

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	HERCEPTIN® 150 mg. (Trastuzumab).
Forma farmacéutica:	Polvo para concentrado para solución para infusión IV.
Fortaleza:	150 mg.
Presentación:	Estuche con 1 bulbo de liofilizado.
Titular del Registro Sanitario, ciudad país:	F. HOFFMANN-LA ROCHE S.A., Basilea, Suiza.
Fabricante del producto terminado, ciudad, país:	F. HOFFMANN-LA ROCHE S.A., Basilea, Suiza.
Número de Registro Sanitario:	B-04-093-L01.
Fecha de Inscripción:	5 de julio de 2004.
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
Trastuzumab	150 mg
α,α -trehalosa di-hidratada	
Polisorbato 20	
L-histidina	
L-histidina, clorhidrato monohidratado	
Plazo de validez:	Producto sin reconstituir: 48 meses. Producto reconstituido: 48 horas.
Condiciones de almacenamiento:	Producto sin reconstituir: Temperatura entre 2 y 8 °C. Producto reconstituido: Temperatura entre 2 y 8 °C. No congelar la solución reconstituida.

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 (CMT)

HERCEPTIN® está indicado para el tratamiento del carcinoma de mama precoz HER2-positivo tras la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y la radioterapia (si procede).

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

Cáncer gástrico avanzado (CGA)

HERCEPTIN® en combinación con capecitabina o con 5-fluorouracilo y un derivado del platino por vía intravenosa (iv) está indicado en pacientes con adenocarcinoma avanzado HER2-positivo del estómago o de la unión gastroesofágica que no han recibido previamente tratamiento antineoplásico de la enfermedad metastásica.

Contraindicaciones:

HERCEPTIN® está contraindicado en las personas alérgicas al trastuzumab o cualquier otro de sus componentes.

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 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) y reacciones relacionadas con la administración (RRA)

Tras la administración de la formulación iv de HERCEPTIN® se han observado reacciones relacionadas con la infusión y reacciones relacionadas con la administración.

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.

Entre las RRI y RRA graves descritas tras la administración iv de HERCEPTIN® se encuentran disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida, dificultad respiratoria y taquiarritmia supraventricular y urticaria (v. reacciones adversas). Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI y RRA. La interrupción de la infusión iv puede ayudar a controlar dichos síntomas; una vez que remitan, puede reanudarse la infusión. Como tratamiento de estos síntomas pueden administrarse analgésicos o antipiréticos, como la meperidina y el paracetamol, o antihistamínicos como la difenhidramina. Con medidas de apoyo como la administración de oxígeno, beta-agonistas o corticosteroides, se han tratado con éxito reacciones graves. En raras ocasiones, estas reacciones han tenido un desenlace fatal. Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir una reacción fatal a la infusión. Por consiguiente, no se debe administrar HERCEPTIN® a estos pacientes.

Reacciones pulmonares

Se han descrito episodios pulmonares graves tras la comercialización de HERCEPTIN® por vía iv. 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 la neumopatía intersticial se encuentran la administración previa o concomitante de otros tratamientos antineoplásicos que se asocian a la neumopatía intersticial,

como los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia. Los pacientes que padecen disnea en reposo debido a complicaciones del cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes, pueden tener mayor riesgo de sufrir eventos pulmonares. 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, edad elevada) exige precaución especial.

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

En la medida de lo posible, los médicos deben evitar las antraciclinas hasta 7 meses 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) y una 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 el porcentaje de FEVI cae en 10 puntos del valor basal y por debajo del 50 %, se debe detener la administración de HERCEPTIN® y repetir la determinación de la FEVI dentro de las 3 semanas siguientes, aproximadamente. Si entretanto no ha mejorado la FEVI o incluso ha disminuido aún más, 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 con HERCEPTIN®, se la debe tratar con los medicamentos habituales contra la insuficiencia cardíaca (IC). 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 (CMM)

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

Carcinoma de mama temprano (CMT)

En pacientes con CMT, 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 evalúen 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 cáncer de mama) a los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiriese medicación, ICC (NYHA Clase II – IV) en el pasado o en ese momento, otro tipo de miocardiopatía, arritmia cardíaca que requiriese medicación, valvulopatía clínicamente importante, hipertensión mal controlada (aptos los pacientes con hipertensión controlada con medicación estándar) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos.

Tratamiento adyuvante

HERCEPTIN® y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante.

En pacientes con CMT se ha observado un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando se administró la formulación iv de HERCEPTIN® tras quimioterapia con antraciclinas en comparación con la administración con un régimen de docetaxel y carboplatino sin antraciclinas. La incidencia fue más pronunciada cuando HERCEPTIN® se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los episodios cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses.

Los factores de riesgo de episodio cardíaco identificados en cuatro estudios de uso adyuvante a gran escala fueron: edad avanzada (> 50 años), cifras basales de FEVI bajas y en descenso (< 55 %), cifras de FEVI bajas antes o después de iniciarse la administración del paclitaxel, tratamiento con HERCEPTIN® y uso previo o concomitante de fármacos antihipertensivos. En pacientes tratados con HERCEPTIN® después de finalizada la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció con una dosis acumulativa alta de antraciclinas antes de comenzar la administración de HERCEPTIN® y un índice de masa corporal (IMC > 25 kg/m²) alto.

Tratamiento neoadyuvante - adyuvante

En pacientes con CMT aptos para recibir tratamiento neoadyuvante-adyuvante se usará HERCEPTIN® junto con antraciclinas con precaución, y siempre y cuando no hayan recibido quimioterapia previamente. La dosis acumulada máxima de los esquemas de tratamiento con antraciclinas en dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m² (doxorubicina) o 360 mg/m² (epirubicina).

Si un paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y HERCEPTIN® como tratamiento neoadyuvante, no se le debe administrar ninguna quimioterapia antineoplásica adicional después de la intervención quirúrgica.

La experiencia clínica en el uso como parte del tratamiento neoadyuvante - adyuvante es limitada en 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: $\geq 1/10$; frecuente: entre $\geq 1/100$ y $< 1/10$; poco frecuente: entre $\geq 1/1.000$ y $< 1/100$; rara: entre $\geq 1/10.000$ 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	Lagrimeo
Conjuntivitis		Muy frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	*Insuficiencia cardíaca (congestiva)	Frecuente
	Fracción de eyección reducida	Muy frecuente
	Miocardiopatía	Frecuente
	**Taquiarritmia supraventricular	Frecuente

	¹ Palpitaciones	Frecuente	
Trastornos vasculares	Linfoedema	Muy frecuente	
	Sensación de sofoco	Muy frecuente	
	⁺¹ Hipotensión	Frecuente	
	Hipertensión	Frecuente	
	Vasodilatación	Frecuente	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	*Disnea	Muy frecuente	
	Epistaxis	Muy frecuente	
	Dolor orofaríngeo	Muy frecuente	
	Tos	Muy frecuente	
	Rinorrea	Muy frecuente	
	Asma	Frecuente	
	Alteración pulmonar	Frecuente	
	*Derrame pleural	Frecuente	
	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	
Estomatitis		Muy frecuente	
Lesión hepatocelular		Frecuente	
Trastornos hepatobiliares	Ictericia	Rara	
Trastornos cutáneos y subcutáneos	Eritema	Muy frecuente	
	Erupción cutánea	Muy frecuente	
	Alopecia	Muy frecuente	
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuente	
	Acné	Frecuente	
	Dermatitis	Frecuente	
	Sequedad cutánea	Frecuente	
	Hiperhidrosis	Frecuente	
	Exantema maculopapuloso	Frecuente	
	Onicopatía	Muy frecuente	
	Prurito	Frecuente	
	Urticaria	Poco frecuente	
	Onicoclasia	Frecuente	
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy frecuente
		Mialgia	Muy frecuente
Artritis		Frecuente	
Dolor de espalda		Frecuente	
Dolor óseo		Frecuente	
Espasmos musculares		Frecuente	
Dolor de cuello		Frecuente	
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 del 2 % como mínimo en comparación 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 s.c. 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.

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

¹ Indica reacciones adversas notificadas normalmente en asociación con una reacción relacionada con la infusión. No constan porcentajes específicos para estas reacciones adversas.

Reacciones relacionadas con la infusión, reacciones relacionadas con la administración e hipersensibilidad

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

Es posible que desde el punto de vista clínico resulte difícil distinguir las RRI y las RRA de las reacciones de hipersensibilidad.

La tasa de RRI y de 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 de comparación (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 de comparación.

En el CMP, la tasa de RRI y de RRA fue del 18 – 54 % en el grupo del trastuzumab frente al 6 – 50 % en el grupo de comparación (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 de comparación.

En el tratamiento neoadyuvante-adyuvante del CMP (BO22227), las tasas de RRI y de RRA estaban en consonancia con las anteriores y fueron de 37.2 % en el grupo de HERCEPTIN® i.v. y de 47.8 % en el de HERCEPTIN® s.c. Las reacciones de grado 3 o superior fueron del 2,0 % y el 1,7 % en los grupos de HERCEPTIN® iv y sc, respectivamente durante la fase de tratamiento. No hubo alguna RRI o RRA de grado 4 ó 5.

En casos aislados se observaron reacciones anafilactoides.

Disfunción cardíaca

La insuficiencia cardíaca congestiva (Clase II-IV según la clasificación de la NYHA) es una frecuente reacción adversa de HERCEPTIN®. Se ha asociado a desenlaces mortales. 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").

Cáncer de mama metastásico

Según los criterios aplicados para definir la disfunción cardíaca, la incidencia en los estudios fundamentales osciló entre el 9 % y el 12 % en el grupo de HERCEPTIN® + paclitaxel frente al 1 - 4 % en el grupo tratado solamente con paclitaxel. 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 %), que fue significativamente superior a la

notificada en el grupo 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 después de 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 según los NCI - CTC) 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 de comparación (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 tras una mediana de seguimiento de 12 meses. 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.

En el estudio BO16348, después de una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC severa (Clase III y IV de NYHA) en el grupo tratado con HERCEPTIN® durante 1 año fue 0.8 %, y la tasa de disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática fue 4.6 %.

La reversibilidad de ICC severa (definida como una secuencia de al menos dos valores consecutivos de FEVI de ≥ 50 % después del evento) fue evidente para el 71.4 % de los pacientes tratados con HERCEPTIN®. La reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática fue demostrada para 79.5 % de los pacientes. Aproximadamente el 17 % de los eventos relacionados con la disfunción cardíaca ocurrieron después de la terminación de HERCEPTIN®.

En el análisis conjunto de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831, con una mediana de seguimiento de 8,1 años en el grupo de AC→PH (doxorubicina más ciclofosfamida, seguidas de paclitaxel más trastuzumab), la incidencia por paciente de disfunción cardíaca de reciente diagnóstico - determinada mediante la FEVI - no cambió en comparación con el análisis realizado tras una mediana de seguimiento de 2 años en el grupo de AC→PH: el 18,5 % de las pacientes del grupo de AC→PH con una FEVI reducida de ≥ 10 % hasta < 50 %. Se notificó la reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda en el 64,5 % de las pacientes que sufrieron una ICC sintomática en el grupo de AC→PH, estando asintomáticas en el último seguimiento, y en el 90,3 % de las que presentaron una recuperación completa o parcial de la FEVI.

Carcinoma de mama temprano (tratamiento neoadyuvante - adyuvante)

En el ensayo fundamental MO16432 se administró concomitantemente con quimioterapia neoadyuvante que comprendía tres ciclos de doxorubicina (dosis acumulativa de 180 mg/m²). La incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue de hasta un 1,7 % en el grupo de HERCEPTIN®. En el ensayo fundamental BO22227, HERCEPTIN® se administró concomitantemente con quimioterapia neoadyuvante que incluía 4 ciclos de epirubicina (dosis acumulada de 300 mg/m²); la incidencia de insuficiencia cardíaca o insuficiencia cardíaca congestiva tras una mediana de seguimiento de más de 70 meses fue del 0,3 % en el grupo de HERCEPTIN® iv y del 0.7 % en el de HERCEPTIN® sc. En pacientes de menor peso (< 59 kg, el cuartil de peso inferior), la dosis fija usada en el grupo de HERCEPTIN® sc no se asoció a un aumento del riesgo de sufrir eventos cardíacos o una caída significativa de la FEVI.

Toxicidad hematológica

Carcinoma de mama

Toxicidad hematológica es infrecuente tras la administración de HERCEPTIN® i.v. 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® i.v. 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® i.v. 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.

Cáncer gástrico avanzado

En el estudio BO18255, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la toxicidad hepática y renal entre los dos grupos de tratamiento.

La toxicidad renal de grado ≥ 3 según los NCI-CTCAE (versión 3.0) no fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron HERCEPTIN® i.v. en comparación con los del grupo de F + P (3 % y 2 %, respectivamente).

Eventos adversos de grado ≥ 3 según los criterios NCI-CTCAE (versión 3.0) de la clase de los trastornos hepatobiliares: La hiperbilirrubinemia fue el único evento adverso notificado, y su incidencia no fue

significativamente mayor en los pacientes que recibieron HERCEPTIN® i.v. que en los del grupo de F + P (1 % y < 1 %, respectivamente).

Diarrea

Carcinoma de mama

El 27 % de los pacientes tratados con HERCEPTIN® i.v. 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-positivo, 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 dos cohortes (en uno se utilizó HERCEPTIN® sc en vial y en la otra el HERCEPTIN® sc en ISU (inyector de un solo uso)), 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® iv (ciclos 5 - 8). El 20,3 % de los pacientes no habían recibido previamente HERCEPTIN® iv y el 79,7 % habían estado expuestos anteriormente a HERCEPTIN® iv, como parte del tratamiento adyuvante en curso del CMP HER2-positivo. En general, los pacientes toleraron bien los cambios de HERCEPTIN® iv por HERCEPTIN® sc 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.

Experiencia postcomercialización

Desde la comercialización, se han identificado las siguientes reacciones adversas con HERCEPTIN® (tabla 2).

Tabla 2. Reacciones adversas notificadas tras la comercialización

Por órganos y sistemas	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Hipoprotrombinemia Trombocitopenia autoinmune
Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafilactoide
Trastornos oculares	Madarosis
Trastornos cardíacos	Shock cardiogénico
	Taquicardia
	Broncoespasmo
	Saturación de oxígeno disminuida
	Insuficiencia respiratoria
	Enfermedad pulmonar intersticial
	Infiltración pulmonar
	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
	Dificultad respiratoria

	Fibrosis pulmonar
	Hipoxia
	Edema laríngeo
Trastornos renales y urinarios	Glomerulonefropatía
	Insuficiencia renal
Condiciones del embarazo, el puerperio y perinatales	Hipoplasia pulmonar
	Hipoplasia renal
	Oligohidramnios

Eventos adversos

La tabla 3 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 3. 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
	Coma
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 musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios	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. Se debe actuar con cautela cuando no se disponga de datos relativos al cambio de tratamiento que respalden la posibilidad de intercambiar HERCEPTIN® y un biosimilar dado.

HERCEPTIN® debe administrarlo un profesional sanitario cualificado.

Es importante controlar las etiquetas del producto para asegurarse de que el medicamento que va a administrarse es el prescrito para el paciente.

En el estudio MO22982 se investigó el cambio del tratamiento con HERCEPTIN® iv por HERCEPTIN® sc 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 Kadcyła (trastuzumab emtansina).

HERCEPTIN® intravenoso

HERCEPTIN® iv no debe usarse para la administración subcutánea (s.c.) y debe administrarse en infusión iv.

HERCEPTIN® no debe administrarse en inyección iv rápida o bolo iv

Pauta semanal

Dosis de carga: la dosis inicial (de carga) recomendada de HERCEPTIN® iv es de 4 mg/kg, en infusión iv de 90 minutos.

Dosis posteriores: la dosis semanal recomendada de HERCEPTIN® iv es de 2 mg/kg de peso. Si la dosis previa se toleró bien, puede administrarse la siguiente en infusión de 30 minutos.

Pauta alternativa cada 3 semanas

Dosis inicial de carga de HERCEPTIN® iv de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg al cabo de 3 semanas; a continuación, 6 mg/kg cada 3 semanas, en infusión de aproximadamente 90 minutos.

Si la dosis previa se toleró bien, puede administrarse la siguiente en infusión de 30 minutos.

Duración del tratamiento

En los estudios clínicos, los pacientes con CMM deben recibir tratamiento con HERCEPTIN® hasta la progresión 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 (ver Estudios clínicos / eficacia).

Los pacientes con cáncer gástrico avanzado deben recibir HERCEPTIN® i.v. hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de reacciones adversas que no puedan resolverse con tratamiento.

Dosis omitidas

Si un paciente ha omitido una dosis de HERCEPTIN® iv durante una semana o menos, a continuación debe administrarse lo antes posible la dosis de mantenimiento habitual (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg). No se debe esperar hasta el siguiente ciclo programado. Las dosis de mantenimiento siguientes de HERCEPTIN® i.v. se administrarán 7 días ó 21 días después, dependiendo de si se está utilizando una pauta de administración 1 vez por semana o cada 3 semanas, respectivamente.

Si un paciente ha omitido una dosis de HERCEPTIN® i.v. durante más de una semana, debe recibir una nueva dosis inicial en infusión de aproximadamente 90 minutos (pauta semanal: 4 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 4 mg/kg) cuanto antes. Las dosis de mantenimiento siguientes de HERCEPTIN® i.v. (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg) se administrarán 7 días ó 21 días después, dependiendo de si se está utilizando una pauta de administración 1 vez por semana o cada 3 semanas, respectivamente.

Modificación de las dosis

Si el paciente presenta una reacción relacionada con la infusión (RRI), la infusión de HERCEPTIN® i.v. puede ralentizarse o interrumpirse.

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® (v. Farmacocinética en poblaciones especiales). 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 < 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 observaron interacciones clínicamente significativas entre HERCEPTIN® y la medicación concomitante (v. "Propiedades farmacocinéticas").

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

Las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina, así como la de sus principales metabolitos (6- α hidroxil-paclitaxel [POH] y doxorubicinol [DOL]) no se alteraron en presencia de trastuzumab.

Ahora bien, el trastuzumab puede elevar la exposición total a un metabolito de la doxorubicina (7-deoxi-13 dihidro-doxorubicinona [D7D]). Ni la bioactividad de D7D ni el impacto clínico de una elevación de este metabolito se conocen bien. No se observaron cambios en las concentraciones de trastuzumab en presencia de paclitaxel y doxorubicina.

Los resultados de un subestudio de interacciones farmacológicas en el que se evaluó la farmacocinética (FC) de la capecitabina y el cisplatino usados con o sin trastuzumab, sugerían que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo: 5-FU) de la capecitabina no se vio afectada por la administración concomitante del cisplatino o del cisplatino más trastuzumab. Sin embargo, la capecitabina misma presentaba concentraciones más altas y una semivida más larga cuando se combinaba con el trastuzumab. Los datos también sugerían que la farmacocinética del cisplatino no variaba por el uso concomitante de la capecitabina o de la capecitabina junto con el 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, en ciertos casos acompañada de hipoplasia pulmonar fatal del feto. Se les advertirá asimismo sobre la posibilidad de daño fetal en caso de embarazo. Si se trata con

HERCEPTIN® a una mujer embarazada, o si una paciente se queda embarazada mientras recibe HERCEPTIN® o en los 7 meses posteriores a la administración de la última dosis de HERCEPTIN®, es deseable una vigilancia estrecha por un equipo multidisciplinar.

Lactancia

Se ignora si el Trastuzumab pasa a la leche materna humana. Dado que la IgG pasa a la leche materna humana y se desconoce el posible daño para el lactante, debe evitarse la lactancia natural durante el tratamiento con 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:

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

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01XC03.

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos.

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 185 kDa 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. La tasa global de positividad respecto a HER2 en el cáncer gástrico avanzado, tal como se observó durante la preselección del estudio BO18255, es del 15 % en los tumores IHQ 3+ y IHQ 2+/FISH+ o del 22,1 % cuando se aplicó la definición más amplia de IHQ 3+ o FISH+. La amplificación del gen *HER2* conlleva una mayor expresión de la proteína HER2 en la superficie de estas células tumorales, lo cual se traduce en receptores HER2 constitutivamente activados.

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

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

Estudios clínicos / eficacia

Eficacia

Carcinoma de mama metastásico

En los ensayos clínicos, HERCEPTIN® se ha utilizado en régimen monoterápico en pacientes con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2 y que habían recaído tras una o más pautas quimioterápicas contra su enfermedad metastásica.

HERCEPTIN® también se ha administrado en estudios clínicos en combinación con paclitaxel o una antraciclina (doxorubicina o epirrubicina) + ciclofosfamida como tratamiento de primera línea a pacientes con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2.

Las pacientes que habían recibido previamente tratamiento adyuvante con antraciclinas, recibieron paclitaxel (175 mg/m² en infusión de 3 horas) con o sin HERCEPTIN®. Se trató a las pacientes con HERCEPTIN® hasta la progresión de la enfermedad.

Con HERCEPTIN® en régimen monoterápico como tratamiento de segunda o tercera línea de mujeres con cáncer de mama metastásico 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 cáncer de mama metastásico y sobreexpresión de HER2, prolonga significativamente la mediana de duración hasta la progresión de la enfermedad, en comparación con las que reciben paclitaxel en régimen monoterápico. La prolongación del tiempo hasta la progresión de la enfermedad es de 3,9 meses (6,9 frente a 3,0 meses) en las pacientes tratadas con 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, también se ha estudiado HERCEPTIN® en asociación con docetaxel como tratamiento de primera línea de mujeres con cáncer de mama metastásico. La asociación de HERCEPTIN® y docetaxel elevó significativamente la tasa de respuesta (61 % frente al 34 %) y prolongó la mediana de la duración hasta la progresión de la enfermedad (en 5,6 meses) en comparación con las pacientes tratadas con docetaxel solo. En comparación con docetaxel en monoterapia, la mediana de la supervivencia también aumentó significativamente con esta asociación (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 sobreexpresaban 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 tratamiento 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 CMT 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.

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 4. Resultados relativos a la eficacia (estudio BO16348): Resultados a 12 meses* y 8 años** de mediana de seguimiento

Variable	Mediana de seguimiento 12 meses		Mediana de seguimiento 8 años	
	Observación n = 1.693	HERCEPTIN® 1 año n = 1.693	Observación n = 1.697***	HERCEPTIN® 1 año n = 1.702***
Supervivencia sin enfermedad - Núm. de pac. con eventos - Núm. de pac. sin eventos Valor de p frente a observación Hazard ratio frente a observación	219 (12,9 %) 1474 (87,1 %) < 0,0001 0,54	127 (7,5 %) 1566 (92,5 %) < 0,0001 0,54	570 (33,6 %) 1127 (66,4%) < 0,0001 0,76	471 (27,7 %) 1231 (72,3%) < 0,0001 0,76
Supervivencia sin recidiva - Núm. de pac. con eventos - Núm. de pac. sin eventos Valor de p frente a observación Hazard ratio frente a observación	208 (12,3 %) 1485 (87,7 %) < 0,0001 0,51	113 (6,7 %) 1580 (93,3 %) < 0,0001 0,51	506 (29,8 %) 1191(70,2 %) < 0,0001 0,73	399 (23,4 %) 1303 (76,6 %) < 0,0001 0,73
Superv. sin enferm. a distanc. - Núm. de pac. con eventos - Núm. de pac. sin eventos Valor de p frente a observación Hazard ratio frente a observación	184 (10,9 %) 1508 (89,1 %) < 0,0001 0,50	99 (5,8 %) 1594 (94,6 %) < 0,0001 0,50	488 (28,8 %) 1209 (71,2%) < 0,0001 0,76	399 (23,4 %) 1303 (76,6 %) < 0,0001 0,76
Superv. global (muerte) - Núm. de pac. con eventos - Núm. de pac. sin eventos Valor de p frente a observación Hazard ratio frente a observación	40 (2,4 %) 1653 (97,6 %) 0,24 0,75	31 (1,8 %) 1662 (98,2 %) 0,24 0,75	350 (20,6%) 1347(79,4 %) 0,0005 0,76	278 (16,3 %) 1424 (83,7 %) 0,0005 0,76

*La variable co-principal de valoración SSE de 1 año frente a observación alcanzó el límite estadístico predefinido.

**Análisis final (incluido el paso del 52 % de los pacientes del grupo de observación a la administración de HERCEPTIN®).

*** Hay una discrepancia en el tamaño global de la muestra a causa de un pequeño número de pacientes que fueron aleatorizados después de la fecha de corte para el análisis del seguimiento de 12 meses de mediana.

Los resultados del análisis interino de eficacia cruzaron el límite estadístico pre-especificado del protocolo para la comparación de 1 año de HERCEPTIN® vs. observación. Después de una mediana de seguimiento de 12 meses, el hazard ratio (HR) para supervivencia sin enfermedad (SSE) fue 0.54 (IC del 95 %: 0.44 - 0.67), que 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®.

Se realizó un análisis final después de un seguimiento de 8 años de mediana, el cual puso de manifiesto que 1 año de tratamiento con HERCEPTIN® se asociaba con una reducción del riesgo del 24 % en comparación con solamente observación (HR: 0,76; IC del 95 %: 0,67 - 0,86). En términos de tasa de SSE a los 8 años, esto significa un beneficio absoluto de 6,4 puntos porcentuales a favor de 1 año de tratamiento con HERCEPTIN®.

En este análisis final, la extensión del tratamiento con HERCEPTIN® durante dos años no reveló algún beneficio adicional sobre el tratamiento de 1 año (SSE: HR en la población con intención de tratar [ITT] durante 2 años frente a 1 año: 0,99 [IC del 95 %: 0,87 - 1,13], valor de p: 0,90, y SG: HR: 0,98 [IC del 95 %: 0,83 - 1,15], valor de p: 0,78). La tasa de disfunción cardíaca asintomática se elevó en el grupo de tratamiento de 2 años (8,1 % frente al 4,6 % en el grupo de tratamiento de 1 año). En el grupo de

tratamiento de 2 años hubo más pacientes con al menos una reacción adversa de grado 3 ó 4 (20,4 %) que en el grupo de 1 año de tratamiento (16,3 %).

Cáncer gástrico avanzado

Los resultados relativos a la eficacia obtenidos en el estudio BO18255 se resumen en la tabla 5. Se reclutó a pacientes con adenocarcinoma de estómago o de la unión gastroesofágica localmente avanzado, recidivante o metastásico inoperable, HER2-positivo, que no hubieran recibido previamente tratamiento y en los que no fuera factible el tratamiento curativo. La variable principal de valoración fue la supervivencia global (SG), definida como el tiempo transcurrido desde la fecha de la aleatorización hasta la fecha de la muerte por cualquier causa. En el momento del análisis habían muerto 349 de los pacientes aleatorizados: 182 (62,8 %) en el grupo de referencia y 167 (56,8 %) en el grupo de tratamiento. La mayoría de las muertes se debieron a eventos relacionados con el cáncer subyacente.

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

Los análisis de subgrupos *post-hoc* indican que el hecho de dirigir el tratamiento a los tumores con niveles más elevados de proteína HER2 (IHQ 2+/FISH+ e IHQ 3+/con independencia del estado respecto a FISH) se traduce en un mayor efecto del tratamiento. La mediana de la SG en el grupo con expresión elevada de HER2 fue de 11,8 meses, en comparación con 16 meses (HR = 0,65; IC 95 % = 0,51 - 0,83); la mediana de la SSP fue de 5,5 meses, en comparación con 7,6 meses (HR = 0,64; IC 95 % = 0,51 - 0,79) con capecitabina / 5-FU y cisplatino y con HERCEPTIN® + capecitabina / 5-FU y cisplatino, respectivamente.

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

Tabla 5. Resumen de los resultados de la eficacia (estudio BO18255)

Parámetro	FP n = 290	H + FP n = 294	HR (IC 95 %)	p
Supervivencia global (mediana en meses)	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Supervivencia sin progresión (mediana en meses)	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Tiempo transcurrido hasta la progresión de la enfermedad (mediana en meses)	5,6	7,1	0,70 (0,58-0,85)	0,0003
Tasa de respuesta global (%)	34,5%	47,3%	1,70 ^a (1,22-2,38)	0,0017
Duración de la respuesta (mediana en meses)	4,8	6,9	0,54 (0,40-0,73)	<0,0001

FP: Fluoropirimidina / cisplatino

H + FP: Fluoropirimidina / cisplatino + HERCEPTIN®

^a *Odds ratio* (razón de posibilidades)

Inmunogenicidad

En el estudio del tratamiento neoadyuvante-adyuvante del CMI (BO22227), 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 contra el trastuzumab neutralizantes en muestras

tomadas posteriormente al inicio del tratamiento de 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 (RRA) - de HERCEPTIN® iv y HERCEPTIN® sc.

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

La farmacocinética del trastuzumab se evaluó en un análisis del modelo farmacocinético (FC) poblacional usando datos agrupados de 1.582 sujetos de 18 ensayos de fase I, II y III que recibieron HERCEPTIN® por vía iv. Para describir las características de la concentración del trastuzumab respecto al tiempo, se usó un modelo bicompartimental con eliminación lineal y no lineal desde el compartimiento central. Debido a la vía de eliminación no lineal, el aclaramiento total aumentó con concentraciones decrecientes. El aclaramiento lineal fue de 0,127 L / día en pacientes con cáncer de mama (CMM y CMT) y de 0,176 L / día en los pacientes con cáncer gástrico avanzado (CGA). Los valores de los parámetros de la eliminación no lineal fueron los siguientes: 8,81 mg/día en el caso de la velocidad de eliminación máxima ($V_{m\acute{a}x}$) y 8,92 mg/L en el caso de la constante de Michaelis-Menten (Km). El volumen del compartimiento central fue de 2,62 L en los pacientes con cáncer de mama y 3,63 L en los pacientes con CGA.

La exposición FC poblacional prevista (con los percentiles 5 y 95) y los valores de los parámetros FC a concentraciones relevantes desde el punto de vista clínico ($C_{m\acute{a}x}$ y $C_{m\acute{i}n}$) en los pacientes con cáncer de mama y los pacientes con CGA tratados con los regímenes aprobados de administración 1 vez por semana (1 v/sem) y 1 vez cada 3 semanas (c/3sem) se muestran en la tabla 6 (ciclo 1) y la tabla 7 (estado de equilibrio).

Tabla 6. Valores de los parámetros de la exposición FC poblacional prevista en el ciclo 1 (con los percentiles 5 y 95) con los regímenes de administración i.v. en pacientes con cáncer de mama y pacientes con CGA

Régimen	Tipo de tumor primario	N	$C_{m\acute{i}n}$ (µg/mL)	$C_{m\acute{a}x}$ (µg/mL)	ABC (µg·día/mL)
8 mg/kg + 6 mg/kg c/3sem	CMM/CMT	1.195	29,4 (5,8 - 59,5)	178 (117 - 291)	1.373 (736 - 2.245)
	CGA	274	23,1 (6,1 - 50,3)	132 (84,2 - 225)	1.109 (588-1.938)
4 mg/kg + 2 mg/kg 1 v/sem	CMM/CMP	1.195	37,7 (12,3 - 70,9)	88,3 (58 - 144)	1.066 (586 - 1.754)

(con los percentiles 5 y 95) con los regímenes de administración de HERCEPTIN® i.v. en pacientes con cáncer de mama y pacientes con CGA

Régimen	Tipo de tumor primario	N	$C_{m\acute{i}n, ee}$ (µg/mL)	$C_{m\acute{a}x, ee}$ (µg/mL)	ABC _{ee} (µg·día/mL)	Tiempo hasta alcanzar el equilibrio (semana)	Intervalo del aclaramiento total en el estado de equilibrio (L/día)
8 mg/kg + 6 mg/kg c3sem	CMM/CMT	1.195	47,4 (5 - 115)	179 (107 - 309)	1.794 (673 - 3.618)	12	0,173 - 0,283
	CGA	274	32,9 (6,1 - 88,9)	131 (72,5 - 251)	1.338 (557 - 2.875)	9	0,189 - 0,337

4 mg/kg + 2 mg/kg 1 v/sem	CMM/CMT					12	
		1.195	66,1 (14,9 - 142)	109 (51,0 - 209)	1.765 (647 - 3.578)		0,201 - 0,244

Lavado del trastuzumab

Se evaluó el periodo de lavado después de la administración i.v. y s.c., usando los respectivos modelos FC poblacionales. Los resultados de estas simulaciones indican que al menos el 95 % de los pacientes alcanzarán concentraciones séricas de trastuzumab de $< 1 \mu\text{g/mL}$ (cerca del 3 % de la C_{min} , ee poblacional prevista, o un lavado del 97 % aproximadamente) 7 meses después de administrar la última dosis.

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 FC detallados en pacientes con insuficiencia renal. En un análisis FC poblacional se demostró que la insuficiencia renal no afecta a la disposición del trastuzumab.

Población geriátrica

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

Datos no clínicos sobre seguridad

El trastuzumab fue bien tolerado en el ratón (que no es una especie de unión al trastuzumab) y en el macaco (especie de unión al trastuzumab) en estudios de toxicidad con dosis únicas y dosis repetidas de hasta 6 meses de duración, respectivamente. No se identificó algún signo evidente de toxicidad aguda o crónica.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad para establecer el potencial cancerígeno de HERCEPTIN®.

Trastornos de la fertilidad

Se han llevado a cabo estudios de la reproducción en macacos de Java con dosis hasta 25 veces superiores a la dosis semanal de mantenimiento en el ser humano, de 2 mg/kg de HERCEPTIN® i.v., sin que se apreciaran signos de fecundidad alterada.

Toxicidad para la función reproductora

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

Otros efectos

Lactancia

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

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

Debe aplicarse una técnica aséptica adecuada.

Reconstitución

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

Instrucciones para la reconstitución de los viales con 440 mg

La reconstitución debe realizarse con agua bacteriostática para inyectables que contenga un 1,1 % de alcohol bencílico (suministrada). Se obtiene así una solución de usos múltiples con 21 mg/mL de trastuzumab y un pH de aproximadamente 6,0. Evítese el uso de otros disolventes para la reconstitución, excepto en lo que respecta al agua estéril para inyectables en el caso de pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico.

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

Instrucciones para la reconstitución de los viales con 150 mg

1. Con una jeringa estéril, inyectar lentamente 7,2 mL de agua esterilizada para inyectables en el vial de HERCEPTIN® liofilizado, dirigiendo el líquido hacia la torta de liofilizado.
2. Mover el vial circularmente, con suavidad, para facilitar la reconstitución. ¡NO DEBE AGITARSE EL VIAL!

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

Dilución de la solución reconstituida

Determinar el volumen de solución requerido

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

Volumen (mL) = $\frac{\text{Peso corporal (kg)} \times \text{dosis (4 mg/kg para la dosis inicial o 2 mg/kg para la de mantenimiento)}}{21 \text{ (mg/mL, concentración de la solución reconstituida)}}$

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

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

Extraer del vial la cantidad apropiada de solución y añadir a una bolsa de infusión que contenga 250 mL de solución salina al 0,9 %. No deben utilizarse soluciones glucosadas (5 %). Inviértase la bolsa

suavemente para mezclar la solución sin que se produzca espuma. Los productos de uso parenteral deben inspeccionarse visualmente antes de su administración para descartar la presencia de partículas o cambios de color. Una vez preparada la infusión, adminístrese inmediatamente.

Incompatibilidades

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

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

No se debe mezclar o diluir HERCEPTIN® con otros medicamentos.

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

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

En 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).

Se seguirán las normas locales para el proceso de eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados, o de los materiales de desecho.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 2018-09-19.