

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Herceptin 150 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene 150 mg de trastuzumab, anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado producido por células de mamífero (Ovario de hámster chino) cultivadas en suspensión y purificadas por cromatografía de afinidad e intercambio iónico incluyendo inactivación viral específica y procedimientos de eliminación.

La solución reconstituida de Herceptin contiene 21 mg/ml de trastuzumab.

Excipiente con efecto conocido

Cada vial de 150 mg contiene 0,6 mg de polisorbato 20

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Polvo liofilizado de color blanco a amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 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 este 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 precoz

Herceptin está indicado para el tratamiento de cáncer de mama precoz (CMP) en pacientes adultos con HER2 positivo:

- después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si procede) (ver sección 5.1)
- 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 sección 4.4 y 5.1).

Herceptin debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer de mama metastásico o cáncer de mama precoz, cuyos tumores sobreexpresen HER2 o tengan amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado (Ver secciones 4.4 y 5.1).

Cáncer gástrico metastásico

Herceptin en combinación con capecitabina o 5-fluoracilo y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o unión gastroesofágica metastásico, HER2-positivo, que no hayan recibido un tratamiento previo para metástasis.

Herceptin debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer gástrico metastásico (CGM), cuyos tumores sobreexpresen HER2, definida por IHQ2+ y confirmada por un resultado SISH o FISH o por un resultado IHQ3+. Se deben emplear métodos de valoración exactos y validados (ver secciones 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Es obligatorio realizar el test para estudiar el HER2 antes de iniciar la terapia (ver secciones 4.4 y 5.1). El tratamiento con Herceptin únicamente debe iniciarse por un especialista con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica (ver sección 4.4), 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 intravenoso no está prevista para la administración subcutánea y se debe administrar solamente mediante perfusión intravenosa.

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 sección 4.8).

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. trastuzumab emtansina o trastuzumab deruxtecan).

Posología

Cáncer de mama metastásico

Pauta cada 3 semanas

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

Pauta semanal

La dosis de inicio recomendada de Herceptin es de 4 mg/kg de peso. La dosis semanal de mantenimiento recomendada de Herceptin es de 2 mg /kg de peso, comenzando una semana después de la dosis de inicio.

Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel

En los estudios pivotales (H0648 g, M77001), el paclitaxel o el docetaxel fueron administrados el día siguiente tras la dosis de inicio de Herceptin (para información acerca de las dosis, ver la ficha técnica de paclitaxel o docetaxel) e inmediatamente tras las dosis siguientes de Herceptin si la dosis precedente de Herceptin fue bien tolerada.

Administración en combinación con un inhibidor de la aromatasa

En el estudio pivotal (BO16216) se administró Herceptin junto con anastrozol desde el día 1. No hubo restricciones acerca de cómo administrar en el tiempo Herceptin y anastrozol (para información acerca de la dosis, ver la ficha técnica de anastrozol o de otros inhibidores de la aromatasa).

Cáncer de mama precoz

Pauta semanal y cada 3 semanas:

En la pauta cada tres semanas la dosis de inicio recomendada de Herceptin es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada de Herceptin es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

En la pauta semanal se debe administrar una dosis inicial de 4 mg/kg seguida de 2 mg/kg cada semana, de forma concomitante con paclitaxel tras quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida.

Ver sección 5.1 para tratamiento de combinación con quimioterapia.

Cáncer gástrico metastásico

Pauta cada 3 semanas:

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

Cáncer de mama y cáncer gástrico

Duración del tratamiento

Los pacientes con CMM o CGM 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 sección 5.1).

Reducción de dosis

Durante los ensayos clínicos no se efectuó ninguna reducción de dosis de Herceptin. Los pacientes pueden continuar la terapia durante los períodos reversibles de mielosupresión inducida por quimioterápicos, pero deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles complicaciones debidas a la neutropenia durante estos períodos. 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 ha administrado alguna de las dosis de Herceptin y ha transcurrido una semana o menos, debe administrársele tan pronto como sea posible la dosis habitual de mantenimiento (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 6 mg/kg). No hay que esperar al siguiente ciclo. Las dosis de mantenimiento posteriores se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con la pauta semanal o con la pauta cada tres semanas, respectivamente.

Si al paciente no se le ha administrado alguna de las dosis de Herceptin y ha transcurrido más de una semana, debe volver a administrársele la dosis inicial durante aproximadamente 90 minutos (régimen semanal: 4 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 8 mg/kg) tan pronto como sea posible. Las dosis de mantenimiento posteriores de Herceptin (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 6 mg/kg respectivamente) se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con la pauta semanal o con la pauta cada tres semanas, respectivamente.

Poblaciones especiales

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en pacientes de 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.

Forma de administración

La dosis de inicio de Herceptin se debe administrar como perfusión intravenosa durante 90 minutos. No administrar como pulso o bolo intravenoso. La perfusión intravenosa de Herceptin debe ser administrada por un profesional sanitario entrenado en el manejo de anafilaxis y con un dispositivo de emergencia disponible. Se debe observar a los pacientes durante al menos seis horas desde el comienzo de la primera perfusión y durante dos horas desde el comienzo de las siguientes perfusiones, para detectar síntomas tales como fiebre y escalofríos u otros síntomas relacionados con la perfusión (ver secciones 4.4 y 4.8). La interrupción o la disminución del ritmo de la perfusión pueden ayudar a controlar estos síntomas. Puede reanudarse la perfusión cuando los síntomas disminuyan.

Si la dosis de inicio es bien tolerada, las dosis siguientes pueden administrarse en perfusión de 30 minutos.

Para consultar las instrucciones de reconstitución de la formulación de Herceptin intravenoso antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al trastuzumab, a las proteínas murinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Disnea grave en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 sección 5.1).

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 (doxorubicina o epirubicina). Estos pueden ser de moderados a graves y se han asociado a muerte (ver sección 4.8). 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 (AC), 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 cardíacas, 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 sección 5.2). Tras la supresión de Herceptin, los pacientes que reciban antraciclinas pueden posiblemente tener un mayor riesgo de padecer disfunción cardíaca. Si fuera posible, el especialista 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 especialista 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 cardíaca. Si el porcentaje de FEVI desciende ≥ 10 puntos respecto al valor inicial Y la FEVI 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 se ha desarrollado una ICC sintomática, se debe considerar seriamente suspender el tratamiento con Herceptin, a menos que los beneficios para un paciente concreto sean considerados mayores que los riesgos.

Si se desarrolla insuficiencia cardíaca sintomática durante la terapia con Herceptin, debe tratarse con los medicamentos habituales para la ICC. En la mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC o disfunción cardíaca asintomática en los 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 betablockante. 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 si se administra Herceptin y antraciclinas simultáneamente.

Cáncer de mama precoz

En los pacientes con CMP, 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. En los pacientes que reciben quimioterapia con antraciclina se recomienda más seguimiento, y debe hacerse cada año hasta 5 años, desde la última administración, 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 cardíaca que requiera tratamiento con medicamentos, valvulopatía cardíaca 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 precoz y, por lo tanto, el tratamiento no se puede recomendar en estos pacientes.

Tratamiento adyuvante

No se debe administrar Herceptin y antraciclinas simultáneamente en combinación 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 tras la quimioterapia con antraciclina en comparación con la administración de un régimen sin antraciclinas de docetaxel y carboplatino. Este aumento en la incidencia de acontecimientos cardíacos fue más marcado cuando Herceptin 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 tres estudios 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 (antraciclina y ciclofosfamida seguido de taxano y taxanos, carboplatino y Herceptin).

Los factores de riesgo para los acontecimientos cardíacos 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 cardíacas se asoció con una mayor dosis acumulada de antraciclinas administrada antes del comienzo con Herceptin y un índice de masa corporal (IMC) $>25 \text{ kg/m}^2$.

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con CMP elegibles para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, Herceptin debe ser administrado simultáneamente con antraciclinas solo en pacientes no tratados previamente con quimioterapia y solo con regímenes de antraciclinas a dosis bajas es decir, dosis máximas acumulativas de doxorubicina 180 mg/m^2 o epirubicina 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 doxorubicina (dosis acumulativa de 180 mg/m^2).

La incidencia de disfunción cardiaca sintomática fue 1,7 % en el brazo de Herceptin.

El ensayo pivotal BO22227 fue diseñado para demostrar no inferioridad del tratamiento con la formulación subcutánea de Herceptin frente al tratamiento con la formulación intravenosa de Herceptin basado en las variables co-primarias de farmacocinética y de eficacia (C_{\min} de trastuzumab en el Ciclo 8 pre-dosis, y tasa de RpC en la cirugía definitiva, respectivamente) (Ver sección 5.1 de la ficha técnica de la formulación subcutánea de Herceptin). En el ensayo pivotal BO22227, Herceptin fue administrado simultáneamente con un tratamiento de quimioterapia neoadyuvante que contenía cuatro ciclos de epirubicina (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.

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

Reacciones asociadas a la perfusión e hipersensibilidad

Se han notificado reacciones graves asociadas a la perfusión con Herceptin las cuales incluyeron disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, disminución de la saturación de oxígeno, anafilaxia, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema (ver sección 4.8). Se puede utilizar medicación previa para reducir el riesgo de aparición de estos acontecimientos. La mayoría de estas reacciones ocurren durante o dentro de las 2,5 horas siguientes al comienzo de la primera perfusión. Si aparece una reacción a la perfusión, se debe interrumpir o administrarse de forma más lenta y el paciente debe ser monitorizado hasta la resolución de todos los síntomas observados (ver sección 4.2). Estos síntomas pueden ser tratados con un analgésico/antipirético como meperidina o paracetamol, o un antihistamínico como difenhidramina. La mayoría de los pacientes presentaron resolución de los síntomas y posteriormente recibieron perfusiones adicionales de Herceptin. Las reacciones graves se trataron satisfactoriamente con terapia de apoyo tal como oxígeno, beta-agonistas y corticoides. En raras ocasiones, estas reacciones se asocian 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 reacción fatal a la perfusión. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Herceptin (ver sección 4.3).

También se ha notificado una mejora inicial seguida de un deterioro clínico y reacciones tardías con un rápido deterioro clínico. Se han producido fallecimientos en horas y hasta una semana después de la perfusión. En muy raras ocasiones, los pacientes han experimentado la aparición de síntomas relacionados con la perfusión y síntomas pulmonares más de seis horas después del inicio de la perfusión de Herceptin. Los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de un inicio tardío y deben ser instruidos para contactar con su médico si aparecen estos síntomas.

Reacciones pulmonares

Durante el periodo de poscomercialización, se han comunicado reacciones pulmonares graves con el uso de Herceptin (ver sección 4.8). Estas reacciones han sido mortales en algunas ocasiones. Adicionalmente, se han observado 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 anti-neoplásicas asociadas conocidas, tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Estas reacciones pueden darse como parte de una reacción relacionada con la perfusión o aparecer tardíamente. 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 sección 4.3). Debe prestarse especial atención a las neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos.

Excipiente con efecto conocido

Herceptin contiene 0,6 mg de polisorbato 20 en cada vial de 150 mg, equivalente a 0,083 mg/ml (después de la reconstitución con 7,2 ml de agua estéril para preparación inyectable). Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos 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 doxorubicina (y sus principales metabolitos 6- α hidroxil-paclitaxel, OH-P, y doxorubicinol, DOL) no se alteraban por la presencia de trastuzumab (dosis de inicio de 8 mg/kg o 4 mg/kg IV seguidos de 6 mg/kg cada 3 semanas o 2 mg/kg IV cada semana, respectivamente).

Sin embargo, trastuzumab podría aumentar la exposición total de un metabolito de la doxorubicina, (7-deoxi-13 dihidro-doxorubicinona, 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 IV y 2 mg/kg IV cada semana) y docetaxel (60 mg/m² IV) 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 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 IV y 2 mg/kg IV cada semana) y las concentraciones séricas observadas en mujeres japonesas con CMM HER2-positivo (ensayo JP16003), no se encontró evidencia de un efecto farmacocinético de la administración concomitante de docetaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

La comparación de los resultados farmacocinéticos 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 doxorubicina 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 doxorubicina 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.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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 sección 5.2).

Embarazo

Se han llevado a cabo estudios de reproducción en macacos cangrejeros (*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 poscomercialización 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 120 al día 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 IgG humana se secreta en la leche humana, y el potencial de daño para el niño es desconocido, se debe evitar la lactancia durante la terapia y hasta los 7 meses tras finalizar dicha terapia.

Fertilidad

No hay datos disponibles de la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Herceptin sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña (ver sección 4.8). Durante el tratamiento con Herceptin pueden ocurrir mareos o somnolencia (ver sección 4.8). Los pacientes que presenten síntomas relacionados con la perfusión (ver sección 4.4.) deben ser avisados para que no conduzcan o manejen maquinaria hasta que los síntomas remitan.

4.8 Reacciones adversas

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 perfusión, hematotoxicidad (en particular neutropenia), infecciones y reacciones adversas pulmonares.

Tabla de reacciones adversas

En esta sección, se definen las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$) y muy raras ($<1/10.000$). Se ha añadido una categoría adicional, “frecuencia no conocida”, cuando la frecuencia no se puede estimar con los datos disponibles. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

En la Tabla 1 siguiente 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 poscomercialización.

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 = 8.386) y en la poscomercialización

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	[†] Tremblor	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

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
	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 cardíacos	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 cardíaco	Muy frecuentes
	Disminución de la fracción de eyección*	Muy frecuentes
	⁺ Fallo cardíaco (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 respiratorio agudo	Frecuencia no conocida
	⁺ Broncoespasmo	Frecuencia no conocida
	⁺ Hipoxia	Frecuencia no conocida

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
	+Descenso en la saturación de oxígeno	Frecuencia no conocida
	Edema laríngeo	Frecuencia no conocida
	Ortopnea	Frecuencia no conocida
	Edema pulmonar	Frecuencia no conocida
	Enfermedad pulmonar intersticial	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes
	Vómitos	Muy frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes
	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 con 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

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
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 mama	Inflamación de la mama /mastitis	Frecuentes
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 comunicados asociados a un desenlace de muerte.

[‡]Indica reacciones adversas que han sido comunicados mayoritariamente asociados con reacciones relacionadas con la perfusión. 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

Insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA Clase II-IV), es una reacción adversa frecuente asociada al uso de Herceptin y se ha asociado a fallecimientos (ver la sección 4.4). 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 sección 4.4).

En 3 ensayos clínicos pivotales de Herceptin adyuvante administrado en combinación con quimioterapia, la incidencia de alteración cardíaca grado 3/4 (concretamente Insuficiencia Cardiaca 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 sección 4.4).

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 $\geq 50\%$ 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 intravenoso, 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 a la perfusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad

Cuando hay metástasis se estima que aproximadamente el 40% de los pacientes tratados con Herceptin presentarán alguna reacción relacionada con la perfusión. Sin embargo, la mayoría de estas reacciones son de intensidad leve a moderada (sistema de graduación NCI-CTC) y tienden a ocurrir al inicio del tratamiento, es decir en la primera, segunda o tercera perfusión, reduciéndose su frecuencia en las perfusiones posteriores. Estas reacciones incluyen escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, dificultad respiratoria, rash, náuseas, vómitos y cefalea (ver sección 4.4). La tasa de reacciones relacionadas a la perfusión 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. Las reacciones anafilácticas graves que requieren intervención inmediata adicional, pueden ocurrir durante la primera o segunda perfusión de Herceptin (ver sección 4.4) y han sido asociadas con un desenlace de muerte.

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 hipoprotróμbinemia. 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 sección 4.4).

Los detalles de medidas para minimizar el riesgo de acuerdo con el Plan de Gestión de Riesgos EU se presentan en (la sección 4.4) Advertencias y Precauciones especiales de empleo.

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 desarrollaron anticuerpos frente a trastuzumab. Se detectaron anticuerpos anti-trastuzumab neutralizantes en muestras posteriores a las iniciales en 2 de 30 pacientes en el brazo de Herceptin intravenoso.

No se conoce la relevancia clínica de estos anticuerpos. La presencia de anticuerpos anti-trastuzumab no tuvo impacto en la farmacocinética, la 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.

No hay datos disponibles de inmunogenicidad para Herceptin en cáncer gástrico.

Cambio de tratamiento entre las formulaciones de Herceptin intravenoso y Herceptin subcutáneo y viceversa

En el ensayo 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 (IV [ciclos 1-4] → SC [ciclos 5-8], o SC [ciclos 1-4] → IV [ciclos 5-8]). Había pacientes tanto sin tratamiento previo con Herceptin IV (20,3%) como pre-expuestos a Herceptin IV (79,7%). Para la secuencia IV → SC (formulación SC en vial y formulación SC 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 SC → IV (formulación SC en vial y formulación SC 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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No hay experiencia de sobredosis en ensayos clínicos con humanos. En los ensayos clínicos no se han administrado dosis superiores a 10 mg/kg de Herceptin solo. En un ensayo clínico en pacientes con cáncer gástrico metastásico, se ha estudiado una dosis de mantenimiento de 10 mg/kg cada tres semanas tras una dosis de carga de 8mg/kg. Hasta este límite, las dosis fueron bien toleradas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos, anticuerpo monoclonal, código ATC: L01FD01

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. Estudios de las tasas de positividad de HER2 en cáncer gástrico (CG) cuando se utiliza tinción inmunohistoquímica (IHQ) e hibridación in situ con fluorescencia (FISH) o hibridación in situ por colorimetría (CISH) han mostrado que existe una gran variación en la tasa de positividad de HER2, que oscila entre un 6,8% y un 34,0% para IHQ y entre un 7,1% y un 42,6% para FISH. 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.

Mecanismo de acción

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 dependiente de anticuerpos mediada por células (ADCC). Se ha demostrado *in vitro*, que la ADCC 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 (ver sección 4.4). La sobreexpresión de HER2 puede ser detectada empleando una evaluación basada en técnicas inmunohistoquímicas (IHC) de bloques tumorales fijados. 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 en cáncer de mama

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 Her 2 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 (0, lo que es lo mismo, 2+) y fuerte (3+).

Diagnóstico de la sobreexpresión de HER2 o de la amplificación del gen HER2 en cáncer gástrico
Sólo se deberá usar un método exacto y validado para determinar la sobreexpresión de HER2 o la amplificación del gen HER2. Se recomienda el test IHQ como primera opción y en el caso que también se requiera conocer el status de la amplificación del gen HER2, se debe usar cualquier técnica, hibridación *in situ* con plata (SISH) o FISH. Sin embargo, para poder evaluar en paralelo la histología y la morfología del tumor se recomienda utilizar la técnica SISH. Para asegurar los procedimientos de validación del test y la obtención de resultados exactos y reproducibles, el test debe realizarse en un laboratorio con personal entrenado para ello. Para instrucciones más completas sobre la realización de los ensayos y la interpretación de los resultados, consulte la información incluida en los ensayos para determinar HER2.

En el ensayo ToGA (BO18255), los pacientes cuyos tumores fueron ICQ3+ o FISH positivos fueron definidos como HER2 positivos y por lo tanto fueron incluidos en el ensayo. Según los resultados de ensayos clínicos, los efectos beneficiosos se limitaron a los pacientes con el nivel más alto de la sobreexpresión de la proteína HER2, definida como una calificación 3 + por IHQ, ó 2+ por IHQ y como un resultado de FISH positivo.

En un estudio comparativo (estudio D008548) se observó un alto grado de concordancia (>95 %) entre las técnicas SISH y FISH, para la detección de la amplificación del gen HER2, en pacientes con cáncer gástrico.

La sobreexpresión de HER2 debe ser detectada empleando una evaluación basada en técnicas inmunohistoquímicas (IHQ) de bloques tumorales fijados y la amplificación del gen HER2 debe ser detectada usando hibridación in situ por fluorescencia usando SISH o FISH de bloques tumorales fijados.

El sistema de valoración recomendado para evaluar los patrones de tinción por IHC es como se muestra en la Tabla 3:

Tabla 3: Sistema de puntuación recomendado para evaluar los patrones de tinción IHC en cáncer gástrico

Puntuación	Muestra quirúrgica – patrón de tinción	Muestra de biopsia– patrón de tinción	Evaluación de la sobreexpresión de HER2
0	No reactividad o reactividad membranosa en < 10 % de las células tumorales	No reactividad o reactividad membranosa en ninguna célula tumoral	Negativo
1+	Reactividad membranosa débil o apenas perceptible en ≥ 10 % de las células tumorales; las células son reactivas solamente en una parte de su membrana	Agregado de células tumorales con una reactividad membranosa débil o apenas perceptible con independencia del porcentaje de células tumorales teñidas	Negativo
2+	Reactividad membranosa completa de débil a moderada, basolateral o lateral en ≥ 10 % de las células tumorales	Agregado de células tumorales con una reactividad membranosa completa de débil a moderada, basolateral o lateral con independencia del porcentaje de células tumorales teñidas	Dudosa
3+	Reactividad membranosa completa intensa, basolateral o lateral en ≥ 10 % de las células tumorales	Agregado de células tumorales con una reactividad membranosa completa intensa, basolateral o lateral con independencia del porcentaje de células tumorales teñidas	Positivo

En general, el resultado se considera positivo por SISH o FISH si la relación del número de copias del gen HER2 por célula tumoral es mayor o igual a 2 veces el número de copias del cromosoma 17.

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 metastásica (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/m² perfundido en 3 horas) con o sin Herceptin. En el estudio pivotal de docetaxel (100 mg/m² 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 ha sido estudiada 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 4:

Tabla 4: 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
Tasa de respuesta (95 %CI)	18 % (13 - 25)	49 % (36 - 61)	17 % (9 - 27)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Duración de la respuesta (Mediana, meses) (95 %CI)	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 %CI)	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 %CI)	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 postmenopáusicas con CMM, que sobreexpresan HER 2 y con receptor hormonal positivo (es decir, para el receptor de estrógenos (ER) y/o el receptor de progesterona (PR)). 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 en monoterapia (no comparativos) y en combinación se resumen en la Tabla 5:

Tabla 5: Resultados de eficacia de los ensayos no comparativos de tratamiento de monoterapia y de combinación

Parámetros	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 %CI)	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 %CI)	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 %CI)	ne	Ne	ne	47,3 (32-ne)

TPP= 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 precoz (tratamiento adyuvante)

El cáncer de mama precoz se define como carcinoma invasivo, primario, no metastásico de mama. Para el tratamiento adyuvante, Herceptin se ha investigado en 4 grandes estudios multicéntricos, aleatorizados:

- El ensayo BO16348 fue diseñado para comparar un año y dos años de tratamiento de Herceptin cada tres semanas versus observación, en pacientes con CMP con 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 estudios NSABP 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 estudio NCCTG N9831 también se investigó la adición secuencial de Herceptin a quimioterapia AC→P en pacientes con CMP HER2 positivo después de cirugía.
- El estudio 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 CMP HER2 positivo después de cirugía.

En el estudio HERA (cáncer de mama precoz) 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 estudios NSABP-B31 y NCCTG N9831, el CMP 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 ganglio 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 CMP se limitó a pacientes con ganglio linfático positivo o a pacientes con ganglio negativo de alto riesgo (se define como 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 6:

Tabla 6: Resultados de eficacia del ensayo BO16348

Parámetro	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 libre de enfermedad				
- Nº pacientes con evento	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- Nº pacientes sin evento	1.474 (87,1 %)	1.566 (92,5 %)	1.127 (66,4 %)	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	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- Nº pacientes sin evento	1.485 (87,7 %)	1.580 (93,3 %)	1.191 (70,2 %)	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	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- Nº pacientes sin evento	1.508 (89,1 %)	1.594 (94,6 %)	1.209 (71,2 %)	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	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- Nº pacientes sin evento	1.653 (97,6 %)	1.662 (98,2 %)	1.347 (79,4 %)	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 preestipulado 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 estudios NSAPB B-31 y NCCTG N9831 Herceptin fue administrado en combinación con paclitaxel, después de quimioterapia AC.

Doxorubicina y ciclofosfamida fueron administrarlos concomitantemente 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 tres semanas durante 4 ciclos

Paclitaxel en combinación con Herceptin, se administró de la siguiente manera:

- paclitaxel intravenoso - 80 mg/m^2 como perfusión intravenosa continua, administrada cada semana durante 12 semanas
- o
- paclitaxel intravenoso - 175 mg/m^2 como perfusión intravenosa continua, administrada cada tres 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 7. 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 7: 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*

Parámetros	AC→P (n=1.679)	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 % (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 estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831 se resumen en la Tabla 8 de abajo:

Tabla 8 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 de AC→PH, con un beneficio absoluto del 11,8% comparado con el grupo AC→P.

En el estudio 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/m² como perfusión intravenosa 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/m² como perfusión intravenosa 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 perfusión intravenosa 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 9 y 10. La mediana de duración del seguimiento fue 2,9 años en el grupo de AC→D y 3,0 años mediana de duración en cada uno de los grupos AC→DH y DCarbH.

Tabla 9: Esquema de los Análisis de Eficacia de BCIRG 006 AC→D frente a AC→DH

Parámetros	AC→D (N=1.073)	AC→DH (N=1.074)	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 (Evento 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; CI = intervalo de confianza

Tabla 10: Esquema de los Análisis de Eficacia de BCIRG 006 AC→D frente DCarbH

Parámetros	AC→D (N=1.073)	DCarbH (N=1.074)	Hazard Ratio frente AC→D (95 % IC) ^a
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; CI = intervalo de confianza

En el estudio 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 % (86,7 % frente 80,9 %) en el grupo AC→DH (Herceptin) y de 4,6% (85,5 % frente 80,9 %) en el grupo de DCarbH (Herceptin) comparado con AC→D.

En el estudio BCIRG 006, 213/1075 pacientes en el grupo DCarbH (TCH), 221/1.074 pacientes en el grupo AC→DH (AC→TH) y 217/1073 en el grupo AC→D (AC→T) tuvieron un status en la escala de Karnofsky de ≤ 90 (bien 80 o 90). No se observó beneficio en la SLE en el subgrupo de pacientes (Hazard ratio= 1,16, IC 95% [0,73-1,83] para DCarbH (TCH) frente AC→D (AC→T); Hazard ratio 0,97, IC 95% [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 11:

Tabla 11: 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 (IC 95%) 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 efectos sintomáticos cardiacos Seguimiento a largo plazo **Hazard ratios (IC 95%)			
	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 precoz (tratamiento neoadyuvante-adyuvante)

Hasta el momento, no hay resultados disponibles que comparan la eficacia de Herceptin administrado con quimioterapia en el tratamiento adyuvante con la eficacia obtenida en el tratamiento neoadyuvante/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 estudio 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 estudio 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/m² y paclitaxel 150 mg/m², administrado cada 3-semanas durante 3 ciclos,

seguido de:

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

seguido de:

- CMF el 1^{er} 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 12. La duración mediana del seguimiento el grupo de Herceptin fue 3,8 años.

Tabla 12: 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* (IC 95%)	40 % (31,0, 49,6)	20,7 % (13,7, 29,2)	P=0,0014
Supervivencia global			Hazard Ratio (95 % IC)
Nº Pacientes con eventos	22	33	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 tasa de supervivencia libre de eventos a los tres años (65% frente 52%).

Cáncer gástrico metastásico

Herceptin se ha estudiado en el ensayo ToGA (BO18255) de Fase III, aleatorizado, abierto, en combinación con quimioterapia frente a quimioterapia sola.

La quimioterapia se administró de la siguiente manera:

- capecitabina – 1000 mg/m² diarios, por vía oral dos veces al día durante 14 días, cada 3 semanas durante 6 ciclos (desde la noche del día 1 a la mañana del día 15 de cada ciclo)
- o
 - 5 fluoracilo intravenoso – 800 mg/m²/día, en perfusión intravenosa continua durante 5 días, cada 3 semanas durante 6 ciclos (del día 1 al 5 día de cada ciclo)

Cualquiera de los tratamientos anteriores se administró junto con:

- cisplatino – 80 mg/m² cada 3 semanas durante 6 ciclos el primer día de cada ciclo.

Los resultados de eficacia del ensayo BO18255, se resumen en la Tabla 13:

Tabla 13: Resultados de eficacia del BO18225

Parámetros	FP N = 290	FP +H N = 294	HR (95 % IC)	Valor de p
Mediana de Supervivencia Global (meses)	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Mediana de Supervivencia Libre de Progresión, (meses)	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Mediana del Tiempo hasta progresión de la enfermedad (meses)	5,6	7,1	0,70 (0,58-0,85)	0,0003
Tasa de Respuesta Global (%)	34,5 %	47,3 %	1,70 ^a (1,22, 2,38)	0,0017
Mediana de Duración de Respuesta (meses)	4,8	6,9	0,54 (0,40-0,73)	<0,0001

FP+H: Fluoropirimidina/cisplatino + Herceptin

FP: Fluoropirimidina/cisplatino

a: Odds ratio

Los pacientes que fueron reclutados en el ensayo, que no habían sido tratados previamente para el adenocarcinoma de estómago o unión gastroesofágica HER2 positivo, localmente avanzado o recurrente y/o metastásico e inoperable, no eran susceptibles de tratamiento curativo. La variable principal de eficacia fue supervivencia global, definida como, el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de fallecimiento, por cualquier causa. En el momento del análisis, un total de 349 pacientes aleatorizados habían fallecido: 182 pacientes (62,8 %) en el grupo control y 167 pacientes (56,8 %) en el grupo de tratamiento. La mayoría de los fallecimientos fueron debidos a eventos relacionados con el cáncer subyacente.

Posteriores análisis por subgrupos, indican que el efecto positivo del tratamiento está limitado a aquellos tumores diana con mayores niveles de proteína HER2 (IHQ 2+/FIS+ o IHQ 3+). La mediana de supervivencia global para el grupo con alta expresión de HER2 fue de 11,8 meses frente a 16 meses, HR 0,65 (95 % IC 0,51-0,83) y la mediana de Supervivencia Libre de Progresión fue 5,5 meses frente a 7,6 meses, HR 0,64 (95 % IC 0,51-0,79) para FP frente a FP+H, respectivamente. Para la supervivencia global, el HR fue de 0,75 (95% IC 0,51-1,11) en el grupo de IHQ2+/FISH+ y de 0,58 (95% IC 0,41-0,81) en el grupo de IHQ3+/FISH+.

En un análisis exploratorio por subgrupos llevado a cabo en el ensayo ToGA (BO18255) no se observó un beneficio aparente en la supervivencia global, con la adición de Herceptin en pacientes con ECOG PS 2 en el estado basal [HR 0,96 (IC 95% 0,51-1,79)], no medible [HR 1,78 (IC 95% 0,87-3,66)] y con enfermedad localmente avanzada [HR 1,20 (IC 95% 0,29-4,97)].

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Herceptin en todos los grupos de la población pediátrica para cáncer de mama y cáncer gástrico (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de trastuzumab se evaluó en un análisis de un modelo farmacocinético poblacional utilizando un conjunto de datos de 1.582 sujetos, incluyendo pacientes con CMM, CMP, CGA HER2 positivo u otros tipos de tumor y voluntarios sanos, en 18 ensayos clínicos Fase I, II y III donde recibieron Herceptin IV. Un modelo bicompartimental con eliminación lineal paralela y no lineal desde el compartimento central describió el perfil de trastuzumab concentración-tiempo. Debido a la eliminación no lineal, el aclaramiento total aumentó con la disminución de la concentración. Por lo tanto, no se puede deducir un valor constante de la semivida de trastuzumab. El $t_{1/2}$ disminuye con la disminución de las concentraciones dentro de un intervalo de dosis (ver Tabla 16). Pacientes con CMM y CMP tuvieron parámetros farmacocinéticos (ej. aclaramiento (Cl), volumen del compartimento central (V_c)) y valores de exposición en el estado estacionario (C_{min} , C_{max} and AUC) similares a los obtenidos en la población predictora. El aclaramiento lineal fue de 0,136 l/día para CMM, 0,112 l/día para CMP y 0,176 l/día para CGA. Los valores de los parámetros de eliminación no lineal fueron 8,81 mg/día para la tasa de eliminación máxima (V_{max}) y 8,92 µg/ml para la constante de Michaelis-Menten (K_m) para los pacientes con CMM, CMP y CGA. El volumen del compartimento central fue de 2,62 l para los pacientes con CMM y CMP y de 3,63 l para pacientes con CGA. En el modelo farmacocinético poblacional final, además del tipo de tumor primario, el peso corporal y la aspartato aminotransferasa y albúmina séricas fueron identificadas como covariables estadísticamente significativas que afectaban la exposición a trastuzumab. Sin embargo, la magnitud del efecto de estas covariables en la exposición a trastuzumab indica que no es probable que estas covariables tengan un efecto clínicamente significativo en las concentraciones de trastuzumab.

Los valores de exposición PK de la población predictora (mediana con percentiles 5º-95º) y los valores de los parámetros PK a concentraciones clínicamente relevantes (C_{max} y C_{min}) para los pacientes con CMM, CMP y CGA tratados con los regímenes posológicos semanal y cada 3 semanas autorizados se muestran a continuación en la Tabla 14 (Ciclo 1), Tabla 15 (estado estacionario) y Tabla 16 (parámetros PK).

Tabla 14 Valores de exposición PK del Ciclo 1 de la población predictora (mediana con percentiles 5º-95º) para regímenes posológicos de Herceptin IV en pacientes con CMM, CMP y CGA

Régimen	Tipo de tumor primario	N	C_{min} (µg/ml)	C_{max} (µg/ml)	$AUC_{0-21 \text{ días}}$ (µg.día/ml)
8mg/kg + 6mg/kg q3w	CMM	805	28,7 (2,9 – 46,3)	182 (134 - 280)	1376 (728 - 1998)
	CMP	390	30,9 (18,7 – 45,5)	176 (127 - 227)	1390 (1039 - 1895)
	CGA	274	23,1 (6,1 – 50,3)	132 (84,2 – 225)	1109 (588 – 1938)
4mg/kg + 2mg/kg qw	CMM	805	37,4 (8,7 - 58,9)	76,5 (49,4 - 114)	1073 (597 – 1584)
	CMP	390	38,9 (25,3 – 58,8)	76,0 (54,7 - 104)	1074 (783 - 1502)

Tabla 15 Valores de exposición PK en el estado estacionario de la población predictora (con percentiles 5º-95º) para regímenes posológicos de Herceptin IV en pacientes con CMM, CMP y CGA

Régimen	Tipo de tumor primario	N	$C_{min,ee}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$C_{max,ee}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$AUC_{ee, 0-21 \text{ días}}$ ($\mu\text{g}.\text{día}/\text{ml}$)	Tiempo para el estado estacionario (semana)** *
8mg/kg + 6mg/kg q3w	CMM	805	44,2 (1,8 – 85,4)	179 (123 - 266)	1736 (618 - 2756)	12
	CMP	390	53,8 (28,7 – 85,8)	184 (134 - 247)	1927 (1332 -2771)	15
	CGA	274	32,9 (6,1 – 88,9)	131 (72,5 -251)	1338 (557 - 2875)	9
4mg/kg + 2mg/kg qw	CMM	805	63,1 (11,7 - 107)	107 (54,2 - 164)	1710 (581 - 2715)	12
	CMP	390	72,6 (46 - 109)	115 (82,6 - 160)	1893 (1309 -2734)	14

* $C_{min,ee} - C_{min}$ en el estado estacionario

** $C_{max,ee} = C_{max}$ en el estado estacionario

*** tiempo hasta el 90% del estado estacionario

Tabla 16 Valores de los parámetros PK en el estado estacionario de la población predictora para regímenes posológicos de Herceptin IV en pacientes con CMM, CMP y CGA

Régimen	Tipo de tumor primario	N	Rango de Cl total desde $C_{max,ee}$ hasta $C_{min,ee}$ ($\text{l}/\text{día}$)	Rango de $t_{1/2}$ desde $C_{max,ee}$ hasta $C_{min,ee}$ (día)
8mg/kg + 6mg/kg q3w	CMM	805	0,183 – 0,302	15,1 – 23,3
	CMP	390	0,158 – 0,253	17,5 – 26,6
	CGA	274	0,189 – 0,337	12,6 – 20,6
4mg/kg + 2mg/kg qw	CMM	805	0,213 – 0,259	17,2 – 20,4
	CMP	390	0,184 – 0,221	19,7 – 23,2

Lavado de trastuzumab

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

HER2 ECD circulante (Shed) El análisis exploratorio de las covariables con información en sólo un subconjunto de pacientes indicó que los pacientes con mayor nivel de HER2-ECD circulante tuvieron un aclaramiento no lineal más rápido (menor K_m) ($P < 0,001$). Había una correlación entre el antígeno circulante y los niveles de SGOT/AST; parte del impacto del antígeno circulante en el aclaramiento se puede explicar por los niveles de SGOT/AST.

Se observó que los niveles basales de HER2 -ECD (shed) en pacientes con CGM eran comparables a los de los pacientes de CMM y CMP y no se observó ningún efecto aparente sobre el aclaramiento de trastuzumab.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No existió evidencia de toxicidad aguda o asociada a 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Histidina hidrocloruro monohidrato

Histidina

α,α-trehalosa dihidrato

Polisorbato 20 (E432)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse o diluirse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

No diluir con soluciones de glucosa ya que causa agregación de la proteína.

6.3 Periodo de validez

Vial cerrado

4 años.

Reconstitución y dilución aséptica:

Tras la reconstitución aséptica con agua estéril para preparación inyectable, se ha demostrado la estabilidad física y química de la solución reconstituida durante 48 horas a 2 °C - 8 °C.

Tras la dilución aséptica en bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno que contengan solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico, se ha demostrado la estabilidad física y química de Herceptin durante un periodo de hasta 30 días a 2 °C – 8 °C y 24 horas a temperatura que no excede de 30 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituida y la solución para perfusión de Herceptin deben ser utilizadas inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo de conservación hasta el uso y las condiciones de dicha conservación antes de su utilización serán responsabilidad del usuario y, en general, no deben ser superiores a 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la reconstitución y la dilución tengan lugar bajo condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar la solución reconstituida.

Para las condiciones de conservación tras la apertura del medicamento, ver secciones 6.3 y 6.6.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de Herceptin:

Un vial de 15 ml de vidrio transparente de tipo I con tapón de goma butílica laminada con una película de fluoro-resina contiene 150 mg de trastuzumab.

Cada envase contiene un vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Herceptin IV se proporciona en viales estériles, sin conservantes, no pirogénicos y de un solo uso.

Se deben emplear métodos asépticos adecuados para los procedimientos de reconstitución y dilución. Se debe tener cuidado para asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas. Como el medicamento no contiene conservantes antimicrobianos ni agentes bacteriostáticos, se debe utilizar una técnica aséptica.

Almacenamiento, manejo y preparación aséptica:

Se debe asegurar el manejo aséptico cuando se prepare la perfusión. La preparación debe ser:

- desarrollada bajo condiciones asépticas por personal cualificado de acuerdo a buenas prácticas, especialmente respecto a la preparación aséptica de productos parenterales.
- preparada en campana de flujo laminar o cabina de seguridad biológica empleando precauciones habituales para el manejo seguro de agentes intravenosos.
- seguida de un almacenamiento adecuado de la solución preparada para perfusión intravenosa para asegurar el mantenimiento de condiciones asépticas.

Cada vial de Herceptin se reconstituye con 7,2 ml de agua estéril para preparación inyectable (no suministrada). Se debe evitar el empleo de otros disolventes para reconstitución.

Esto produce una solución de 7,4 ml para dosis única que contiene 21 mg/ml de trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,0. Una sobrecarga de volumen del 4 % permite que la dosis de 150 mg reflejada en la etiqueta pueda ser extraída de cada vial.

Se debe manejar cuidadosamente el Herceptin durante la reconstitución. Si se produce espuma excesiva durante la reconstitución o se agita la solución reconstituida puede causar problemas con la cantidad de Herceptin que se pueda extraer del vial.

La solución reconstituida no se debe congelar.

Instrucciones para la reconstitución aséptica:

- 1) Con una jeringa estéril, inyecte lentamente 7,2 ml de agua estéril para preparación inyectable en el vial que contiene el Herceptin liofilizado, dirigiendo el flujo hacia el liofilizado.
- 2) Mueva el vial en círculos con suavidad para ayudar la reconstitución. ¡NO LO AGITE!

La formación de una ligera espuma tras la reconstitución es usual. Deje el vial en reposo durante aproximadamente 5 minutos. El Herceptin reconstituido es una solución transparente de incolora a amarillo pálido y debe estar esencialmente exenta de partículas visibles.

Instrucciones para la dilución aséptica de la solución reconstituida

Se determinará el volumen de solución requerida:

- en base a la dosis inicial de 4 mg de trastuzumab/kg de peso o dosis semanales subsiguientes de 2 mg de trastuzumab/kg de peso:

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

- en base a la dosis inicial de 8 mg de trastuzumab/kg de peso o dosis cada 3 semanas de 6 mg de trastuzumab/kg de peso

Volumen (ml) = Peso corporal (kg) x dosis (8 mg/kg dosis inicial ó 6 mg/kg para dosis sucesivas)
21 (mg/ml, concentración de la solución reconstituida)

La cantidad apropiada de solución se deberá extraer del vial usando una aguja y jeringa estéril y añadirse a una bolsa de perfusión que contenga 250 ml de cloruro sódico al 0,9 %. No se debe emplear soluciones de glucosa (ver sección 6.2). La bolsa debe invertirse suavemente para mezclar la solución y evitar la formación de espuma.

Antes de su administración, los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración.

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.

No se han observado incompatibilidades entre Herceptin y bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/145/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 28 de Agosto de 2000

Fecha de la última renovación: 28 de Julio de 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Herceptin 600 mg solución inyectable en vial

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de 5 ml contiene 600 mg de trastuzumab, anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado producido por células de mamífero (ovario de hámster chino) cultivadas en suspensión y purificadas por cromatografía de afinidad e intercambio iónico incluyendo inactivación viral específica y procedimientos de eliminación.

Excipiente con efecto conocido

Cada vial de 5 ml contiene 2,0 mg de polisorbato 20

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución de transparente a opalescente, de incolora a amarillenta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 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 precoz

Herceptin está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama precoz (CMP) HER2 positivo:

- después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si procede) (ver sección 5.1).
- 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 secciones 4.4 y 5.1).

Herceptin debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer de mama metastásico o cáncer de mama precoz, cuyos tumores sobreexpresen HER2 o tengan amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado (ver secciones 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Es obligatorio realizar el test para estudiar el HER2 antes de iniciar la terapia (ver secciones 4.4 y 5.1). El tratamiento con Herceptin únicamente debe iniciarse por un especialista con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica (ver sección 4.4), 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 sección 4.8).

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. trastuzumab emtansina o trastuzumab deruxtecan).

Posología

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 precoz. El tratamiento preoperatorio con quimioterapia consistió en docetaxel (75 mg/m²) seguido de FEC (5FU, epirubicina y ciclofosfamida) a la dosis estándar.

Ver sección 5.1 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 sección 5.1).

Reducción de dosis

No se hicieron reducciones de dosis de Herceptin durante los ensayos clínicos. Los pacientes pueden continuar la terapia durante los períodos reversibles de mielosupresión inducida por quimioterápicos, pero deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles complicaciones debidas a la neutropenia durante estos períodos. 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.

Forma de administración

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 secciones 4.4 y 4.8).

Para consultar las instrucciones de uso y manipulación de la formulación de Herceptin subcutáneo, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al trastuzumab, a las proteínas murinas, hialuronidasa o a alguno de los otros excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Disnea grave en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 sección 5.1).

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 cardíaca 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 (doxorubicina o epirubicina). Estos pueden ser de moderados a graves y se han asociado a muerte (ver sección 4.8).

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 cardíaca. Las evaluaciones cardíacas, 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 sección 5.2). Tras la supresión de Herceptin, los pacientes que reciban antraciclinas pueden posiblemente tener un mayor riesgo de padecer disfunción cardíaca. 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 continua 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 cardíaca. 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 cardíaca 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 precoz

En los pacientes con cáncer de mama precoz 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 precoz 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 cardíacos 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 cardíacas se asoció con una mayor dosis acumulada de antraciclinas administrada antes del comienzo con Herceptin y un Índice de Masa Corporal (IMC) $>25 \text{ kg/m}^2$.

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 doxorubicina 180 mg/m^2 o epirubicina 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 doxorubicina (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 epirubicina (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 ($<59\text{kg}$, 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.

Reacciones relacionadas con la administración

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 RAA fatal. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Herceptin (ver sección 4.3).

Reacciones pulmonares

Se recomienda precaución con la formulación de Herceptin subcutáneo ya que durante el periodo de poscomercialización se han notificado reacciones pulmonares graves con el uso de la formulación intravenosa (ver sección 4.8). Estas reacciones han sido mortales en algunas ocasiones y pueden ocurrir como parte de una reacción relacionada con la perfusión 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 sección 4.3). 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.

4.5 Interacción con otros medicamentos 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 doxorubicina (y sus principales metabolitos 6- α hidroxil-paclitaxel, OH-P, y doxorubicinol, DOL) no se alteraban por la presencia de trastuzumab (dosis de inicio de 8 mg/kg o 4 mg/kg IV seguidos de 6 mg/kg cada 3 semanas o 2 mg/kg IV cada semana, respectivamente).

Sin embargo, trastuzumab podría aumentar la exposición total de un metabolito de la doxorubicina, (7-deoxi-13 dihidro-doxorubicinona, 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 IV y 2 mg/kg IV cada semana) y docetaxel (60 mg/m² IV) 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 IV y 2 mg/kg IV 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 doxorubicina 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 doxorubicina 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.

4.6 Fertilidad, 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 sección 5.2).

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 poscomercialización 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.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Herceptin sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña (ver sección 4.8). Durante el tratamiento con Herceptin pueden ocurrir mareos y somnolencia (ver sección 4.8). Los pacientes que presenten síntomas relacionados con la administración (ver sección 4.4) deben ser avisados para que no conduzcan o manejen maquinaria hasta que los síntomas remitan.

4.8 Reacciones adversas

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 ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), muy raras ($< 1/10\,000$), 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 poscomercialización.

Todos los términos incluidos se basan en los porcentajes más altos observados en los ensayos clínicos pivotales. Además, en la Tabla 1 se 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=8.386) y en la poscomercialización

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
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
	Hipoprotróμbinemia	Frecuencia no conocida
	Trombocitopenia inmune	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes
	⁺ Reacción anafiláctica	Raras
	⁺ Shock anafiláctico	Raras

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
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 Tremblor	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 cardíaco	Muy frecuentes
	Disminución de la fracción de eyección*	Muy frecuentes
	⁺ Fallo cardíaco (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

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
	+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 gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes
	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

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
	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 mama	Inflamación de la mama /mastitis	Frecuentes
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 sección 4.4).

En 3 ensayos clínicos pivotales en CMP de Herceptin intravenoso 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 sección 4.4).

Cuando se administró Herceptin tras terminar la quimioterapia adyuvante, se observó fallo cardíaco NYHA Clase III-IV en un 0,6 % de los 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 $\geq 50\%$ 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 los 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 intravenoso, 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 sección 4.4). 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 sección 4.4).

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 ó 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.

Los detalles de las medidas de minimización de riesgos de acuerdo con el Plan de Gestión de Riesgos de la UE se presentan en la sección 4.4.

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 (IV [ciclos 1-4] → SC [ciclos 5-8], o SC [ciclos 1-4] → IV [ciclos 5-8]). Había pacientes tanto sin tratamiento previo con Herceptin IV (20,3%) como pre-expuestos a Herceptin IV (79,7%). Para la secuencia IV → SC (formulación SC en vial y formulación SC 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 SC→IV (formulación SC en vial y formulación SC 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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se han administrado dosis únicas de hasta 960 mg de la formulación de Herceptin subcutáneo sin notificación de efectos inesperados.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos, anticuerpo monoclonal, código ATC: L01FD01

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.

Mecanismo de acción

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 sección 4.4). 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 (0, lo que es lo mismo, 2+) y fuerte (3+).

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer de mama metastásico

Formulación intravenosa

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 metastásica (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/m² perfundido en 3 horas) con o sin Herceptin. En el estudio pivotal de docetaxel (100 mg/m² 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
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)

TTT= 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 postmenopáusicas 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)

TPP= 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 precoz (tratamiento adyuvante)

Formulación intravenosa

El cáncer de mama precoz 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 precoz 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 precoz 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 precoz HER2 positivo después de cirugía.

En el ensayo BO16348 de cáncer de mama precoz 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 precoz 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 ganglio 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 precoz 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

Parámetro	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 libre de enfermedad				
- Nº pacientes con evento	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- Nº pacientes sin evento	1.474 (87,1 %)	1.566 (92,5 %)	1.127 (66,4 %)	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	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- Nº pacientes sin evento	1.485 (87,7 %)	1.580 (93,3 %)	1.191 (70,2 %)	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	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- Nº pacientes sin evento	1.508 (89,1 %)	1.594 (94,6 %)	1.209 (71,2 %)	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	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- Nº pacientes sin evento	1.653 (97,6 %)	1.662 (98,2 %)	1.347 (79,4 %)	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 preestipulado 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 NSAPP B-31 y NCCTG N9831 Herceptin fue administrado en combinación con paclitaxel, después de quimioterapia AC.

Doxorubicina y ciclofosfamida fueron administrados simultáneamente de la siguiente forma:

- doxorubicina por bolo intravenoso, en 60 mg/m² administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos
- ciclofosfamida intravenoso en 600 mg/m² 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/m² como perfusión intravenosa continua, administrada cada semana durante 12 semanas
- o
- paclitaxel intravenoso - 175 mg/m² como perfusión intravenosa continua, administrada cada 3 semanas durante 4 ciclos (día 1 de cada ciclo)

Los resultados de eficacia del análisis conjunto de los ensayos NSAPP 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 NSAPP 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/m² como perfusión IV 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/m² como perfusión 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 perfusión 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, 213/1.075 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 ≤ 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 precoz – (Tratamiento neoadyuvante-adyuvante)

Formulación intravenosa

Hasta el momento, no hay resultados disponibles que comparan 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/m² y paclitaxel 150 mg/m², administrado cada 3-semanas durante 3 ciclos,

seguido de:

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

seguido de:

- CMF el 1^{er} y 8^o 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			Hazard Ratio (95% IC)
No. Pacientes con eventos	22	33	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/m² seguidos de 4 ciclos de FEC ([5-Fluorouracilo, 500 mg/m², epirubicina, 75 mg/m², ciclofosfamida, 500 mg/m² 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 4.8.

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 en vial (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.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Herceptin en todos los grupos de la población pediátrica para cáncer de mama (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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 $AUC_{0-21 \text{ días}}$ 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 2 268 µg/ml·día y 2 056 µg/ml·día, respectivamente. La $AUC_{0-21 \text{ días}}$ 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 2 610 µg/mL·día y 2 179 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 (V_c) fue 2,91 l. Los valores del parámetro de Michaelis-Menten fueron 11,9 mg/día y 33,9 µg/ml para V_{max} y K_m , 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.

Tabla13 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_{0-21 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 - 1 504)
	Ciclo 7 (estado estacionario)	297	75,0 (35,1 - 123)	149 (86,1 - 214)	2337 (1 258 - 3 478)

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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Herceptin intravenoso

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.

Herceptin subcutáneo

Se realizó un estudio de dosis única en conejos y un estudio de toxicidad a dosis repetidas durante 13 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20)

Histidina hidrocloruro monohidrato

Histidina

α,α-trehalosa dihidrato

Metionina

Polisorbato 20 (E432)

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

La formulación de Herceptin subcutáneo es una solución lista para su uso y no debe mezclarse o diluirse con otros productos.

No se han observado incompatibilidades entre la formulación subcutánea de Herceptin y el material de jeringa de polipropileno o de policarbonato o entre las agujas de transferencia o inyección de acero inoxidable y los tapones cono Luer de polietileno.

6.3 Periodo de validez

21 meses.

Una vez transferido el medicamento del vial a la jeringa es física y químicamente estable durante 28 días a 2º C - 8º C y durante 6 horas (tiempo total en el vial y en la jeringa) a temperatura ambiente (max. 30 ºC) con luz natural difusa.

Desde el punto de vista microbiológico, como Herceptin no contiene ningún conservante antimicrobiano, el medicamento debe usarse inmediatamente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 ºC y 8 ºC).

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 30 ºC.

Para las condiciones de conservación tras la apertura del medicamento, ver secciones 6.3 y 6.6.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Un vial de 6 ml de cristal transparente de tipo I con tapón de goma butílica laminada con una película de fluoro-resina contiene 5 ml de solución (600 mg de trastuzumab).

Cada envase contiene un vial.

6.6 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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/145/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 28/Agosto/2000

Fecha de la última renovación: 28/Julio/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIOS ACTIVO BIOLÓGICO Y
FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y
USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON
LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL
MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico

Roche Diagnostics GmbH,
Pharma Biotech Penzberg
Nonnenwald 2
D-82377 Penzberg
Alemania

Lonza Manufacturing LLC
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA 95688
USA

Roche Singapore Technical Operations Pte. Ltd.
10 Tuas Bay Link
637394 Singapur
Singapur

Lonza Biologics Tuas Pte Ltd
35 Tuas South Ave. 6
637377 Singapur
Singapur

Lonza Portsmouth
101 International Dr.
Portsmouth, NH 03801
USA

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPSSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR,
CARTONAJE**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Herceptin 150 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
trastuzumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

El vial contiene 150 mg de trastuzumab. Tras la reconstitución, 1 ml de concentrado contiene 21 mg de trastuzumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene histidina hidrocloruro monohidrato, histidina, α,α -trehalosa dihidrato, polisorbato 20.

Consulte el prospecto para más información

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Solamente para vía intravenosa tras reconstitución y dilución
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (2 °C - 8 °C).

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/145/001

13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Herceptin 150 mg polvo para concentrado

trastuzumab

Solamente para vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTONAJE****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Herceptin 600 mg solución inyectable en vial
trastuzumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial contiene 600 mg/5 ml de trastuzumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20), histidina hidrocloruro monohidrato, histidina,
 α,α -trehalosa dihidrato, metionina, polisorbato 20, agua para preparaciones inyectables
Consulte el prospecto para más información

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Solamente para vía subcutánea.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (2 °C - 8 °C).
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/145/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Herceptin 600 mg solución inyectable

trastuzumab

Solamente para vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

600 mg/5 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Herceptin 150 mg polvo para concentrado para solución para perfusión trastuzumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Herceptin y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Herceptin
3. Cómo usar Herceptin
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Herceptin
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Herceptin y para qué se utiliza

Herceptin contiene como sustancia activa trastuzumab, el cual es un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales reconocen específicamente a proteínas o antígenos. El trastuzumab está diseñado para unirse selectivamente a un antígeno llamado receptor del factor 2 de crecimiento epidérmico humano (HER2). El HER2 se encuentra en grandes cantidades en la superficie de algunas células cancerosas y estimula el crecimiento de éstas células. Cuando Herceptin se une al HER2, se frena el crecimiento de estas células, provocándoles la muerte.

Su médico puede prescribir Herceptin para el tratamiento del cáncer de mama o gástrico cuando:

- tenga cáncer de mama precoz, con niveles altos de una proteína llamada HER2.
- tenga cáncer de mama metastásico (cáncer de mama en el que se ha diseminado el tumor original) con niveles altos de HER2. Se puede prescribir Herceptin en combinación con los medicamentos quimioterápicos paclitaxel o docetaxel como primer tratamiento para el cáncer de mama metastásico o se puede prescribir sólo si otros tratamientos no han tenido éxito. También se utiliza en combinación con otros medicamentos llamados inhibidores de la aromatasa en pacientes con altos niveles de HER2 y receptor hormonal positivo para el cáncer de mama metastásico (cáncer que es sensible a la presencia de hormonas sexuales femeninas).
- tenga cáncer gástrico metastásico con niveles altos de HER2, y se combine con otros medicamentos para el cáncer como capecitabina o 5-fluorouracilo y cisplatino.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Herceptin

No use Herceptin:

- si es alérgico al trastuzumab, a proteínas murinas (de ratón) o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene problemas respiratorios graves en reposo debido a su tumor o si necesita tratamiento con oxígeno.

Advertencias y precauciones

Su médico supervisará estrechamente su tratamiento.

Revisiones cardiacas

El tratamiento con Herceptin solo o junto con un taxano puede afectar al corazón, especialmente si ha recibido alguna vez una antraciclina (taxanos y antraciclinas son dos tipos de medicamentos utilizados para tratar el cáncer). Los efectos pueden ser de moderados a graves y pueden producir la muerte. Por lo tanto, deberá revisar su función cardíaca antes, durante (cada tres meses) y después (hasta entre dos o cinco años) del tratamiento con Herceptin. Si desarrolla cualquier signo de insuficiencia cardíaca, (bombeo inadecuado de la sangre por el corazón), le revisarán cómo funciona su corazón más frecuentemente (cada seis a ocho semanas), puede que reciba tratamiento para la insuficiencia cardíaca o puede tener que interrumpir el tratamiento con Herceptin.

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de que le administren Herceptin si:

- ha tenido insuficiencia cardíaca, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad de las válvulas del corazón (soplo cardíaco) o tensión alta, ha tomado cualquier medicamento para la tensión arterial alta o esté tomando actualmente cualquier medicamento para la tensión arterial alta.
- ha recibido en alguna ocasión o actualmente está recibiendo un medicamento llamado doxorubicina o epirubicina (medicamentos para tratar el cáncer). Estos medicamentos (o cualquier otras antraciclinas) pueden dañar el músculo cardíaco y aumentar el riesgo de tener problemas en el corazón al ser tratado con Herceptin.
- siente que le falta el aire, especialmente si está recibiendo actualmente un taxano. Herceptin puede causar dificultad para respirar, especialmente cuando se administra por primera vez. Esto podría ser más grave si usted ya tiene sensación de falta de aire. En muy raras ocasiones, pacientes con dificultades respiratorias graves antes del tratamiento, han fallecido cuando se les administró Herceptin.
- en alguna ocasión ha tenido cualquier otro tratamiento para el cáncer.

Si recibe Herceptin junto con cualquier otro medicamento para tratar el cáncer, como paclitaxel, docetaxel, un inhibidor de la aromatasa, capecitabina, 5-fluoracilo o cisplatino, debe leer también los prospectos de estos medicamentos.

Niños y adolescentes

Herceptin no se recomienda en menores de 18 años.

Otros medicamentos y Herceptin

Uso de Herceptin con otros medicamentos: Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Pueden pasar 7 meses hasta que Herceptin se elimine totalmente del cuerpo. Por lo tanto, si va a tomar cualquier nuevo medicamento dentro de los 7 meses siguientes a la finalización del tratamiento, debe comentar a su médico, farmacéutico o enfermero que ha sido tratado con Herceptin.

Embarazo y lactancia

- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de utilizar este medicamento.
- Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Herceptin y durante al menos 7 meses después de finalizar el tratamiento.
- Su médico le explicará los riesgos y beneficios de tomar Herceptin durante el embarazo. En raras ocasiones, se ha observado una disminución del líquido que rodea al bebé en desarrollo dentro del útero (líquido amniótico) en mujeres embarazadas a las que se les administró Herceptin. Esto puede ser perjudicial para el bebé que tiene en su útero y se ha asociado con unos pulmones que no se desarrollan completamente con resultado de muerte del feto.

No debe amamantar a su bebé durante la terapia con Herceptin y hasta 7 meses después de la última dosis de Herceptin ya que Herceptin puede llegar a su bebé a través de su leche.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Herceptin puede afectar su capacidad de conducir un vehículo o manejar máquinas. Si experimenta síntomas durante el tratamiento, tales como mareos, somnolencia, escalofríos o fiebre, no debe conducir o usar maquinaria hasta que estos síntomas desaparezcan.

Herceptin contiene polisorbato

Herceptin contiene 0,6 mg de polisorbato 20 en cada vial de 150 mg equivalente a 0,083 mg/ml (después de la reconstitución con 7,2 ml de agua estéril para preparación inyectable). El polisorbato 20 puede causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.

3. Cómo usar Herceptin

Antes de empezar el tratamiento con Herceptin su médico determinará la cantidad de HER2 en su tumor. Sólo serán tratados con Herceptin los pacientes con gran cantidad de HER2. Herceptin debe ser administrado únicamente por un médico o enfermero. Su médico le prescribirá una dosis y un régimen de tratamiento adecuado para **usted**. La dosis de Herceptin depende de su peso corporal.

Existen dos tipos (formulaciones) diferentes de Herceptin:

- una se administra como una perfusión en una vena (perfusión intravenosa)
- la otra se administra como una inyección bajo la piel (inyección subcutánea).

Es importante revisar el etiquetado del medicamento para asegurar que se está administrando la formulación correcta según se recetó. La formulación de Herceptin intravenoso no es para administración subcutánea y se debe administrar solamente por vía intravenosa.

Su médico puede considerar cambiar su tratamiento de Herceptin intravenoso por Herceptin subcutáneo (y viceversa) si lo considera apropiado para usted.

La formulación intravenosa de Herceptin se administra como perfusión intravenosa (“goteo”) directamente en vena. La primera dosis de su tratamiento se administra en unos 90 minutos y será observado por un profesional sanitario mientras se le administra, por si aparece alguna reacción adversa. Si la dosis inicial ha sido bien tolerada, las dosis siguientes pueden administrarse en 30 minutos (ver sección 2 “Advertencias y precauciones”). El número de perfusiones que puede recibir dependerá de su respuesta al tratamiento. Su médico le informará sobre este tema.

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. trastuzumab emtansina o trastuzumab deruxtecan).

Para cáncer de mama precoz, cáncer de mama metastásico y cáncer gástrico metastásico, Herceptin se administrará cada 3 semanas. Herceptin también se puede administrar una vez por semana, para cáncer de mama metastásico.

Si interrumpe el tratamiento con Herceptin

No interrumpa el tratamiento con este medicamento sin hablar primero con su médico. Todas las dosis se deben tomar en el momento adecuado cada semana o cada tres semanas (dependiendo de su pauta de dosis). Esto ayuda a que su medicamento funcione adecuadamente.

Pueden pasar hasta 7 meses para que Herceptin se elimine de su cuerpo. Por lo tanto puede que su médico decida continuar revisando la función de su corazón, incluso después de finalizar su tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Herceptin puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren. Algunos de estos efectos adversos pueden ser graves y requerir hospitalización.

Durante la administración de una perfusión de Herceptin pueden producirse escalofríos, fiebre y otros síntomas similares a la gripe. Esto es muy frecuente (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas). Otros síntomas relacionados con la perfusión son: sensación de malestar (náuseas), vómitos, dolor, aumento de la tensión muscular y agitación, dolor de cabeza, mareos, dificultad respiratoria, disminución o aumento de la tensión arterial, alteraciones del ritmo cardíaco (palpitaciones, arritmias o latido cardíaco irregular), hinchazón de la cara y labios, erupción y sensación de cansancio. Algunos de estos síntomas pueden ser graves y algunos pacientes han fallecido (ver sección 2 “Advertencias y precauciones”).

Estos efectos aparecen principalmente en la primera perfusión intravenosa (“goteo” en vena) y durante las primeras horas después del comienzo de la perfusión. Suelen ser transitorios. Un profesional sanitario le controlará durante la perfusión y, durante al menos seis horas, tras el comienzo de la primera perfusión y durante dos horas después del comienzo del resto de las perfusiones. Si tiene alguna reacción, le podrán administrar la perfusión más lentamente o interrumpir la perfusión y pueden darle un tratamiento para contrarrestar los efectos adversos. La perfusión puede continuar una vez que se hayan mejorado sus síntomas.

Ocasionalmente, los síntomas comienzan después de 6 horas tras el comienzo de la perfusión. Si le ocurre esto, contacte inmediatamente con su médico. Algunas veces, los síntomas pueden mejorar y empeorar más tarde.

Efectos adversos graves

Otros efectos adversos pueden presentarse en cualquier momento durante el tratamiento con Herceptin y no sólo relacionados con la perfusión. **Comunique a su médico o enfermera si sufre alguno de los siguientes efectos adversos:**

- A veces se pueden dar problemas de corazón durante el tratamiento y ocasionalmente después de interrumpir el tratamiento, y estos pueden ser graves. Estos incluyen debilitación del músculo cardiaco que posiblemente pueda provocar insuficiencia cardiaca, inflamación de la capa que envuelve al corazón y alteración del ritmo. Esto puede producir síntomas tales como falta de aire (incluso si es falta de aire por las noches), tos, retención de líquidos (hinchazón) de las piernas o de los brazos, palpitaciones (arritmias o latido cardíaco irregular) (ver sección 2. Revisiones cardíacas).

Su médico le hará un seguimiento del corazón periódicamente durante y después del tratamiento, pero debe avisar a su médico inmediatamente en caso de que note alguno de los síntomas antes descritos.

- El síndrome de lisis tumoral (conjunto de complicaciones metabólicas que ocurren tras el tratamiento para el cáncer y que se caracteriza por los elevados niveles de potasio y fosfato en la sangre y por los bajos niveles en sangre de calcio). Los síntomas pueden incluir problemas de riñón (debilidad, respiración mas corta, fatiga y confusión), problemas de corazón (palpitaciones de corazón o un ritmo más rápido o más lento). Convulsiones, vómitos o diarrea y hormigueo en boca, manos o pies.

Si usted experimenta alguno de estos síntomas cuando su tratamiento con Herceptin haya finalizado, debe consultar a su médico y le informará de que ha sido tratado previamente con Herceptin.

Efectos adversos muy frecuentes de Herceptin: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

- infecciones
- diarrea
- estreñimiento
- ardor de estómago (dispepsia)
- fatiga
- erupción en la piel (rash cutáneo)
- dolor torácico
- dolor abdominal
- dolor de articulaciones
- recuento bajo de glóbulos rojos y glóbulos blancos sanguíneos (que ayudan a luchar contra la infección) a veces con fiebre
- dolor muscular
- conjuntivitis
- lagrimeo
- hemorragia nasal
- secreción nasal
- caída del cabello
- temblor
- sofocos
- mareos
- alteración de las uñas
- pérdida de peso
- pérdida de apetito
- dificultad para dormir (insomnio)
- alteración del gusto
- recuento bajo de plaquetas
- cardenales

- entumecimiento u hormigueo en los dedos de las manos y pies, que ocasionalmente puede extenderse al resto de la extremidad
- enrojecimiento, hinchazón o úlceras en la boca y/o garganta
- dolor, hinchazón, enrojecimiento u hormigueo en las manos y/o pies
- dificultad al respirar
- dolor de cabeza
- tos
- vómitos
- náuseas

Efectos adversos frecuentes de Herceptin: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

- reacciones alérgicas
- infecciones de garganta
- infecciones de vejiga y en la piel
- inflamación de la mama
- inflamación del hígado
- trastornos renales
- incremento del tono o tensión muscular (hipertonia)
- dolor en los brazos y/o en las piernas
- erupción en la piel con picor
- sensación de sueño (somnolencia)
- hemorroides
- picores
- sequedad de boca y de la piel
- sequedad de ojos
- sudor
- sentimiento de debilidad y malestar
- ansiedad
- depresión
- asma
- infección en los pulmones
- alteración pulmonar
- dolor de espalda
- dolor de cuello
- dolor de huesos
- acné
- calambres en las piernas

Efectos adversos poco frecuentes de Herceptin: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:

- sordera
- erupción en la piel con ampollas
- respiración sibilante (pitos)
- inflamación/ cicatrización de los pulmones

Efectos adversos raros de Herceptin: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas:

- ictericia
- reacciones anafilácticas

Otros efectos adversos notificados con el uso de Herceptin: no se ha podido estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles:

- coagulación anormal de la sangre o insuficiencia en la coagulación
- niveles altos de potasio
- inflamación o hemorragias en la parte posterior de los ojos
- shock
- ritmo cardíaco anormal
- dificultad para respirar
- insuficiencia respiratoria
- acumulación aguda de líquido en los pulmones
- estrechamiento agudo de las vías respiratorias
- niveles anormalmente bajos de oxígeno en sangre
- dificultad para respirar estando acostado
- daño hepático
- inflamación de la cara, los labios y la garganta
- fallo renal
- niveles anormalmente bajos de fluidos que rodean al feto en el útero
- fallo de los pulmones del niño para desarrollarse en el útero
- desarrollo anormal de los riñones del niño en el útero

Algunos de los efectos adversos que puede tener pueden ser debidos a su cáncer. Si se le administra Herceptin en combinación con quimioterapia, algunos de los efectos pueden también deberse a la propia quimioterapia.

Si experimenta efectos adversos informe a su médico, farmacéutico o enfermero.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Herceptin

Herceptin será almacenado por los profesionales sanitarios en el hospital o en la clínica.

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta del vial después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Los viales cerrados se deben conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
- No congelar la solución reconstituida.
- Las soluciones para perfusión deben ser utilizadas inmediatamente después de la dilución. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo de conservación hasta el uso y las condiciones de dicha conservación antes de su utilización serán responsabilidad del usuario y, en general, no deben ser superiores a 24 horas entre 2 °C y 8 °C.
- No utilice este medicamento si observa cualquier partícula extraña o decoloración antes de su administración.

- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Herceptin

- El principio activo es trastuzumab. Cada vial contiene 150 mg de trastuzumab que se disuelve en 7,2 ml de agua para preparaciones inyectables. La solución resultante contiene aproximadamente 21 mg/ml de trastuzumab.
- Los demás componentes son histidina hidrocloruro monohidrato, histidina, α,α-trehalosa dihidrato, polisorbato 20 (E432) (ver sección 2 “Herceptin contiene polisorbato”).

Aspecto del producto y contenido del envase

Herceptin es un polvo para concentrado para solución para perfusión intravenosa, que se presenta en un vial de vidrio con tapón de goma que contienen 150 mg de trastuzumab. Es un polvo liofilizado pellet de color blanco a amarillo pálido. Cada envase contiene 1 vial de polvo.

Titular de la autorización de comercialización

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

Responsable de la fabricación

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg
N.V. Roche S.A.**
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Tel: +359 2 474 5444

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.

Ελλάδα

Tηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche

Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 67 039831

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Fecha de la última revisión de este prospecto: <{MM/AAAA}><{mes AAAA}>.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Herceptin IV se proporciona en viales estériles, sin conservantes, no pirogénicos y de un solo uso.

Para evitar errores de medicación es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se prepara y administra es Herceptin (trastuzumab) y no otro producto que contenga trastuzumab (p. ej., trastuzumab emtansina o trastuzumab deruxtecan).

Mantenga siempre este medicamento en su envase original cerrado a una temperatura de 2 °C-8 °C en nevera.

Se debe utilizar una técnica aséptica apropiada para los procedimientos de reconstitución y dilución. Se debe tener cuidado para asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas. Como el medicamento no contiene conservantes antimicrobianos ni agentes bacteriostáticos, se debe utilizar una técnica aséptica.

El vial de Herceptin reconstituido asépticamente con agua estéril para preparaciones inyectables (no suministrada) es química y físicamente estable durante 48 horas a 2 °C-8 °C tras la reconstitución y no se debe congelar.

Tras la dilución aséptica en bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno que contengan solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico, se ha demostrado la estabilidad física y química de Herceptin durante un periodo de hasta 30 días a 2 °C – 8 °C y 24 horas a temperatura que no excede de 30 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituida y la solución para perfusión de Herceptin deben ser utilizadas inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo de conservación hasta el uso y las condiciones de dicha conservación antes de su utilización, serán responsabilidad del usuario y, en general, no deben ser superiores a 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la reconstitución y la dilución tengan lugar bajo condiciones asépticas controladas y validadas.

Almacenamiento, manejo y preparación aséptica:

El manejo aséptico se debe asegurar cuando se prepare la perfusión. La preparación debe ser:

- desarrollada bajo condiciones asépticas por personal cualificado de acuerdo a buenas prácticas especialmente respecto a la preparación aséptica de productos parenterales.
- preparada en campana de flujo laminar o cabina de seguridad biológica empleando precauciones habituales para el manejo seguro de agentes intravenosos.
- seguida de un almacenamiento adecuado de la solución preparada para perfusión intravenosa para asegurar el mantenimiento de condiciones asépticas.

Cada vial de Herceptin se reconstituye con 7,2 ml de agua para preparaciones inyectables (no suministrada). Se debe evitar el empleo de otros solventes para reconstitución. Esto produce una solución de 7,4 ml para dosis única que contiene aproximadamente 21 mg/ml de trastuzumab. Una sobrecarga de volumen del 4 % permite que la dosis de 150 mg reflejada en la etiqueta pueda ser extraída de cada vial.

Se debe manejar cuidadosamente el Herceptin durante la reconstitución. Si se produce espuma excesiva durante la reconstitución o se agita el Herceptin reconstituido puede causar problemas con la cantidad de Herceptin que se pueda extraer del vial.

Instrucciones para la reconstitución aséptica:

- 1) Con una jeringa estéril, inyecte lentamente 7,2 ml de agua para preparaciones inyectables en el vial que contiene el Herceptin liofilizado, dirigiendo el flujo hacia el liofilizado.
- 2) Mueva en círculos con suavidad para ayudar la reconstitución. ¡NO LO AGITE!

La formación de una ligera espuma tras la reconstitución es usual. Deje el vial en reposo durante aproximadamente 5 minutos. El Herceptin reconstituido es una solución transparente de incolora a amarillo pálido y debe estar esencialmente exenta de partículas visibles.

Instrucciones para la dilución aséptica de la solución reconstituida

Se determinará el volumen de solución requerida:

- en base a la dosis inicial de 4 mg de trastuzumab/kg de peso o dosis semanales subsiguientes de 2 mg de trastuzumab/kg de peso:

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

- Se determinará el volumen de solución requerida en base a la dosis inicial de 8 mg de trastuzumab/kg de peso o dosis cada tres semanas de 6 mg de trastuzumab/kg de peso

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

La cantidad apropiada de solución se deberá extraer del vial usando una aguja y jeringa estéril y añadirse a una bolsa de perfusión de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno, que contenga 250 ml de cloruro sódico al 0,9 %. No se debe emplear con soluciones que contengan glucosa. La bolsa debe invertirse varias veces para mezclar la solución y evitar la formación de espuma. Las soluciones parenterales deben ser inspeccionadas visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración.

Prospecto: información para el usuario

Herceptin 600 mg solución inyectable en vial trastuzumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Herceptin y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Herceptin
3. Cómo usar Herceptin
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Herceptin
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Herceptin y para qué se utiliza

Herceptin contiene como sustancia activa trastuzumab, el cual es un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales reconocen específicamente a proteínas o antígenos. Trastuzumab está diseñado para unirse selectivamente a un antígeno llamado receptor del factor 2 de crecimiento epidérmico humano (HER2). El HER2 se encuentra en grandes cantidades en la superficie de algunas células cancerosas y estimula el crecimiento de estas células. Cuando Herceptin se une al HER2, se frena el crecimiento de estas células, provocándoles la muerte.

Su médico puede prescribir Herceptin para el tratamiento del cáncer de mama cuando:

- Tenga cáncer de mama precoz, con niveles altos de una proteína llamada HER2.
- Tenga cáncer de mama metastásico (cáncer de mama en el que se ha diseminado el tumor original) con niveles altos de HER2. Se puede prescribir Herceptin en combinación con los medicamentos quimioterápicos paclitaxel o docetaxel como primer tratamiento para el cáncer de mama metastásico o se puede prescribir sólo si otros tratamientos no han tenido éxito. También se utiliza en combinación con otros medicamentos llamados inhibidores de la aromatasa en pacientes con altos niveles de HER2 y receptor hormonal positivo para el cáncer de mama metastásico (cáncer que es sensible a la presencia de hormonas sexuales femeninas).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Herceptin

No use Herceptin:

- si es alérgico al trastuzumab (principio activo de Herceptin), a las proteínas murinas (ratón), o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene problemas respiratorios graves en reposo debido a su tumor o si necesita tratamiento con oxígeno.

Advertencias y precauciones

Su médico supervisará estrechamente su tratamiento.

Revisiones cardiacas

El tratamiento con Herceptin solo o junto con un taxano puede afectar al corazón, especialmente si ha recibido alguna vez una antraciclina (taxanos y antraciclinas son dos tipos de medicamentos utilizados para tratar el cáncer). Los efectos pueden ser de moderados a graves y pueden producir la muerte. Por lo tanto, deberá revisar su función cardíaca antes, durante (cada tres meses) y después (hasta entre dos y cinco años) del tratamiento con Herceptin. Si desarrolla cualquier signo de insuficiencia cardíaca, (es decir, bombeo inadecuado de la sangre por el corazón), le revisarán cómo funciona su corazón más frecuentemente (cada seis a ocho semanas), puede que reciba tratamiento para la insuficiencia cardíaca o puede tener que interrumpir el tratamiento con Herceptin.

Consulte con su médico, farmacéutico o enfermero antes de que le administren Herceptin si:

- ha tenido insuficiencia cardíaca, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad de las válvulas del corazón (soplo cardiaco), tensión alta, ha tomado cualquier medicamento para la tensión arterial alta o esté tomando actualmente cualquier medicamento para la tensión arterial alta.
- ha recibido en alguna ocasión o actualmente está recibiendo un medicamento llamado doxorubicina o epirubicina (medicamentos para tratar el cáncer). Estos medicamentos (o cualquier otras antraciclinas) pueden dañar el músculo cardíaco y aumentar el riesgo de tener problemas en el corazón al ser tratado con Herceptin.
- siente que le falta aire, especialmente si está recibiendo actualmente un taxano. Herceptin puede causar dificultad para respirar, especialmente cuando se administra por primera vez. Esto podría ser más grave si usted ya tiene sensación de falta de aire. En muy raras ocasiones, pacientes con dificultades respiratorias graves antes del tratamiento, han fallecido cuando se les administró Herceptin.
- en alguna ocasión ha recibido cualquier otro tratamiento para el cáncer.

Si recibe Herceptin junto con cualquier medicamento para tratar el cáncer, tales como paclitaxel, docetaxel, un inhibidor de la aromatasa, carboplatino o cisplatino, debe leer también los prospectos de estos medicamentos.

Niños y adolescentes

Herceptin no se recomienda en menores de 18 años.

Otros medicamentos y Herceptin

Uso de Herceptin con otros medicamentos: Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Pueden pasar hasta 7 meses para que Herceptin se elimine del cuerpo. Por lo tanto, si va a tomar cualquier nuevo medicamento dentro de los 7 meses siguientes a la finalización del tratamiento, debe informar a su médico, farmacéutico o enfermero que ha sido tratado con Herceptin.

Embarazo y lactancia

- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de utilizar este medicamento.
- Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Herceptin y durante al menos 7 meses después de finalizar el tratamiento.

- Su médico le explicará los riesgos y beneficios de tomar Herceptin durante el embarazo. En raras ocasiones, se ha observado una disminución del líquido que rodea al bebé en desarrollo dentro del útero (líquido amniótico) en mujeres embarazadas a las que se les administró Herceptin. Esto puede ser perjudicial para el bebé que tiene en su útero y se ha asociado con unos pulmones que no se desarrollan completamente con resultado de muerte del feto.

No debe amamantar a su bebé durante la terapia con Herceptin y hasta 7 meses después de la última dosis de Herceptin ya que Herceptin puede llegar a su bebé a través de la leche materna.

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Herceptin puede afectar su capacidad de conducir un vehículo o manejar máquinas. Si experimenta síntomas, tales como mareos, somnolencia, escalofríos o fiebre, durante el tratamiento, no debe conducir o usar maquinaria hasta que estos síntomas desaparezcan.

Herceptin contiene sodio

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

Herceptin contiene polisorbato

Herceptin contiene 2,0 mg de polisorbato 20 en cada vial de 600 mg/5 ml equivalente a 0,4 mg/ml. El polisorbato 20 puede causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.

3. Cómo usar Herceptin

Antes de empezar el tratamiento con Herceptin su médico determinará la cantidad de HER2 en su tumor. Sólo serán tratados con Herceptin los pacientes con gran cantidad de HER2. Herceptin debe ser administrado únicamente por un médico o enfermero.

Existen dos tipos (formulaciones) diferentes de Herceptin:

- una se administra como una perfusión en una vena (perfusión intravenosa)
- la otra se administra como una inyección bajo la piel (inyección subcutánea).

Es importante revisar el etiquetado del medicamento para asegurar que se está administrando la formulación correcta según se recetó. La formulación de Herceptin subcutáneo a dosis fijas no es para administración intravenosa y se debe administrar solamente como inyección subcutánea.

Su médico puede considerar cambiar su tratamiento de Herceptin intravenoso por Herceptin subcutáneo (y viceversa) si lo considera apropiado para usted.

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 (p. ej. trastuzumab emtansina o trastuzumab deruxtecan).

La dosis recomendada es de 600 mg. Herceptin se administra en inyección subcutánea (debajo de la piel) durante 2 a 5 minutos cada tres semanas.

Se debe alternar el lugar de la inyección entre el muslo izquierdo y derecho. Las nuevas inyecciones se deben administrar al menos a 2,5 cm de distancia del lugar anterior. No se debe poner la inyección en zonas donde la piel esté roja, tenga hematomas, sea sensible o esté dura.

Si se están utilizando otros medicamentos por vía subcutánea durante el tratamiento con Herceptin, se debe usar un lugar de inyección diferente.

Herceptin no se debe mezclar o diluir con otros productos.

Si interrumpe el tratamiento con Herceptin

No interrumpa el tratamiento con este medicamento sin hablar primero con su médico. Todas las dosis se deben administrar en el momento adecuado cada tres semanas. Esto ayuda a que su medicamento funcione adecuadamente.

Pueden pasar 7 meses hasta que Herceptin se elimine de su cuerpo. Por lo tanto puede que su médico decida continuar revisando la función de su corazón incluso después de finalizar su tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren. Algunos de estos efectos adversos pueden ser graves y requerir hospitalización.

Durante el tratamiento con Herceptin pueden darse escalofríos, fiebre y otros síntomas similares a la gripe. Estos son muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas). Otros síntomas relacionados son: sensación de malestar (náuseas), vómitos, dolor, aumento de la tensión muscular y agitación, dolor de cabeza, mareos, dificultad respiratoria, disminución o aumento de la tensión arterial, alteraciones del ritmo cardíaco (palpitaciones, arritmias o latido cardíaco irregular), hinchazón de la cara y labios, erupción y sensación de cansancio. Algunos de estos síntomas pueden ser graves y algunos pacientes han fallecido (ver sección “Advertencias y precauciones”).

Su médico o enfermero comprobará si hay efectos adversos durante la administración y durante al menos 30 minutos después de la primera administración y durante los 15 minutos después de las siguientes administraciones.

Efectos adversos graves

Otros efectos adversos pueden presentarse en cualquier momento durante el tratamiento con Herceptin. **Comunique a su médico o enfermero si sufre alguno de los siguientes efectos adversos:**

- A veces se pueden dar problemas de corazón durante el tratamiento y ocasionalmente después de interrumpir el tratamiento, y estos pueden ser graves. Estos incluyen debilitación del músculo cardiaco que posiblemente pueda provocar insuficiencia cardiaca, inflamación de la capa que envuelve al corazón y alteración del ritmo. Esto puede producir síntomas tales como: falta de aire (incluso si es falta de aire por las noches), tos, retención de líquidos (hinchazón) de las piernas o de los brazos, palpitaciones (arritmias o latido cardíaco irregular) (ver sección 2. Revisiones cardíacas).

Su médico le hará un seguimiento del corazón periódicamente durante y después del tratamiento, pero debe avisar a su médico inmediatamente en caso de que note alguno de los síntomas antes descritos.

- El síndrome de lisis tumoral (conjunto de complicaciones metabólicas que ocurren tras el tratamiento para el cáncer y que se caracteriza por los elevados niveles de potasio y fosfato en la sangre y por los bajos niveles en sangre de calcio). Los síntomas pueden incluir problemas de riñón (debilidad, respiración mas corta, fatiga y confusión), problemas de corazón (palpitaciones de corazón o un ritmo más rápido o más lento). Convulsiones, vómitos o diarrea y hormigueo en boca, manos o pies.

Si usted experimenta alguno de estos síntomas cuando su tratamiento con Herceptin haya finalizado, debe consultar a su médico y le informará de que ha sido tratado previamente con Herceptin.

Existen dos tipos (formulaciones) de Herceptin:

- una se administra como perfusión en vena durante 30 a 90 minutos
- la otra se administra como inyección subcutánea durante 2 a 5 minutos. En el ensayo clínico que comparó estas dos formulaciones, las infecciones y efectos adversos que afectaban al corazón y que requirieron tratamiento en el hospital fueron más frecuentes con la formulación subcutánea. También se produjeron más reacciones locales en el lugar de la inyección y más aumentos de la tensión arterial. Otros efectos adversos fueron similares.

Efectos adversos muy frecuentes de Herceptin: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

- infecciones
- diarrea
- estreñimiento
- ardor de estómago (dispepsia)
- fatiga
- erupción en la piel (rash cutáneo)
- dolor en el pecho
- dolor abdominal
- dolor de articulaciones
- recuento bajo de glóbulos rojos y glóbulos blancos sanguíneos (que ayudan a luchar contra la infección) a veces con fiebre
- dolor muscular
- conjuntivitis
- lagrimeo
- hemorragia nasal
- secreción nasal
- caída del cabello
- temblor
- sofocos
- mareos
- alteración de las uñas
- pérdida de peso
- pérdida de apetito
- dificultad para dormir (insomnio)
- alteración del gusto
- recuento bajo de plaquetas
- cardenales
- entumecimiento u hormigueo en los dedos de las manos y pies, que ocasionalmente puede extenderse al resto de la extremidad
- enrojecimiento, hinchazón o úlceras en la boca y/o garganta
- dolor, hinchazón, enrojecimiento u hormigueo en las manos y/o pies
- dificultad al respirar
- dolor de cabeza
- tos
- vómitos
- náuseas

Efectos adversos frecuentes de Herceptin: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

- reacciones alérgicas
- infecciones de garganta
- infecciones de vejiga y en la piel
- inflamación de la mama
- inflamación del hígado
- trastornos renales
- incremento del tono o tensión muscular (hipertonia)
- dolor en los brazos y/o en las piernas
- erupción en la piel con picor
- sensación de sueño (somnolencia)
- hemorroides
- picores
- sequedad de boca y de la piel
- sequedad de ojos
- sudor
- sentimiento de debilidad y malestar
- ansiedad
- depresión
- asma
- infección en los pulmones
- alteración pulmonar
- dolor de espalda
- dolor de cuello
- dolor de huesos
- acné
- calambres en las piernas

Efectos adversos poco frecuentes de Herceptin: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:

- sordera
- erupción en la piel con ampollas
- respiración sibilante (pitos)
- inflamación o cicatrización de los pulmones

Efectos adversos raros de Herceptin: pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas:

- ictericia
- reacciones anafilácticas

Otros efectos adversos comunicados con el uso de Herceptin: no se ha podido estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles:

- coagulación anormal de la sangre o insuficiencia en la coagulación
- niveles altos de potasio
- inflamación o hemorragias en la parte posterior de los ojos
- shock
- ritmo cardiaco anormal
- dificultad para respirar
- insuficiencia respiratoria
- acumulación aguda de líquido en los pulmones
- estrechamiento agudo de las vías respiratorias
- niveles anormalmente bajos de oxígeno en sangre

- dificultad para respirar estando acostado
- daño hepático
- inflamación de la cara, los labios y la garganta
- fallo renal
- niveles anormalmente bajos de fluidos que rodean al feto en el útero
- fallo de los pulmones del niño para desarrollarse en el útero
- desarrollo anormal de los riñones del niño en el útero

Algunos de los efectos adversos que puede tener se pueden deber a su cáncer de mama. Si se le administra Herceptin en combinación con quimioterapia, algunos de los efectos pueden también deberse a la propia quimioterapia.

Si experimenta efectos adversos, consulte con su médico, farmacéutico o enfermero.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Herceptin

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta del vial después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

No congelar.

Después de abrir el vial, la solución se debe usar inmediatamente.

No utilice este medicamento si observa cualquier partícula sólida o cambios de color antes de su administración.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Herceptin

- El principio activo es trastuzumab. Cada vial de 5 ml contiene 600 mg de trastuzumab.
- Los demás componentes son hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20), histidina hidrocloruro monohidratado, histidina, α,α -trehalosa dihidrato, metionina, polisorbato 20 (E432), agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 “Herceptin contiene polisorbato”).

Aspecto del producto y contenido del envase

Herceptin es una solución inyectable que se presenta en un vial de vidrio con tapón de goma butílica que contiene 5 ml (600 mg) de trastuzumab. La solución es de transparente a opalescente, de incolora a amarillenta.

Cada envase contiene 1 vial.

Titular de la autorización de comercialización

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

Responsable de la fabricación

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Tel: +359 2 474 5444

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος
Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France
Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland, Malta
Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Fecha de la última revisión de este prospecto: <{MM/AAAA}><{mes AAAA}>.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.