

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Herceptin® (F.F. Solución)

1. NOMBRE COMERCIAL

Herceptin®

2. NOMBRE GENÉRICO

Trastuzumab

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Herceptin® Vial Multidosis de 440 mg

Solución

El frasco ampula con polvo contiene:

Trastuzumab 440 mg

Excipiente cbp

El frasco ampula con diluyente contiene:

Agua bacteriostática para uso inyectable 20 mL

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Herceptin® está indicado para el tratamiento del cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de la proteína HER2:

- Como monoterapia para el tratamiento de las pacientes que han recibido uno o más regímenes quimioterapéuticos para la enfermedad metastásica.
- En combinación con paclitaxel o docetaxel para el tratamiento de las pacientes que no han recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica.
- En combinación con un inhibidor de aromatasa para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico positivo a receptores hormonales.

Cáncer de mama temprano (CMT)

Herceptin® está indicado para el tratamiento del cáncer de mama temprano HER2 positivo:

- Luego de cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y/o la radioterapia (si procede).

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Herceptin® (F.F. Solución)

- Luego de quimioterapia adyuvante con doxorrubicina y ciclosfosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- En combinación con quimioterapia adyuvante a base de docetaxel y carboplatino.
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de Herceptin® adyuvante, para cáncer de mama localmente avanzado (incluyendo cáncer de mama inflamatorio) o tumores de > 2 cm de diámetro.

Cáncer gástrico avanzado

Herceptin® en combinación con capecitabina o 5-fluorouracilo por vía intravenosa y un agente de platino está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma avanzado HER2-positivo de estómago o unión gastroesofágica, que no han recibido tratamiento antineoplásico previo para su enfermedad metastásica.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS

Farmacocinética

Se evaluó la farmacocinética de Herceptin® en un modelo de análisis farmacocinético de población utilizando los datos consolidados de 1,582 sujetos de 18 estudios fase I, II y III con Herceptin® intravenoso. Se usó un modelo de dos compartimientos con rutas de eliminación lineales y no lineales paralelas desde el compartimiento central para describir el perfil de concentración-tiempo de trastuzumab. Debido a la eliminación no lineal, la depuración total aumenta con la reducción de las concentraciones. La depuración lineal fue de 0.127 L/día en cáncer de mama (CMT/CMM) y de 0.176 L/día en CGA. Los parámetros de eliminación no lineal fueron de 8.81 mg/día para la tasa máxima de eliminación (V_{max}) y de 8.92 mg/L para la constante de Michaelis-Menten (K_m). El volumen del compartimiento central fue de 2.62 L para los pacientes con cáncer de mama y de 3.63 L para los pacientes con CGA.

Las exposiciones PK de la población pronosticadas (con los percentiles 5° a 95°) y los parámetros PK en las concentraciones clínicamente relevantes (C_{max} y C_{min}) para los pacientes con cáncer de mama y CGA que fueron tratados con los regímenes aprobados qw1 (semanal) y qw3 (trisemanal) se muestran en la Tabla 1 (Ciclo 1) y Tabla 2 (fase estable) a continuación.

Tabla 1. Valor de exposiciones PK de la población pronosticada para el Ciclo 1 (con los percentiles 5° - 95°) para los regímenes IV en pacientes con cáncer de mama y AGC

Régimen	Tipo de tumor primario	N	C _{min} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	AUC (µg.día/mL)
8mg/kg + 6mg/kg q3w	CMM/CMT	1195	29.4 (5.8 - 59.5)	178 (117 - 291)	1373 (736 - 2245)

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Herceptin® (F.F. Solución)

	CGA	274	23.1 (6.1 - 50.3)	132 (84.2 - 225)	1109 (588 - 1938)
4mg/kg + 2mg/kg qw	CMM/CMT	1195	37.7 (12.3 - 70.9)	88.3 (58 - 144)	1066 (586 - 1754)

Tabla 2. Exposiciones PK de la población en fase estable pronosticada (con los percentiles 5° - 95°) para los regímenes de dosis de Herceptin® IV en pacientes con cáncer de mama y CGA

Régimen	Tipo de tumor primario	N	C _{min,ss} (µg/mL)	C _{max,ss} (µg/mL)	AUC _{ss} (µg.día/mL)	Tiempo hasta la fase estable (semana)	Rango total de CL en fase estable (L/día)
8mg/kg + 6mg/kg q3w	CMM/CMT	1195	47.4 (5 - 115)	179 (107 - 309)	1794 (673 - 3618)	12	0.173 - 0.283
	CGA	274	32.9 (6.1 - 88.9)	131 (72.5 - 251)	1338 (557 - 2875)	9	0.189 - 0.337
4mg/kg + 2mg/kg qw	CMM/CMT	1195	66.1 (14.9 - 142)	109 (51.0 - 209)	1765 (647 - 3578)	12	0.201 - 0.244

Periodo de lavado de Herceptin®

El periodo de lavado de Herceptin® se valoró después de la administración intravenosa utilizando los modelos PK de población. Los resultados de estas simulaciones indican que por lo menos 95% de los pacientes alcanzarán concentraciones que son <1 µg/mL (aproximadamente 3% de la C_{min,ss}, pronosticada para la población o aproximadamente 97% de reposo) a los 7 meses.

Farmacocinética en poblaciones especiales

No se han llevado a cabo estudios de farmacocinética detallados en adultos mayores y con insuficiencia renal o hepática.

Insuficiencia renal

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

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Herceptin® (F.F. Solución)

Adultos mayores

Se ha demostrado que la edad no tiene ningún efecto sobre la distribución (vea el numeral 13. Dosis y administración).

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Herceptin® es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido de manera selectiva al dominio extracelular de la proteína del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2). El anticuerpo es un isotipo IgG₁ que contiene regiones de estructura humana con regiones determinantes de la complementariedad de un anticuerpo anti-p185 HER2 de origen murino que se une al HER2 humano.

El proto-oncogen HER2 o c-erbB2 codifica para una proteína simple transmembrana tipo receptor de 185 kDa, que está estructuralmente relacionada con el receptor del factor de crecimiento epidérmico. La sobreexpresión de HER2 se observa en el 15% - 20% de los cánceres de mama primarios. La tasa general de positividad de HER2 en cáncer gástrico avanzado observado durante la investigación para el estudio BO18255 es del 15% para IHC3 + y IHC2 + / FISH + o 22.1% al aplicar la definición más amplia de IHC3 + o FISH +. Una consecuencia de la amplificación del gen HER2 es un aumento en la expresión de la proteína HER2 en la superficie de dichas células tumorales, que origina una proteína HER2 fundamentalmente activada.

Los estudios indican que las pacientes con cáncer de mama cuyos tumores presentan una amplificación o sobreexpresión de HER2 tienen una supervivencia libre de enfermedad, más corta que la de aquellos que presentan tumores sin amplificación o sobreexpresión de HER2.

Herceptin® ha demostrado, tanto en los ensayos *in vitro* como en animales, que inhibe la proliferación de las células tumorales humanas que sobreexpresan de HER2 *in vitro*. Se ha demostrado que la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC, por sus siglas en inglés) mediada por el Herceptin® preferentemente se ejerce en células cancerosas que sobreexpresan HER2 en comparación con células cancerosas que no lo sobreexpresan.

Estudios clínicos/de eficacia

Cáncer de mama metastásico

La monoterapia con Herceptin® se ha utilizado en estudios clínicos de pacientes con cáncer de mama metastásico con tumores que sobreexpresan HER2, y que no han a uno o más regímenes quimioterapéuticos para la enfermedad metastásica.

Herceptin® también se ha utilizado en los estudios clínicos asociado a paclitaxel o una antraciclina (doxorrubicina o epirrubicina) más ciclofosfamida como terapia de primera línea para pacientes con cáncer de mama metastásico con tumores que sobreexpresan HER2.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Herceptin® (F.F. Solución)

Las pacientes que habían recibido previamente quimioterapia adyuvante basada en antraciclinas, fueron tratadas con paclitaxel (175 mg/m² infundido 3 horas) con o sin Herceptin®. Los pacientes pudieron ser tratadas con Herceptin® hasta la progresión de su enfermedad.

La monoterapia con Herceptin®, cuando se utiliza como tratamiento de segunda o tercera línea en mujeres con cáncer de mama metastásico que sobreexpresa HER2, produce una tasa de respuesta tumoral general del 15% y una mediana de supervivencia de 13 meses.

El uso de Herceptin® en combinación con paclitaxel como tratamiento de primera línea en mujeres con cáncer de mama metastásico que sobreexpresan HER2, prolonga significativamente la mediana de tiempo hasta la progresión de la enfermedad, en comparación con los pacientes tratados con paclitaxel solamente. El incremento de la mediana del tiempo hasta la progresión de la enfermedad en pacientes tratados con Herceptin® y paclitaxel es de 3.9 meses (6.9 meses vs. 3.0 meses). La respuesta tumoral y la tasa de supervivencia a un año también aumentó para Herceptin® en combinación con paclitaxel vs. paclitaxel solo.

Herceptin® también se ha analizado en un estudio aleatorizado, controlado, en combinación con docetaxel como tratamiento de primera línea en mujeres con cáncer de mama metastásico. La combinación de Herceptin® más docetaxel aumentó significativamente la tasa de respuesta (61% vs. 34%) y prolongó la mediana de tiempo hasta la progresión de la enfermedad (por 5.6 meses) en comparación con los pacientes tratados con docetaxel solo. La mediana de la supervivencia también aumentó significativamente en los pacientes que recibieron la combinación, en comparación con los que recibieron docetaxel solo (31.2 meses vs. 22.7 meses).

Tratamiento combinado de Herceptin® y anastrozol

Herceptin® se ha estudiado en combinación con anastrozol para tratamiento de primera línea contra el cáncer de mama metastásico en pacientes con sobreexpresión de HER2, positivos a receptores hormonales (es decir receptores a estrógenos (ER) y/o receptores a progesterona (PR)). La supervivencia libre de progresión se duplicó en el brazo de Herceptin® más anastrozol en comparación con anastrozol (4.8 meses vs. 2.4 meses). En el caso del resto de los parámetros, las mejorías observadas para la combinación fueron las siguientes: en respuesta general (16.5% vs. 6.7%); tasa de beneficio clínico (42.7% vs. 27.9%); tiempo hasta la progresión (4.8 meses vs. 2.4 meses). En cuanto al tiempo de respuesta y duración de la respuesta, no pudo registrarse ninguna diferencia entre los brazos. La mediana de la supervivencia general se extendió por 4.6 meses en los pacientes en el brazo de combinación. La diferencia no fue estadísticamente significativa, sin embargo, más de la mitad de los pacientes en el brazo de anastrozol solo cruzaron al régimen con Herceptin® después de la progresión de la enfermedad. Cincuenta y dos por ciento de los pacientes en tratamiento con Herceptin® más anastrozol sobrevivieron por al menos 2 años en comparación con 45% en tratamiento de anastrozol solo.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Herceptin® (F.F. Solución)

Cáncer de mama temprano

En el contexto adyuvante, Herceptin® se investigó en 4 estudios extensos, multicéntricos, aleatorizados de fase 3:

- El estudio BO16348 se diseñó para comparar uno y dos años de tratamiento con Herceptin® administrado tres veces a la semana comparado con la observación de pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo posterior a cirugía con quimioterapia y radioterapia establecidas (si aplica). Además, se realizó una comparación de dos años de tratamiento con Herceptin® comparado con un año de tratamiento con Herceptin®. A los pacientes asignados a recibir tratamiento con Herceptin® se les administró una dosis de carga inicial de 8 mg/kg, seguida de dosis de 6 mg/kg administradas cada tres semanas durante un año o dos años.
- Los estudios NCCTG N9831 y NSAPB-B31 que comprenden el análisis conjunto se diseñaron para investigar la utilidad clínica de la combinación del tratamiento con Herceptin® IV y paclitaxel después de quimioterapia AC; de manera adicional, el estudio NCCTG N9831 investigó la adición de Herceptin® de manera secuencial a la quimioterapia con AC-paclitaxel en pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo posterior a cirugía.
- El estudio BCIRG 006 fue diseñado para investigar la combinación del tratamiento con Herceptin® y docetaxel, ya fuera luego de quimioterapia con AC o en combinación con docetaxel y carboplatino en pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo posterior a cirugía.

El cáncer de mama temprano en el estudio BO16348 se limitó a adenocarcinoma de mama operable, primario, invasivo, con tumores con ganglios axilares positivos o negativos de al menos 1 cm de diámetro.

Los resultados de eficacia del estudio BO16348 se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 3. Resultados de eficacia (estudio BO16348): Resultados a los 12 meses* y 8 años de la mediana de seguimiento.**

Parámetro	Mediana de seguimiento 12 meses		Mediana de seguimiento 8 años	
	Observación N=1693	Herceptin® 1 año N = 1693	Observación N= 1697***	Herceptin® 1 año N = 1702***
Supervivencia libre de enfermedad				
- Núm. de pacientes con evento	219 (12.9%)	127 (7.5%)	570 (33.6%)	471 (27.7%)
- Núm. de pacientes sin evento	1474 (87.1%)	1566 (92.5%)	1127 (66.4%)	1231 (72.3%)
Valor p vs. observación	< 0.0001		< 0.0001	
Hazard Ratio vs. observación	0.54		0.76	

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Herceptin® (F.F. Solución)

Supervivencia libre de recurrencia				
- Núm. de pacientes con evento	208 (12.3%)	113 (6.7%)	506 (29.8%)	399 (23.4%)
- Núm. de pacientes sin evento	1485 (87.7%)	1580 (93.3%)	1191 (70.2%)	1303 (76.6%)
Valor p vs. observación	< 0.0001		< 0.0001	
Hazard Ratio vs. observación	0.51		0.73	
Supervivencia libre de enfermedad a distancia				
- Núm. de pacientes con evento	184 (10.9%)	99 (5.8%)	488 (28.8%)	399 (23.4%)
- Núm. de pacientes sin evento	1508 (89.1%)	1594 (94.6%)	1209 (71.2%)	1303 (76.6%)
Valor p vs. observación	< 0.0001		< 0.0001	
Hazard Ratio vs. observación	0.50		0.76	
Supervivencia general (muerte)				
- Núm. de pacientes con evento	40 (2.4%)	31 (1.8%)	350 (20.6%)	278 (16.3%)
- Núm. de pacientes sin evento	1653 (97.6%)	1662 (98.2%)	1347 (79.4%)	1424 (83.7%)
Valor p vs. observación	0.24		0.0005	
Hazard Ratios vs. observación	0.75		0.76	

* El criterio de valoración co-primario de SLE de 1 año vs. la observación cumplieron con el límite estadístico predefinido

** Análisis final (incluyendo el cruce del 52% de los pacientes provenientes del grupo de observación a Herceptin®)

*** Existe una discrepancia en el tamaño general de la muestra 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 los 12 meses

Los resultados de eficacia del análisis provisional de eficacia cruzaron el límite estadístico pre-especificado en el protocolo para la comparación de 1 año de Herceptin® vs. la observación. Después de una mediana de seguimiento a los 12 meses, el *Hazard Ratio* (HR) de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue de 0.54 (IC del 95% 0.44, 0.67), que se traduce en un beneficio absoluto, en términos de una tasa de supervivencia libre de enfermedad de 2 años, de 7.6 puntos porcentuales (85.8% vs. 78.2%) a favor del grupo de Herceptin®

Se realizó un análisis final después del seguimiento con una mediana de 8 años, que mostró que el tratamiento con Herceptin® por 1 año se asocia con una reducción del riesgo del 24% en comparación con la observación únicamente (HR=0,76, IC del 95% 0.67, 0.86). Esto se traduce en un beneficio absoluto en términos de un índice de supervivencia libre de enfermedad de 8 años de 6.4 puntos porcentuales a favor del tratamiento con Herceptin® por 1 año.

En este análisis final, la ampliación del tratamiento con Herceptin® por dos años no mostró ningún beneficio adicional sobre el tratamiento de 1 año [HR de la SLE en la población de intención de tratar (ITT) de 2 años vs. 1 año = 0.99 (IC del 95%: 0.87, 1.13), valor p = 0.90 e HR de la SG = 0.98 (0.83, 1.15); valor p = 0.78]. La tasa de disfunción cardíaca asintomática aumentó en el grupo de tratamiento de 2 años (8.1% vs. 4.6% en el grupo de tratamiento de 1 año). Más pacientes

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Herceptin® (F.F. Solución)

experimentaron al menos un evento adverso de grado 3 o 4 en el grupo de tratamiento de 2 años (20.4%) en comparación con el grupo de tratamiento de 1 año (16.3%).

En el análisis conjunto de los estudios NCCTG N9831 y NSABP-B31, el cáncer de mama temprano se limitó a mujeres con cáncer de mama operable de alto riesgo, definido como HER2 positivo y ganglios linfáticos axilares positivos o HER2 positivo y ganglios linfáticos negativos con características de alto riesgo (tamaño del tumor > 1 cm y RE (Receptores de Estrógeno) negativo o tamaño del tumor > 2 cm, sin importar el estado hormonal). Herceptin® se administró en combinación con paclitaxel, seguido de quimioterapia con AC. Paclitaxel se administró de la siguiente manera:

- paclitaxel intravenoso – 80 mg/m² como infusión IV continua, administrada cada semana durante 12 semanas, o
- paclitaxel intravenoso – 175 mg/m² como infusión IV continua, administrada cada 3 semanas durante 4 ciclos (día 1 de cada ciclo).

Tabla 4. Resumen de resultados de eficacia del análisis conjunto de los estudios NCCTG N9831 y NSABP B-31 al tiempo del análisis definitivo SLE).

Parámetro	AC→P (N=1679)	AC→PH (N=1672)	Valor p vs. AC→P	Hazard Ratio vs. AC→P (IC del 95%)
Supervivencia libre de enfermedad Núm. de pacientes con evento (%)	261 (15.5)	133 (8.0)	< 0.0001	0.48 (0.39, 0.59)
Recurrencia a distancia Núm. de pacientes con evento (%)	193 (11.5)	96 (5.7)	< 0.0001	0.47 (0.37, 0.60)
Muerte (evento SG): Núm. de pacientes con evento (%)	92 (5.5)	62 (3.7)	0.014**	0.67 (0.48, 0.92)

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

** En duración mediana de seguimiento de 1.8 años para los pacientes en el grupo AC → P y 2.0 años para los pacientes en el brazo de AC → PH

** Valor p para el sistema operativo no cruzó la frontera estadística pre-especificada para la comparación de AC → PH vs AC → P

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

Para el criterio de valoración primario, la SLE, la adición de Herceptin® a la quimioterapia con paclitaxel resultó en una disminución del 52% en el riesgo de recurrencia de la enfermedad. El

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Herceptin® (F.F. Solución)

hazard ratio se traduce en un beneficio absoluto en términos de una tasa de supervivencia libre de enfermedad a 3 años, de 11.8 puntos porcentuales (87.2% vs. 75.4%) a favor del grupo tratado con AC→PH (Herceptin®).

En el pre-análisis final de supervivencia global 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 mejoría estadísticamente significativa en la SG en comparación con AC →P (HR = 0.64 estratificada; IC del 95% [0.55, 0.74]; log Rank p-valor < 0.0001). A los 8 años, se estimó que la tasa de supervivencia a ser el 86.9% en el grupo de AC → PH y el 79.4% en el grupo de AC →P, un beneficio absoluto de 7.4% (IC del 95%: 4.9%, 10.0%).

Los resultados finales del sistema operativo desde el análisis conjunto de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831 se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 5: Análisis de supervivencia general final del análisis conjunto de los ensayos NSABP

Parámetro	AC → P (N=2032)	AC →PH (N=2031)	Valor de p versus AC→P	Cociente de riesgos versus AC→P (95% CI)
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

En el estudio BCIRG 006, el cáncer de mama temprano HER-2 positivo se limitó a pacientes con ganglios linfáticos positivos o ganglios linfáticos negativos con alto riesgo, definido como implicación de ganglios linfáticos negativos (pN0) y al menos 1 de los siguientes factores: tamaño tumoral mayor que 2 cm, receptores de estrógenos y de progesteronas negativos, histológicos y/o de grado nuclear 2 a 3, o mayores de 35 años de edad. Herceptin® se administró ya fuera en combinación con docetaxel, luego de quimioterapia con AC (AC-DH) o en combinación con docetaxel y carboplatino (DCarbH).

Docetaxel se administró de la siguiente manera:

- por vía intravenosa (100 mg/m² como infusión IV durante 1 hora) administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos (día 2 del primer ciclo de docetaxel, luego el día 1 de cada ciclo subsiguiente), o
- por vía intravenosa (75 mg/m² como infusión IV durante 1 hora) administrado cada 3 semanas durante 6 ciclos (día 2 del primer ciclo, luego el día 1 de cada ciclo).

La terapia con docetaxel estuvo seguida por carboplatino (en el AUC objetivo = 6 mg/mL/min) administrado por infusión IV durante 30-60 minutos cada 3 semanas para un total de 6 ciclos.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Herceptin® (F.F. Solución)

Los resultados de eficacia del estudio BCIRG 006 se resumen en las siguientes tablas:

Tabla 6. Descripción general de los análisis de eficacia de AC→D vs. AC→DH (Estudio BCIRG 006)

Parámetro	AC→D (N=1073)	AC→DH (N=1074)	Valor p vs. AC→D (rango logarítmico)	Hazard ratio vs. AC→D (IC del 95%)
Supervivencia libre de enfermedad				
Núm. de pacientes con evento	195	134	< 0.0001	0.61 (0.49, 0.77)
Recurrencia a distancia				
Núm. de pacientes con evento	144	95	< 0.0001	0.59 (0.46, 0.77)
Supervivencia general (muerte)				
Núm. de pacientes con evento	80	49	0.0024	0.58 (0.40, 0.83)

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

Tabla 7. Descripción general de los análisis de eficacia AC→D vs. DCarbH (Estudio BCIRG 006)

Parámetro	AC→D (N=1073)	DCarbH (N=1075)	Valor p vs. AC→D (rango logarítmico)	Hazard ratio vs. AC→D (IC del 95%)
Supervivencia libre de enfermedad				
Núm. de pacientes con evento	195	145	0.0003	0.67 (0.54, 0.83)
Recurrencia a distancia				
Núm. de pacientes con evento	144	103	0.0008	0.65 (0.50, 0.84)
Muerte (evento SG)				
Núm. de pacientes con evento	80	56	0.0182	0.66 (0.47, 0.93)

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

En el estudio BCIRG 006 para el criterio de valoración primario, la SLE, el índice de riesgo se traduce en un beneficio absoluto, en términos de una tasa de supervivencia libre de enfermedad a 3 años, de 5.8 puntos porcentuales (86.7% vs. 80.9%) a favor del grupo de AC→DH (Herceptin®) y 4.6 puntos porcentuales (85.5% vs. 80.9%) a favor del grupo DCarbH (Herceptin®) en comparación con AC→D.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Herceptin® (F.F. Solución)

Para el criterio de valoración secundario de supervivencia general, el tratamiento con AC→DH redujo el riesgo de muerte en un 42% en comparación con AC→D (Hazard Ratio de 0.58 [IC del 95%: 0.40, 0.83]

$p = 0.0024$, prueba de rango logarítmico) y el riesgo de muerte redujo en un 34% para los pacientes tratados con DCarbH en comparación con los pacientes tratados con AC→D (Hazard Ratio de 0.66 [IC del 95%: 0.47, 0.93], $p = 0.0182$). En el estudio BCIRG 006, para el momento del segundo análisis provisional, 185 pacientes aleatorizados habían muerto: 80 pacientes (7.5%) en el grupo de AC→D, 49 pacientes (4.6%) en el grupo de AC→DH y 56 pacientes (5.2%) en el grupo de DCarbH. La mediana de la duración del seguimiento fue de 2.9 años en el grupo de AC→D y de 3.0 años en ambos grupos de AC→DH y DCarbH.

En la indicación de neoadyuvancia-adyuvancia, Herceptin® se evaluó en 3 estudios en fase II.

- El estudio MO16432 investigó un total de 10 ciclos de quimioterapia neoadyuvante [una antraciclina y un taxano (AP+H seguido de P+H, seguido de CMF+H) administrado de manera concomitante con Herceptin® neoadyuvante-adyuvante, o quimioterapia neoadyuvante sola, seguida de Herceptin® adyuvante hasta por 1 año de tratamiento en total] en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (estadio III) o inflamatorio HER2 positivo de diagnóstico reciente.
- El estudio BO22227 se diseñó para demostrar la no inferioridad del tratamiento con Herceptin® subcutáneo en comparación con Herceptin® intravenoso con base en criterios de valoración co-primarios de eficacia y farmacocinética. (trastuzumab C_{min} en ciclo de pre-dosis de 8, y la tasa de pCR en la cirugía definitiva, respectivamente). Los pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) u operable, HER2 positivo, incluyendo cáncer de mama inflamatorio, recibieron ocho ciclos de Herceptin® IV o Herceptin SC administrado de manera concomitante con quimioterapia (docetaxel seguido de FEC), seguidos de cirugía y terapia continua con Herceptin® IV o Herceptin SC según se aleatorizó originalmente por 10 ciclos adicionales para un total de un año de tratamiento.

Los resultados de eficacia del estudio MO16432 se resumen en la siguiente tabla. La mediana de la duración del seguimiento en el grupo de Herceptin® fue de 3.8 años.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Herceptin® (F.F. Solución)

Tabla 8. Descripción general de los análisis de eficacia (estudio M016432).

Parámetro	Quimioterapia + Herceptin® (n=115)	Solo quimioterapia (n=116)	
Supervivencia libre de eventos			Índice de riesgo (IC del 95%)
Núm. de pacientes con evento	46	59	0.65 (0.44, 0.96) p=0.0275
Respuesta patológica completa total* (IC del 95%)	40% (31.0, 49.6)	20.7% (13.7, 29.2)	p=0.0014

* Definida como la ausencia de cualquier cáncer invasivo tanto en los ganglios mamarios como axilares.

Para el criterio de valoración primario, SLE, la adición de Herceptin® a la quimioterapia neoadyuvante seguida de Herceptin® adyuvante para una duración total de 52 semanas resultó en una reducción del 35% en el riesgo de progresión/recurrencia de enfermedad. El *hazard ratio* se traduce en un beneficio absoluto en términos de una tasa de supervivencia libre de eventos a 3 años de 13 puntos porcentuales (65% vs. 52%) a favor del grupo tratado con Herceptin®.

En el estudio BO22227, el análisis de eficacia de los criterios de valoración co-primarios, pCR, definidos como la ausencia de células neoplásicas invasivas en la mama, resultó en tasas del 40.7% (IC del 95%: 34.7, 46.9) en el grupo de Herceptin® IV y 45.4% (IC del 95%: 39.2%, 51.7%) en el grupo de Herceptin® SC, una diferencia del 4.7% a favor del grupo de Herceptin® SC. El límite menor del intervalo de confianza unilateral del 97.5% para la diferencia en los índices de pCR fue de -4.0, mientras que el margen de no inferioridad previamente definido fue de -12.5%, lo que implicó que se estableció una no inferioridad de la formulación SC en comparación con la formulación IV con base en este criterio de valoración. Para el criterio de valoración co-primario de farmacocinética. (vea el numeral 5. *Farmacocinética y Farmacodinamia en Humanos*).

Tabla 9. Resumen de la respuesta patológica completa (pCR).

	Herceptin® (n=263)
pCR (ausencia de células neoplásicas invasoras en pecho)	107 (40.7%)
Sin respuesta	156 (59.3%)
IC del 95% exacto para la tasa de pCR ¹	34.7 : 46.9
Diferencia en pCR (brazo SC menos brazo IV)	4.70
Límite inferior de un lado IC 97.5%, para la diferencia en pCR ²	-4.0

¹ Intervalo de confianza para una muestra binomial utilizando el método de Pearson-Clopper

² Corrección de continuidad de Anderson y Houck (1986) se ha utilizado en este cálculo

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Herceptin® (F.F. Solución)

Los análisis con seguimiento a largo plazo de una duración media superior a 40 meses apoyaron la eficacia no inferior de Herceptin SC en comparación con Herceptin IV con resultados comparables de ambos SSC y la SG (3 años las tasas de SSE de 73% en el brazo de Herceptin y IV 76% en el grupo SC Herceptin, y de 3 años las tasas de SG de 90% en el brazo de Herceptin IV y el 92% en el brazo de Herceptin SC).

Para no inferioridad del punto final PK co-primario, valor C_{min} trastuzumab en estado estacionario al final del tratamiento del Ciclo 7, (ver “*Propiedades farmacocinéticas.*”)

Cáncer gástrico avanzado

Los resultados de eficacia del estudio BO18255 se resumen en la Tabla 6. Se reclutó a pacientes sin tratamiento previo para el adenocarcinoma localmente avanzado o recurrente y/o metastásico inoperable HER2 positivo de estómago o de unión gastroesofágica no susceptibles de terapia curativa. El criterio de valoración primario fue la supervivencia general, que se definió como el tiempo entre la fecha de aleatorización y la fecha de la muerte por cualquier causa. En el momento del análisis, había muerto un total de 349 pacientes aleatorizados: 182 pacientes (62.8%) en el grupo de referencia y 167 pacientes (56.8%) en el grupo de tratamiento. La mayoría de las muertes se debió a eventos relacionados con el cáncer subyacente.

La supervivencia general fue significativamente mayor en el grupo de Herceptin® + capecitabina/5-FU y cisplatino, en comparación con el grupo tratado con capecitabina/5-FU y cisplatino ($p = 0.0046$, prueba Log-Rank). La mediana del tiempo de supervivencia fue de 11.1 meses con capecitabina/5-FU y cisplatino, y de 13.8 meses con Herceptin® + capecitabina/5-FU y cisplatino. El riesgo de muerte se vio reducido en 26% (Hazard Ratio [HR] 0.74, IC de 95% [0.60-0.91]) en los pacientes del grupo tratado con Herceptin®, en comparación con el grupo tratado con capecitabina/5-FU.

Los análisis retrospectivos de subgrupos indican que los tumores objetivo con niveles más altos de proteína HER2 (IHC 2+/FISH+ e IHC 3+/sin importar el estatus de FISH) generan un mayor efecto del tratamiento. La mediana de supervivencia general para el grupo con expresión el HER2 fue de 11.8 meses en comparación con 16 meses, HR 0.65 (IC de 95% 0.51-0.83), y la mediana de la supervivencia sin progresión fue de 5.5 meses vs. 7.6 meses, IR 0.64 (IC de 95% 0.51-0.79) para capecitabina /5-FU y cisplatino y Herceptin® + capecitabina /5-FU y cisplatino respectivamente.

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

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Herceptin® (F.F. Solución)

Tabla 10. Resumen de eficacia del estudio B018255

Parámetro	FP n = 290	FP+H n = 294	HR (IC de 95%)	valor p
Supervivencia global, mediana en meses	11.1	13.8	0.74 (0.60-0.91)	0.0046
Supervivencia libre de progresión, mediana en meses	5.5	6.7	0.71 (0.59-0.85)	0.0002
Tiempo hasta la progresión de la enfermedad, mediana en meses	5.6	7.1	0.70 (0.58-0.85)	0.0003
Tasa de respuesta global, %	34.5%	47.3%	1.70 ^a (1.22, 2.38)	0.0017
Duración de la respuesta, mediana en meses	4.8	6.9	0.54 (0.40-0.73)	< 0.0001

FP: Fluoropirimidina/cisplatino

FP+H: Fluoropirimidina/cisplatino + Herceptin®

^a Cociente de probabilidades

6. CONTRAINDICACIONES

Herceptin® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al trastuzumab o a cualquier otro componente de la fórmula.

Pacientes con disnea de reposo por complicaciones propias de la enfermedad avanzada o a comorbilidades.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Con el fin de mejorar la rastreabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial del producto y el número de lote administrado deberá registrarse (o declararse) con claridad en el expediente del paciente.

La terapia con Herceptin® solo debe ser iniciada bajo supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Reacciones Relacionadas con la Infusión (RRI)

Se sabe que con la formulación IV de Herceptin® se presentan RRI.

RRI pueden ser difícilmente clínicamente distinguibles de reacciones de hipersensibilidad.

Pueden utilizarse medicamentos previos para reducir el riesgo de ocurrencia de RRI.

Se han notificado RRI serios a Herceptin® incluyendo disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno y dificultad respiratoria taquiarritmia supraventricular y urticaria. Los pacientes deberán ser observados en caso de RRI. La

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Herceptin® (F.F. Solución)

interrupción de una infusión IV podría ayudar a controlar tales síntomas y la infusión puede reanudarse cuando los síntomas disminuyan.

Estos síntomas pueden tratarse con un analgésico/antipirético como meperidina o paracetamol o un antihistamínico como difenhidramina. Las reacciones serias se han tratado exitosamente con terapia complementaria, como oxígeno, beta-agonistas y corticoesteroides. En casos poco comunes, estas reacciones se asocian con una evolución clínica que culminó en un desenlace mortal. Los pacientes que experimenten disnea en reposo debido a complicaciones de una enfermedad maligna avanzada o comorbilidades pueden tener mayor riesgo de desarrollar una reacción mortal a la infusión. Estos pacientes no deben ser tratados con Herceptin.

Reacciones Pulmonares

Se han notificado reacciones pulmonares graves con el uso de Herceptin® posterior a la comercialización. En ocasiones, estos eventos han dado lugar a desenlaces mortales y pueden ocurrir como parte de una RRI o con una aparición tardía. Además, se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial como infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria.

Los factores de riesgo asociados a la enfermedad pulmonar intersticial incluyen terapia previa o concomitante con otras terapias anti-neoplásicas que se conoce están asociados a esta, como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo pueden estar en mayor riesgo de presentar eventos pulmonares por complicaciones a causa de una enfermedad maligna avanzada y comorbilidades. Por lo tanto, estos los pacientes no deben ser tratados con Herceptin®.

Disfunción cardíaca

Consideraciones Generales

Los pacientes tratados con Herceptin® presentaron un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (Clase II-IV según la New York Heart Association [NYHA, por sus siglas en inglés]) o disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes que reciben monoterapia con Herceptin® o en combinación con taxanos luego de una quimioterapia con antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). Este puede ser moderado a grave y se ha asociado con la muerte (vea el numeral 7. Precauciones generales), debe tenerse precaución en el tratamiento de pacientes con mayor riesgo cardíaco (p. ej.: hipertensión, coronariopatía documentada, ICC, disfunción diastólica, edad avanzada).

Las simulaciones del modelo farmacocinético de población indican que trastuzumab puede permanecer en la circulación por hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con Herceptin® IV

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA **Herceptin® (F.F. Solución)**

Los pacientes que reciban antraciclinas luego de suspender el tratamiento con Herceptin® también presentan mayor riesgo de disfunción cardíaca.

De ser posible, los médicos deberán evitar la administración de terapia basada en antraciclinas hasta por 7 meses después de suspender la administración de Herceptin®. Si se utilizan antraciclinas, la función cardíaca del paciente deberá monitorearse de manera cuidadosa.

Los candidatos para el tratamiento con Herceptin®, en particular aquéllos con una exposición previa a alguna antraciclina, deberán someterse a una evaluación cardíaca en el periodo basal que incluya historial cardíaco y examen físico, así como electrocardiograma (ECG) ecocardiograma y/o angiografía con radionúclidos (MUGA). El monitoreo puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca, incluyendo signos y síntomas de ICC. Las evaluaciones cardíacas, según se hayan llevado a cabo en el periodo basal, deberán repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses luego de la suspensión del tratamiento hasta que transcurran 24 meses desde la última administración de Herceptin®. Si el porcentaje de FEVI disminuye 10 puntos con respecto al valor observado en el periodo basal y a menos del 50%, deberá suspenderse la administración de Herceptin® y deberá repetirse la evaluación de la FEVI dentro de un periodo de 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado, o si ha disminuido aún más, o si se ha desarrollado una ICC clínicamente significativa, deberá considerarse la suspensión de la administración de Herceptin®, a menos que se considere que los beneficios para el paciente son mayores que los riesgos. Los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca asintomática pueden obtener beneficios de un monitoreo más frecuente (por ejemplo, cada 6 a 8 semanas). Si los pacientes tienen una disminución persistente en la función ventricular izquierda, pero permanecen asintomáticos, el médico debería considerar suspender la terapia si no se ha observado ningún beneficio clínico con la terapia con Herceptin®.

La seguridad de la continuación o reanudación de la terapia con Herceptin® en pacientes que experimentan disfunción cardíaca no se ha estudiado previamente. En caso de desarrollar insuficiencia cardíaca sintomática durante la terapia con Herceptin®, ésta deberá tratarse con medicamentos estándar para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC). En los estudios clave, la mayoría de los pacientes que desarrollaron IC o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con tratamiento estándar para la IC, compuesto por inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) o bloqueador del receptor de angiotensina (ARB) y un β -bloqueador. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos y evidencia de un beneficio clínico con el tratamiento con Herceptin® continuaron con Herceptin® sin eventos cardíacos clínicos adicionales.

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Herceptin® y las antraciclinas no deberán administrarse de manera concomitante en cáncer de mama metastásico.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Herceptin® (F.F. Solución)

Cáncer de mama temprano (CMT)

En los pacientes con CMT, se deben realizar valoraciones cardíacas iguales a la realizada al inicio del tratamiento, y se deberán repetir cada 3 meses durante y cada 6 meses tras suspender el tratamiento hasta 24 meses después de la última administración de Herceptin®. En los pacientes que reciben quimioterapia que contiene antraciclina, se recomienda monitoreo adicional y se deberá realizar anualmente hasta por 5 años después de la última administración de Herceptin®; o más tiempo, si se observa una disminución continua en la FEVI.

Los pacientes con antecedentes de infarto agudo al miocardio, angina de pecho bajo tratamiento, antecedentes o presencia de ICC (NYHA Clase II-IV), otras cardiomiopatías, arritmia cardíaca bajo tratamiento, enfermedad valvular cardíaca clínicamente significativa, hipertensión no controlada adecuadamente (incluye hipertensión tratada con un medicamento estándar) y derrame pericárdico hemodinámicamente efectivo se excluyeron de los estudios clínicos de Herceptin® adyuvante en cáncer de mama.

Tratamiento adyuvante

No se deben administrar simultáneamente Herceptin® y antraciclinas durante el tratamiento adyuvante.

En pacientes con CMT se observó un aumento en la incidencia de eventos cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando se administró Herceptin® luego de una quimioterapia con antraciclina en comparación con la administración de un régimen sin antraciclinas a base de docetaxel y carboplatino. La incidencia fue más marcada cuando se administró en forma concurrente Herceptin® y taxanos en comparación con administración subsecuente a taxanos. Sin importar el régimen utilizado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos ocurrieron durante los primeros 18 meses.

Los factores de riesgo para eventos cardíacos identificados en cuatro estudios a gran escala de uso como adyuvante incluyeron: edad avanzada (≥ 50 años), nivel bajo de la FEVI en el periodo basal y disminución ($\geq 55\%$), FEVI baja antes o después del inicio del tratamiento de paclitaxel, del tratamiento de Herceptin® y del uso previo o concurrente de medicamentos antihipertensivos. En los pacientes que reciben Herceptin® después de terminar el tratamiento con quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció con una dosis acumulativa más alta de antraciclina administrada antes del inicio de Herceptin® y un índice de masa corporal más elevado (IMC > 25 kg/m²).

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En los pacientes con CMT elegibles para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, se deberá emplear con precaución Herceptin® en forma concurrente con antraciclinas y únicamente en pacientes sin pretratamiento con quimioterapia. Las máximas dosis acumulativas de los esquemas de antraciclinas en dosis bajas no deberán exceder de 180 mg/m² (doxorrubicina) o 360 mg/m² (epirrubicina).

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Herceptin® (F.F. Solución)

Si los pacientes se trataron concurrentemente con antraciclinas en dosis bajas y Herceptin® en el ámbito neoadyuvante, no se deberá administrar quimioterapia citotóxica adicional después de la cirugía.

La experiencia clínica en el ámbito neoadyuvante-adyuvante es limitada en pacientes mayores de 65 años de edad.

Alcohol bencílico

El uso de alcohol bencílico como conservador en el agua bacteriostática para inyectables en el frasco ampula multidosis de 440 mg ha sido asociado toxicidad en recién nacidos y niños menores de 3 años. Cuando se vaya a administrar Herceptin® a una paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, se debe reconstituir el medicamento con agua para inyectables y utilizarse una dosis única de Herceptin® por frasco ampula; el resto debe desecharse. El agua estéril para inyección, utilizada para reconstituir los viales de dosis únicas de 60 mg y 150 mg, no contiene alcohol bencílico.

Efectos en la capacidad de conducir o de manejar maquinaria

No se han hecho estudios para evaluar los efectos en la capacidad de manejar y utilizar maquinaria. A los pacientes que experimenten síntomas relacionados con la infusión se les recomienda no conducir ni utilizar maquinaria hasta que los síntomas se hayan resuelto completamente.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

Herceptin® debe ser evitado durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre sea mayor que el riesgo potencial para el feto.

Se han reportado casos de alteración en el crecimiento y/o falla renal en asociación con oligohidramnios, algunos asociados con hipoplasia pulmonar fatal del feto, en mujeres embarazadas que recibieron Herceptin® en la etapa de comercialización. Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Herceptin® y al menos 7 meses después de concluirlo. Las mujeres que se embaracen deben ser advertidas de la posibilidad de daño para el feto. Si una mujer embarazada es tratada con Herceptin® o se embaraza mientras es tratada con Herceptin® o se embaraza 7 meses después de la última dosis de Herceptin® es aconsejable realizar un estrecho control por un equipo multidisciplinario. No se sabe si Herceptin® puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas o si puede afectar la capacidad reproductiva. Los estudios reproductivos en animales no mostraron evidencia de fertilidad disminuida o daño al feto (*vea el numeral 12. Precauciones y relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad*).

Madres en periodo de Lactancia

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Herceptin® (F.F. Solución)

Se desconoce si Herceptin® es secretado en la leche humana. Dado que la IgG humana se secreta en la leche humana, y desconociéndose el daño potencial para el niño, debe evitarse la lactancia durante el tratamiento con Herceptin® (vea el numeral 12. Precauciones y relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

Insuficiencia Renal

En un análisis farmacocinético de población, la insuficiencia renal no demostró afectar la disposición de trastuzumab.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Estudios clínicos

Las siguientes categorías de frecuencia han sido utilizadas en esta sección: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy raro ($< 1/10,000$), no conocido (no puede ser estimado de los datos disponibles). Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Lista de reacciones adversas

En la tabla siguiente se presentan las reacciones adversas que se han reportado en asociación con el uso de Herceptin® solo o en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos pivotaes. Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto visto en los ensayos clínicos pivotaes. Dado que Herceptin® se utiliza comúnmente con otros fármacos de quimioterapia y radioterapia a menudo es difícil determinar la relación causal de una reacción adversa a un medicamento/radioterapia en particular.

Tabla 11. Reacciones adversas del medicamento

Clase órgano/sistema	Reacción adversa*	Frecuencia
Infecciones, infestaciones	Nasofaringitis	Muy común
	Infección	Muy Común
	Influenza	Común
	Faringitis	Común
	Sinusitis	Común
	Rinitis	Común
	Infecciones de vías respiratorias superiores	Común
	Infección del vías urinarias	Común
Trastornos de los sistemas	Anemia	Muy común

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Herceptin® (F.F. Solución)

Clase órgano/sistema	Reacción adversa*	Frecuencia
circulatorio y linfático	Trombocitopenia	Muy común
	Neutropenia febril	Muy Común
	Disminución en el conteo de leucocitos/leucopenia	Muy Común
	Neutropenia	Común
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Común
Trastornos de metabolismo y nutrición	Pérdida de peso	Muy común
	Aumento del peso	Muy común
	Disminución del apetito	Muy común
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy común
	Depresión	Común
	Ansiedad	Común
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Muy común
	Cefalea	Muy común
	Parestesia	Muy común
	Hipostesia	Muy común
	Disgeusia	Muy Común
	Hipertonía	Común
	Neuropatía periférica	Común
	Somnolencia	Común
Trastornos oculares	Incremento del lagrimeo	Muy común
	Conjuntivitis	Muy común
Trastornos cardiacos	Fracción de eyección disminuida	Muy Común
	⁺ Insuficiencia cardiaca (congestiva)	Común
	Cardiomiopatía	Común
	⁺¹ Taquiarritmia supraventricular	Común
	¹ Palpitación	Común
Trastornos vasculares	Linfedema	Muy común
	Sofoco	Muy Común
	⁺¹ Hipotensión	Común
	Hipertensión	Común
	Vasodilatación	Común
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	⁺ Disnea	Muy común
	Epistaxis	Muy común
	Dolor orofaríngeo	Muy común
	Tos	Muy común
	Rinorrea	Muy común
	Asma	Común
	Alteraciones pulmonares	Común

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA
Herceptin® (F.F. Solución)

Clase órgano/sistema	Reacción adversa*	Frecuencia
	+Derrame pleural	Común
	Neumonía	Común
	Neumonitis	No común
	Sibilancias	No común
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy común
	Vómito	Muy común
	Nausea	Muy común
	Dolor abdominal	Muy común
	Dispepsia	Muy Común
	Estreñimiento	Muy Común
	Estomatitis	Muy común
Trastornos cutáneos y subcutáneos	Eritema	Muy común
	Erupción	Muy común
	Alopecia	Muy común
	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	Muy Común
	Transtornos ungueales	Muy Común
	Acné	Común
	Dermatitis	Común
	Xerosis	Común
	Hiperhidrosis	Común
	Erupción maculopapular	Común
	Prurito	Común
	Onicoclasia	Común
	Urticaria	Común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy común
	Mialgia	Muy común
	Artritis	Común
	Dorsalgia	Común
	Dolor de huesos	Común
	Espasmos musculares	Común
	Dolor de cuello	Común
	Dolor en extremidades	Común
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Astenia	Muy común
	Dolor torácico	Muy común
	Escalofríos	Muy común
	Fatiga	Muy común
	Síntomas tipo influenza	Muy común
	Reacciones relacionadas con la infusión	Muy común
	Dolor	Muy común

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Herceptin® (F.F. Solución)

Clase órgano/sistema	Reacción adversa*	Frecuencia
	Pirexia	Muy común
	Edema periférico	Muy común
	Inflamación de mucosas	Muy común
	Edema	Común
	Malestar general	Común
Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Toxicidad ungueal	Muy común
Trastornos hepatobiliares	Lesión hepatocelular	Común
	Ictericia	Raro
Trastornos auditivos	Sordera	Poco común

*Las reacciones adversas al medicamento (RAM) se identificaron como eventos que ocurrieron con al menos un 2% de diferencia en comparación con el grupo de referencia en al menos uno de los principales estudios clínicos aleatorizados.

+ Denota las reacciones adversas que se han notificado en relación con un resultado mortal.

1 Indica las reacciones adversas que se notifican principalmente junto con reacciones relacionadas con la infusión. No se cuenta con porcentajes específicos de éstas.

Inmunogenicidad

En el entorno neoadyuvante-adyuvante de tratamiento en cáncer de mama temprano, 8.1% (24/296) de los pacientes que se les administró Herceptin® IV desarrollaron anticuerpos contra el trastuzumab (independientemente de la presencia de anticuerpos en basal). Se detectaron anticuerpos neutralizantes anti-trastuzumab en muestras post-basal en 2 de 24 muestras de pacientes tratados con Herceptin® IV.

No se sabe la relevancia clínica de los anticuerpos, sin embargo, la farmacocinética, la eficacia (determinada por una respuesta patológica completa [pCR, por sus siglas en inglés]) o la seguridad (determinada por la aparición de reacciones relacionadas a la administración [RRA]) de Herceptin® IV no pareció verse negativamente afectada por estos anticuerpos.

Reacciones relacionadas con la infusión (RRI) e hipersensibilidad

Se observaron RRI como escalofríos y/o fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno y dificultad respiratoria, taquiarritmia supraventricular y urticaria han sido reportados en todos los estudios clínicos con trastuzumab.

IRR/RRA pueden ser clínicamente difíciles de distinguir de las reacciones de hipersensibilidad

La tasa de RRI de todos los grados varió entre los estudios dependiendo de la indicación; ya fuera que Herceptin® se hubiese administrado de manera concomitante con la quimioterapia o como monoterapia además de la metodología de recolección de datos.

En el CMM, la tasa de RRI varió del 49% al 54% en el grupo que contenía Herceptin® comparado con el 36% al 58% en el grupo de comparación (mismo que podía haber contenido otra quimioterapia).

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Herceptin® (F.F. Solución)

Las RRI graves (grado 3 y superiores) oscilaron entre el 5% y el 7% en el grupo que contenía Herceptin® en comparación con el 5 al 6% en el grupo de comparación.

En el CMT, la tasa de RRI varió del 18% al 54% en el grupo que contenía Herceptin® comparado con el 6% al 50% en el grupo de comparación (mismo que podía haber contenido otra quimioterapia). Las RRI graves (grado 3 y superiores) oscilaron entre el 0.5% y el 6% en el grupo que contenía Herceptin® en comparación con el 0.3 al 5% en el grupo de comparación.

En el entorno neoadyuvante-adyuvante en el tratamiento de cáncer temprano (BO22227), las tasas de RRI estuvieron de acuerdo con lo anterior y fueron de 37.2 % en el grupo de Herceptin® IV; los RRI graves de grado 3 fueron del 2.0% en el grupo de Herceptin® IV durante la fase de tratamiento. No se observaron RRI/RRA de grado 4 o 5.

Se observaron reacciones anafilácticas en casos aislados.

Disfunción cardíaca

La insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA Clase II-IV) es una reacción adversa común a Herceptin®. Se ha asociado con un resultado fatal. Se han observado signos y síntomas de disfunción cardíaca como disnea, ortopnea, incremento en la tos, edema pulmonar, ritmo de galope S₃ o disminución de la fracción de eyección ventricular en pacientes tratados con Herceptin® (*vea el numeral 7. Precauciones generales*).

Cáncer de mama metastásico

En función de los criterios utilizados para definir la disfunción cardíaca, la incidencia en los estudios pivotaes de cáncer metastásico varió entre el 9% y el 12% en el grupo de Herceptin® + paclitaxel en comparación con el 1% al 4% en el grupo de paclitaxel solo. En la monoterapia con Herceptin®, la tasa fue del 6% al 9%. La tasa más alta de disfunción cardíaca se observó en pacientes que recibieron tratamiento concomitante con Herceptin® + antraciclina/ciclofosfamida (27%), y fue significativamente mayor que en el grupo de antraciclina/ciclofosfamida sola (7% - 10%). En un estudio posterior con seguimiento prospectivo de la función cardíaca, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática fue del 2.2% en los pacientes que recibieron Herceptin® y docetaxel en comparación con el 0% en los pacientes que recibieron docetaxel solo. La mayoría de los pacientes (79%) que desarrollaron disfunción cardíaca en estos estudios experimentaron una mejoría luego de recibir tratamiento estándar para la ICC.

Cáncer de Mama Temprano (entorno adyuvante)

En tres estudios clínicos pivotaes de Herceptin® como tratamiento adyuvante administrado en combinación con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca de grado 3/4 (ICC sintomática) fue similar en pacientes a quienes se les administró quimioterapia sola y en pacientes a quienes se les administró Herceptin® secuencialmente después de un taxano (0.3 - 0.4%). La tasa fue mayor en pacientes a quienes se les administró Herceptin® de forma concomitante con un taxano (2.0%). A los

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Herceptin® (F.F. Solución)

3 años, el índice de eventos cardíacos en pacientes que recibían AC→P (doxorubicina más ciclofosfamida seguido de paclitaxel) + H (trastuzumab) se estimó en un 3.2% en comparación con un 0.8% en pacientes tratados con AC→P. No se observó aumento de la incidencia acumulativa de eventos cardíacos con el seguimiento posterior a los 5 años.

A 5.5 años, los índices de eventos cardíacos o de FEVI sintomáticos fueron 1.0%, 2.3% y 1.1% en los grupos de tratamiento AC→D (doxorubicina más ciclofosfamida, seguida por docetaxel), AC→DH (doxorubicina más ciclofosfamida, seguida por docetaxel más trastuzumab) y DCarbH (docetaxel, carboplatino y trastuzumab), respectivamente. Para ICC sintomática (NCI-CTC Grado 3-4), los índices a 5 años fueron 0.6%, 1.9% y 0.4% en los grupos de tratamiento AC→D, AC→DH, y DCarbH, respectivamente. El riesgo general de desarrollar eventos cardíacos sintomáticos fue bajo y similar en los pacientes de los grupos AC→D y DCarbH; en comparación a los grupos AC→D y DCarbH, hubo un incremento en el riesgo de desarrollar un evento cardíaco sintomático en los pacientes del grupo AC→DH, siendo discernible por un aumento continuo del índice acumulativo de eventos cardíacos o de la FEVI sintomáticos hasta de 2.3% en comparación con aproximadamente 1% en los dos grupos comparadores AC→D y DCarbH).

Cuando se administró Herceptin® después de completar la quimioterapia adyuvante, se observó insuficiencia cardíaca de Clase III-IV de la NYHA en el 0.6% de las pacientes del grupo de un año. Después de una mediana de seguimiento de 3.6 años, la incidencia de ICC grave y disfunción ventricular izquierda posterior a terapia de Herceptin® de 1 año permaneció baja en 0.8% y 9.8%, respectivamente.

En el estudio BO16348 después de una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC grave (III y IV según la NYHA) en el grupo de tratamiento de Herceptin® por un año fue del 0.8% y la tasa de disfunción ventricular izquierda sintomática y asintomática leve fue del 4.6 %.

La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de por lo menos dos valores de FEVI consecutivos del $\geq 50\%$ después del evento) fue evidente en el caso del 71.4% de los pacientes tratados con Herceptin®. La reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda sintomática y asintomática leve se demostró en el 79.5 % de los pacientes. Aproximadamente el 17% de los eventos relacionados con disfunción cardíaca ocurrieron después de finalizar Herceptin®.

En los análisis conjuntos de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831, con una mediana de seguimiento de 8.1 años en el grupo de AC→PH (doxorubicina más ciclofosfamida, seguidas por paclitaxel más trastuzumab), la incidencia por paciente de disfunción cardíaca de nueva aparición, determinada por la FEVI, permaneció sin cambios en comparación con el análisis realizado a una mediana de seguimiento de 2.0 años en el grupo de AC→PH: 18.5% de los pacientes de AC→PH con disminución de la FEVI de $\geq 10\%$ hasta menos de 50%. Se reportó reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda en el 64.5% de los pacientes que experimentaron una ICC sintomática en el grupo AC→PH, siendo asintomática en el último seguimiento, y con una recuperación total o parcial de la FEVI en el 90.3%

Cáncer de Mama Temprano (contexto neoadyuvante-adyuvante)

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Herceptin® (F.F. Solución)

En el estudio pivotal MO16432 Herceptin® se administró de manera concomitante con quimioterapia neoadyuvante con tres ciclos de doxorrubicina (una dosis acumulativa de 180 mg/m²). La incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue 1.7% en el grupo de tratamiento con Herceptin®. En el estudio pivotal BO22227, Herceptin® se administró simultáneamente con la quimioterapia neoadyuvante que contenía cuatro ciclos de epirrubicina (dosis acumulada de 300 mg / m²); a una mediana de seguimiento de 40 meses, la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva fue del 0% con Herceptin® administrado por vía IV.

Cáncer gástrico avanzado

En el estudio BO18255, en la selección, la mediana del valor de la FEVI fue del 64% (rango del 48% al 90%) en el grupo de fluoropirimidina/cisplatino (FP) y del 65% (rango del 50% al 86%) en el grupo de Herceptin® más fluoropirimidina/cisplatino (H+FP).

La mayoría de las disminuciones de la FEVI observadas en el estudio BO18255 fueron asintomáticas, con excepción de un paciente en el grupo de Herceptin® cuya disminución de la FEVI coincidió con insuficiencia cardíaca.

Tabla 12. Resumen del cambio desde el punto basal de la FEVI (estudio BO18255)

Decremento en el FEVI: Valor post-selección más bajo	Fluoropirimidina/Cisplatino (n = 290) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)	Trastuzumab/Fluoropirimidina/Cisplatino (n = 294) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)
*Decremento en el FEVI de $\geq 10\%$ a un valor de $< 50\%$	1.1 %	4.6 %
Valor absoluto $< 50\%$	1.1%	5.9 %
*Decremento en el FEVI de $\geq 10\%$ a un valor de $\geq 50\%$	11.8 %	16.5 %

*Sólo se incluyen pacientes cuyo método de evaluación en esa visita es el mismo que en sus evaluaciones iniciales (F + C, n = 187 y H + FC, n = 237)

Tabla 13. Eventos adversos cardíacos (estudio BO18255)

	Fluoropirimidina/Cisplatino (n = 290) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)	Trastuzumab/Fluoropirimidina/Cisplatino (n = 294) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)
Eventos cardíacos totales	6%	6%
\geq Grado 3 NCI CTCAE V3.0	*3%	**1%

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Herceptin® (F.F. Solución)

* 9 pacientes experimentaron 9 eventos

** 4 pacientes experimentaron 5 eventos

En general, no hubo diferencias significativas en cuanto a cardiotoxicidad entre el grupo de tratamiento y el grupo comparador.

Toxicidad hematológica

Cáncer de mama

La toxicidad hematológica es poco frecuente tras la administración de la monoterapia con Herceptin® IV en el cáncer de mama metastásico, leucopenia de grado 3 de la OMS, trombocitopenia y anemia en el < 1% de los pacientes. No se observaron toxicidades de grado 4 de la OMS. Hubo un aumento en las toxicidades hematológicas de grado 3 o 4 de la OMS en pacientes tratados con la combinación de Herceptin® y paclitaxel en comparación con los pacientes que recibieron paclitaxel solo (34% vs. 21%). La toxicidad hematológica también aumentó en los pacientes que recibieron Herceptin® y docetaxel en comparación con docetaxel solo (32% de neutropenia grado 3/4 vs. 22%, utilizando los criterios NCI-CTC). La incidencia de neutropenia febril/septicemia neutropénica también aumentó en los pacientes tratados con Herceptin® más docetaxel (23% vs. 17% de los pacientes tratados con docetaxel solo).

Con base en los criterios NCI-CTC, en el estudio BO16348, el 0.4% de los pacientes tratados con Herceptin® experimentaron un cambio de grados 3 o 4 a partir del punto basal en comparación con el 0.6% en el grupo de observación.

Cáncer gástrico avanzado

A continuación se muestran los EA notificados con más frecuencia, de grado ≥ 3 que aparecieron con una tasa de incidencia de por lo menos el 1% por tratamiento del estudio, que se clasificaron en la SOC (Clasificación por Órganos y Sistemas) de trastornos de los sistemas circulatorio y linfático:

Tabla 14. EA de grado ≥ 3 notificados de manera frecuente en la SOC de trastornos de los sistemas circulatorio y linfático.

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

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Herceptin® (F.F. Solución)

El porcentaje total de pacientes que experimentaron algún EA (es decir, de grado ≥ 3 según la NCI CTCAE v3.0) catalogado bajo esta SOC fue de 38% en el grupo tratado con FP y de 40% en el grupo tratado con FP + H.

En general, no hubo diferencias significativas en cuanto a toxicidad hematológica entre el grupo de tratamiento y el grupo comparador.

Toxicidad hepática y renal

Cáncer de mama

Se ha observado toxicidad hepática de grado 3 ó 4 de la clasificación de la OMS en el 12% de las pacientes tras la administración de Herceptin® IV como monoterapia para la enfermedad metastásica. Esta toxicidad fue asociada con la progresión de la enfermedad en el hígado en el 60% de estas pacientes.

La toxicidad hepática de grado 3 ó 4 de la clasificación de OMS fue observada menos frecuentemente en las pacientes que recibieron Herceptin® IV y paclitaxel en comparación con las pacientes que recibieron paclitaxel solo (7 % vs 15 %). No se ha detectado toxicidad renal de grado 3 ó 4 de la clasificación de la OMS.

Cáncer gástrico avanzado

En el estudio BO18255, no se observaron diferencias significativas en los perfiles de toxicidad hepática y renal entre los dos grupos de tratamiento.

La toxicidad renal de grado ≥ 3 según la NCICTCAE (v 3.0) no fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron Herceptin® IV que en aquellos en el grupo tratado con F+P (3% y 2%, respectivamente).

Eventos adversos de grado ≥ 3 según los NCI-CTCAE (versión 3.0) en la SOC de trastornos hepatobiliares: la hiperbilirrubinemia fue el único EA notificado y no fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron Herceptin® IV que en los del grupo de F+P (1% y < 1%, respectivamente).

Diarrea

Cáncer de mama

De las pacientes tratadas con monoterapia con Herceptin® IV en la indicación de metastásico, el 27% experimentó diarrea. También se observó un aumento en la incidencia de diarrea, principalmente de intensidad leve a moderada, en los pacientes que recibieron Herceptin® IV en combinación con paclitaxel en comparación con los pacientes que recibieron paclitaxel solo.

En el estudio BO16348, el 8% de los pacientes tratados con Herceptin® IV experimentaron diarrea durante el primer año de tratamiento.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Herceptin® (F.F. Solución)

Cáncer gástrico avanzado

En el estudio BO18255, 109 pacientes (37%) que participaron en el grupo de tratamiento que contenía Herceptin®, frente a 80 pacientes (28%) en el grupo comparador, experimentaron diarrea de algún grado. Utilizando los criterios de gravedad del NCI-CTCAE v3.0, el porcentaje de pacientes que experimentaron diarrea de grado ≥ 3 fue de 4% en el grupo tratado con FP vs 9% en el grupo tratado con FP+H.

Infección

Se ha registrado un incremento en la incidencia de infecciones, principalmente infecciones leves de las vías respiratorias altas de poca importancia clínica o infecciones por catéter, sobre todo entre las pacientes tratadas con Herceptin®

Evaluación posterior a la comercialización

Tabla 15. Reacciones adversas notificadas en la post-comercialización

Clase órgano/sistema	Reacción adversa
Trastornos de los sistemas circulatorio y linfático	Hipoprotrombinemia
	Trombocitopenia inmune
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica
Trastornos oculares	Madarosis
Enfermedades cardíacas	Choque cardiogénico
	Taquicardia
	Broncoespasmo
	Disminución de la saturación de oxígeno
	Insuficiencia respiratoria
	Enfermedad pulmonar intersticial
	Infiltración pulmonar
	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
	Dificultad respiratoria
	Fibrosis pulmonar
	Hipoxia
	Edema laríngeo
Desordenes renales y urinarios	Glomerulonefropatía
	Trastorno renal
Trastornos del embarazo, puerperio y perinatales	Hipoplasia pulmonar
	Hipoplasia renal
	Oligohidramnios

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Herceptin® (F.F. Solución)

Eventos Adversos

La Tabla 16 indica que los eventos adversos que se han notificado históricamente en pacientes que recibieron Herceptin®. Dado que no se ha encontrado ninguna evidencia de una asociación causal entre Herceptin® y dichos eventos, estos no se consideran como eventos esperados con fines de notificación regulatoria.

Tabla 16. Eventos adversos

Clase órgano/sistema	Evento adverso
Infecciones e infestaciones	Celulitis
	Erisipela
	Sepsis
	Meningitis
	Bronquitis
	Herpes zoster
	Cistitis
Sangre y del sistema linfático	Leucemia
Trastornos del sistema inmunológico	Anafilaxis
	Shock anafiláctico
Trastornos psiquiátricos	Pensamiento anormal
Trastornos del sistema nervioso	Ataxia
	Paresia
	Trastorno cerebrovascular
	Edema cerebral
	Letargo
	Coma
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo
Trastornos cardíacos	Derrame pericárdico
	Bradicardia
	Pericarditis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Singulto
	Disnea de esfuerzo
Trastornos gastrointestinales	Gastritis
	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Insuficiencia hepática
Trastornos osteomuscular y del tejido conectivo,	Dolor musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios	Disuria
Trastornos de mama o del sistema	Mastalgia

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Herceptin® (F.F. Solución)

reproductivo	
Trastornos generales y del sitio de administración	Malestar Torácico

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

No se han realizado estudios formales de interacción medicamentosa con Herceptin® en seres humanos. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre Herceptin y los medicamentos concomitantes utilizados en los estudios clínicos (*vea el numeral 5. Farmacocinética y Farmacodinamia en Humanos*).

En estudios en los que se administró Herceptin® en combinación con docetaxel, carboplatino, o anastrozol, la farmacocinética de estos medicamentos no se vio alterada como tampoco se alteró la farmacocinética de trastuzumab.

Las concentraciones de paclitaxel y doxorrubicina (y de sus principales metabolitos 6- α -hidroxil-paclitaxel, POH y doxorrubicinol, DOL) no se vieron alteradas en presencia de trastuzumab. Sin embargo, trastuzumab puede elevar la exposición general de un metabolito de la doxorrubicina, (7-desoxi-13 dihidro-doxorrubicinona, D7D). La bioactividad de D7D y el impacto clínico de la elevación de este metabolito son inciertos. No se observaron cambios en las concentraciones de trastuzumab en presencia de paclitaxel y doxorrubicina.

Los resultados de un subestudio de interacción farmacológica en el que se evaluó la farmacocinética de capecitabina y cisplatino cuando se usaban con o sin trastuzumab sugirió que la exposición a los metabolitos bioactivos (p. ej. 5-FU) de la capecitabina no se veía afectada por el uso concurrente de cisplatino o por el uso concurrente de cisplatino más trastuzumab. Sin embargo, la capecitabina por sí misma mostró concentraciones más altas y una semivida más larga cuando se combinó con trastuzumab. Los datos también sugieren que la farmacocinética de cisplatino no se vio afectada por el uso concurrente de la capecitabina ni por el uso concurrente de la capecitabina más trastuzumab.

11. ALTERACIONES DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Sin texto.

12. PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Datos preclínicos sobre seguridad

Herceptin® fue bien tolerado en ratones (especies no vinculantes) y Monos macacos (especie de unión) en los estudios de toxicidad simple y dosis repetidas de hasta 6 meses de duración, respectivamente. No hubo evidencia de toxicidad aguda o crónica identificada.

Afectación a la fertilidad

Se han llevado a cabo estudios de reproducción en monos Cynomolgus en dosis de hasta 25 veces la

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Herceptin® (F.F. Solución)

dosis semanal de mantenimiento en humanos de 2 mg/kg de Herceptin® IV y no han mostrado que se afecte la fertilidad.

Teratogenicidad

Se han llevado a cabo estudios de reproducción en monos Cynomolgus en dosis de hasta 25 veces la dosis semanal de mantenimiento en humanos de 2 mg/kg de Herceptin® IV y no han mostrado que dañen al feto. Sin embargo, al evaluar el riesgo de la toxicidad en la reproducción humana, también es importante tener en cuenta la importancia de la forma roedora del receptor HER2 en el desarrollo embrionario normal y la muerte embrionaria en ratones mutantes carentes de este receptor. Se observó transferencia placentaria de trastuzumab durante el periodo de desarrollo fetal temprano (días 20 a 50 de gestación) y tardío (días 120 a 150 de gestación).

Lactancia

En un estudio con monos Cynomolgus en período de lactancia, con dosis de Herceptin® IV 25 veces superiores a las de mantenimiento semanal en el ser humano que es de 2 mg/kg, se observó que trastuzumab es secretado en la leche. La presencia de trastuzumab en el suero de monos lactantes no se ha asociado con ninguna reacción adversa sobre su crecimiento o desarrollo desde el nacimiento hasta el primer mes de edad.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La prueba positiva para HER2 es obligatoria para el comienzo de la terapia con Herceptin® IV.

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico requiere el consentimiento del médico que prescribe. Se debe tener precaución cuando no está disponible la información para apoyar la intercambiabilidad de Herceptin® y un biocomparable determinado.

Herceptin® deberá ser administrado por un profesional del cuidado de la salud calificado.

Es importante revisar las etiquetas del producto para asegurar que la formulación correcta (Herceptin IV o Herceptin SC) será administrada al paciente prescrito.

El cambio de tratamiento entre la formulación de Herceptin IV y Herceptin SC, y viceversa, utilizando un régimen de dosificación de cada tres semanas (q3w), fue investigado en el estudio MO22982.

Con la finalidad de prevenir errores en la medicación es importante revisar la etiqueta de los viales para asegurar que el medicamento preparado y administrado es Herceptin® (Trastuzumab) y no Kadcyra® (Trastuzumab emtansina).

Herceptin® IV no debe ser administrado de manera subcutánea; y sólo debe administrarse como infusión intravenosa.

No administre como bolo intravenoso.

Dosis semanal

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Herceptin® (F.F. Solución)

Dosis de carga: La dosis de carga inicial recomendada es de 4 mg/kg de peso corporal de Herceptin® administrado como infusión IV en 90 minutos.

Dosis subsecuentes: La dosis semanal recomendada de Herceptin® es de 2 mg/kg de peso corporal. Si la dosis previa se toleró bien, la dosis puede administrarse como infusión en 30 minutos.

Esquema alternativo trisemanal:

Dosis de carga inicial de Herceptin® IV es de 8 mg/kg de peso corporal, seguida de 6 mg/kg de peso corporal 3 semanas después y luego, repetición de 6 mg/kg en intervalos de cada 3 semanas administrados como infusiones en aproximadamente 90 minutos. Si la dosis previa se toleró bien, la dosis puede administrarse como infusión en 30 minutos.

Duración del Tratamiento:

- Las pacientes con Cáncer de Mama Mestastásico deben tratarse con Herceptin hasta el avance de la enfermedad.
- Las pacientes con Cáncer de Mama Temprano deben tratarse durante un año o hasta la recurrencia de la enfermedad, lo que suceda primero. No es recomendable aumentar el tratamiento para el Cáncer de Mama Temprano.
- Los pacientes con cáncer gástrico avanzado deben tratarse con Herceptin IV hasta el avance de la enfermedad.

Dosis perdidas

En caso de que el paciente omita una dosis de Herceptin® IV por una semana o menos, deberá administrarse la dosis de mantenimiento habitual de Herceptin® IV (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen trisemanal: 6 mg/kg) tan pronto como sea posible. No espere hasta el siguiente ciclo planificado. Las dosis de mantenimiento subsecuentes de Herceptin® IV deberán administrarse 7 días o 21 días después, conforme al programa semanal o trisemanal, respectivamente.

Si el paciente omite una dosis de Herceptin® IV por más de una semana, deberá administrarse una dosis de carga de Herceptin® IV durante aproximadamente 90 minutos (régimen semanal: 4 mg/kg; régimen trisemanal: 8 mg/kg) tan pronto como sea posible. Las dosis de mantenimiento subsecuentes de Herceptin® IV (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen trisemanal de 6 mg/kg, respectivamente deberán administrarse 7 días o 21 días después, conforme al programa semanal o trisemanal, respectivamente.

Reducción de la dosis

Si el paciente desarrolla una reacción relacionada con la infusión (IRR), la velocidad de infusión de Herceptin IV puede reducirse o interrumpirse.

Durante los estudios clínicos no se efectuó ninguna reducción de dosis de Herceptin® IV. Los pacientes pueden continuar la terapia con Herceptin® IV durante los periodos de mielosupresión

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Herceptin® (F.F. Solución)

inducida reversible por quimioterapia, pero deben ser cuidadosamente monitoreados para detectar complicaciones de neutropenia durante estos periodos. Deberán seguirse las instrucciones específicas para reducir o mantener la dosis de quimioterapia.

Instrucciones especiales de dosificación

Adultos mayores

Los datos sugieren que la distribución de Herceptin® no se ve afectada en función de la edad (vea el numeral *Farmacocinética y Farmacodinamia en Humanos; Farmacocinética en poblaciones especiales*). En los estudios clínicos, los pacientes ancianos no recibieron dosis reducidas de Herceptin®.

Niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Herceptin® en pacientes pediátricos.

Instrucciones especiales para el uso, manejo y desecho

Deberá utilizarse una técnica aséptica apropiada.

Reconstitución

Herceptin® deberá manejarse con cuidado durante su reconstitución. La formación excesiva de espuma durante la reconstitución o la agitación de la solución reconstituida de Herceptin® puede provocar problemas con la cantidad de solución de Herceptin® que puede extraerse del vial.

- Instrucciones para la reconstitución - vial 440 mg:

La reconstitución deberá llevarse a cabo con agua bacteriostática para inyección, que contenga alcohol bencílico al 1.1%, como se suministra. Esto produce una solución para uso múltiple, que contiene 21 mg/mL de trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6.0. Debe evitarse el uso de otros solventes para reconstitución excepto para agua estéril para inyección en caso de pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico.

1. Con una jeringa estéril, inyecte lentamente 20 mL de agua bacteriostática para inyección dentro del vial con Herceptin® liofilizado, dirigiendo el chorro al aglutinado liofilizado.
2. Gire suavemente el vial para facilitar la reconstitución. ¡NO LO AGITE!

No es inusual que se forme un poco de espuma del producto tras la reconstitución. Deje reposar el vial durante aproximadamente 5 minutos sin moverlo. Herceptin® reconstituido produce una solución transparente de incolora a amarillo pálido y debe estar esencialmente libre de partículas visibles.

Dilución de la solución reconstituida

Determine el volumen de la solución requerida

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Herceptin® (F.F. Solución)

- Con base en la dosis de carga de 4 mg de trastuzumab/kg de peso corporal o en una dosis semanal subsecuente de 2 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

Volumen (mL) = Peso corporal (kg) × dosis (4 mg/kg para la carga o 2 mg/kg para el mantenimiento)

21 (mg/mL, concentración de la solución reconstituida)

- Con base en la dosis de carga de 8 mg de trastuzumab/kg de peso corporal o en una dosis tres veces por semana subsecuente de 6 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

Volumen (mL) = Peso corporal (kg) × dosis (8 mg/kg para la carga o 6 mg/kg para el mantenimiento)

21 (mg/mL, concentración de la solución reconstituida)

Deberá extraer la cantidad apropiada de solución del vial y añadirla a una bolsa de infusión que contenga 250 mL de cloruro de sodio al 0.9%. No deberá usar una solución de dextrosa (5%) (ver Incompatibilidades). La bolsa deberá voltearse con cuidado para mezclar la solución con el fin de evitar la formación de espuma. Los medicamentos parenterales deberán inspeccionarse de manera visual en busca de partículas y cambio de color antes de la administración. La infusión deberá administrarse de inmediato una vez preparada (*vea el numeral 16. Recomendaciones para el Almacenamiento*).

Incompatibilidades

No se observaron incompatibilidades entre Herceptin® y las bolsas de policloruro de vinilo, polietileno o polipropileno.

No deben usarse soluciones de dextrosa (al 5%) ya que provocan agregados de la proteína.

Herceptin® no debe mezclarse ni diluirse con otros fármacos.

Empaques

Se describen según los requisitos locales.

Desecho de medicamentos sin usar/caducos

Deberá minimizarse la liberación de formas farmacéuticas en el ambiente. Los medicamentos no deberán desecharse en aguas residuales y deberá evitar tirarlos a la basura. Utilice "sistemas de recolección" establecidos, si existen en su área. Se deben seguir los requerimientos locales para el proceso de disposición de medicamentos no utilizados/ caducos.

Los siguientes puntos deberán cumplirse de manera estricta con respecto al uso y desecho de jeringas y otros objetos punzocortantes de uso medicinal:

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Herceptin® (F.F. Solución)

- Las jeringas y agujas nunca deben reutilizarse.
- Coloque todas las jeringas y agujas usadas en un contenedor para objetos punzocortantes (contenedor a prueba de pinchazos).
- Deseche el contenedor completo de acuerdo con los requisitos locales.

14. SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTÍDOTOS)

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

15. PRESENTACIONES

Caja con un frasco ampula con 440 mg y un vial con 20 mL de agua bacteriostática para inyectables con instructivo anexo.

16. RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO

Almacenamiento

Este medicamento no deberá utilizarse después de la fecha de caducidad (CAD) que se muestra en la etiqueta.

Almacene los viales a 2°C - 8°C (Zonas climáticas de la OMS I-IV).

- *Viales con 440 mg (viales multidosis)*

Vida útil de la solución reconstituida

Las soluciones reconstituidas elaboradas con agua bacteriostática para inyección para los viales de 440 mg de Herceptin®, como se suministran, son estables durante 28 días cuando se almacenan en refrigeración a 2 °C - 8 °C.

La solución reconstituida contiene conservadores y, por lo tanto, es adecuada para usos múltiples.

La solución reconstituida restante debe desecharse después de 28 días.

Cuando se administra Herceptin® IV a una paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, se debe reconstituir Herceptin® IV en agua inyectable. En caso de reconstituir Herceptin® IV en agua inyectable, se debe usar solo una dosis por vial. La solución reconstituida se debe usar inmediatamente. Cualquier porción no usada se debe desechar.

No congelar la solución reconstituida.

Vida útil de la solución para infusión que contiene el producto reconstituido

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA Herceptin® (F.F. Solución)

La solución para infusión (solución para infusión de cloruro de sodio al 0.9%) que contiene el producto reconstituido es estable química y físicamente durante **24 horas almacenada de 2°C - 8°C**

Desde el punto de vista microbiológico, la solución para infusión de Herceptin® IV debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones previas a su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberán superar las 24 horas de 2 a 8 °C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

- Su venta requiere receta médica.
- No se deje al alcance de los niños.
- No se use en el embarazo y la lactancia.
- Literatura exclusiva para médicos.

Reporte de reacciones adversas:

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

También reporte las sospechas de reacciones adversas a través del centro de información médica y la unidad de farmacovigilancia de Roche:

Tels: [55] 52585225, 52585099, 018008218887

Correo: mexico.info@roche.com

18. NOMBRE DEL LABORATORIO Y DIRECCIÓN

Titular de Registro:

F. Hoffmann-La Roche, Ltd.

Grenzacherstrasse 124,
4070 Basilea, Suiza.

Representante legal en México:

Productos Roche, S.A. de C.V.

Cerrada de Bezares No.9,
Col. Lomas de Bezares, C.P. 11910,
Miguel Hidalgo,
Ciudad de México, México

(Logo ROCHE)

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA
Herceptin® (F.F. Solución)

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO:

Reg. No. 202M2000 SSA IV

® Marca Registrada