC_{0\text{-}21\ días}$ siguiente a la dosis del Ciclo 7 fue aproximadamente un 10 % mayor con la formulación de HERCEPTIN® subcutáneo comparado con la formulación de HERCEPTIN® intravenosa, con valores medios de AUC de 2268 µg/mL• día y 2056 µg/mL•día, respectivamente. La $AUC_{0\text{-}21\ días}$ siguiente a la dosis del Ciclo 12 fue aproximadamente 20 % superior con la formulación de HERCEPTIN® subcutáneo que con la dosis de HERCEPTIN® intravenoso con unos valores medios de AUC de 2610 µg/mL•día y 2179 µg/mL•día, respectivamente. Debido al impacto significativo del peso corporal en el aclaramiento de trastuzumab y el uso de una dosis fija para la administración subcutánea la diferencia de exposición entre la administración subcutánea e intravenosa dependió del peso corporal: en pacientes con un peso corporal <51 kg, la media del AUC de trastuzumab en el estado de equilibrio fue sobre un 80 % mayor después del tratamiento subcutáneo que después del intravenoso mientras que en el grupo de mayor peso corporal (>90 kg) el AUC fue 20 % más baja después del tratamiento subcutáneo que después del intravenoso.

Un modelo farmacocinético poblacional con eliminación lineal paralela y no lineal desde el compartimento central se realizó utilizando datos farmacocinéticos agrupados de HERCEPTIN® SC y HERCEPTIN® IV del estudio fase III BO22227 para describir las concentraciones farmacocinéticas observadas tras la administración de HERCEPTIN® IV y HERCEPTIN® SC en pacientes con CMP. Se estimó que la biodisponibilidad de trastuzumab administrado como formulación subcutánea era de 77,1%, y se estimó que la constante de la tasa de absorción de primer orden era 0,4 día-1. El aclaramiento lineal fue 0,111 L/día y el volumen del compartimento central (Vc) fue 2,91 L. Los valores del parámetro de Michaelis-Menten fueron 11,9 mg/día y 33,9 µg/mL para Vmax y Km, respectivamente. El peso corporal y la alanina aminotransferasa sérica (SGPT/ALT) mostraron una influencia estadísticamente significativa en la farmacocinética,

sin embargo, las simulaciones demostraron que no son necesarios ajustes de dosis en pacientes con CMP. Los valores de los parámetros de exposición PK de la población predictora (mediana con percentiles 5º-95º) para regímenes posológicos de HERCEPTIN® SC en pacientes con CMP se muestran a continuación en la Tabla 13.

Tabla 13 Valores de exposición PK de la población predictora (mediana con percentiles 5º-95º) para regímenes posológicos de HERCEPTIN® SC 600 mg cada 3 semanas en pacientes con CMP

Tipo de tumor primario y Régimen	Ciclo	N	C_{min} (µg/mL)	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0\text{-}21\ días}$ (µg.día/mL)
CMP 600 mg HERCEPTIN® SC q3w	Ciclo 1	297	28,2 (14,8 – 40,9)	79,3 (56,1 - 109)	1065 (718 - 1504)
	Ciclo 7 (estado estacionario)	297	75,0 (35,1 - 123)	149 (86,1 - 214)	2337 (1258 - 3478)

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

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

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

Se realizó un estudio de dosis única en conejos y un estudio de toxicidad a dosis repetidas durante13 semanas en monos Cynomolgus. El estudio en conejos se realizó específicamente para examinar aspectos de tolerancia local. El estudio de 13 semanas se realizó para confirmar que el cambio en la vía de administración y el uso del excipiente nuevo hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20) no tuvo un efecto en las características de seguridad de HERCEPTIN®. La formulación de HERCEPTIN® subcutáneo se toleró bien localmente y sistémicamente.

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

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

Precauciones especiales de conservación

Conservar en refrigerador (entre 2ºC y 8ºC).
No congelar.
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
Una vez fuera de la nevera la formulación de HERCEPTIN® subcutáneo se debe administrar dentro de las 6 horas y no se debe conservar por encima de 30º C.

Para las condiciones de conservación tras la apertura del medicamento, ver secciones periodo de validez y precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

HERCEPTIN® es únicamente para un solo uso.

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

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

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 2026/11/2.