

**Herceptin<sup>®</sup>**

Trastuzumab

Diciembre de 2020

---

**1. DESCRIPCIÓN**

**1.1 Clase terapéutica o farmacológica del fármaco**

Antineoplásico

Código ATC: L01 XC03

**1.2 Forma farmacéutica**

Formulación intravenosa (i.v.) (Herceptin i.v.): polvo para concentrado para solución para infusión.

Formulación subcutánea (s.c.) (Herceptin s.c.): solución inyectable.

**1.3 Vía de administración**

Herceptin i.v.: infusión intravenosa.

Herceptin s.c.: inyección subcutánea.

**1.4 Declaración de esterilidad/radiactividad**

Producto estéril.

**1.5 Composición cualitativa y cuantitativa**

*Principio activo:* trastuzumab.

**Herceptin i.v.**

Viales monodosis con 60 mg y 150 mg y viales multidosis con 440 mg de polvo para concentrado para solución para infusión. El concentrado reconstituido de Herceptin contiene 21 mg/ml de trastuzumab.

Excipientes: Clorhidrato de L-histidina (monohidrato), L-histidina,  $\alpha,\alpha$ -trehalosa (dihidrato) y polisorbato 20.

Disolvente: alcohol bencílico y agua para inyectables c.s.p.

**Herceptin s.c.**

Vial con una dosis fija de 600 mg/5 ml de solución inyectable (no debe reconstituirse ni diluirse).

*Excipientes:* Herceptin s.c. contiene hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20), una enzima que se utiliza para aumentar la dispersión y la absorción de fármacos administrados concomitantemente cuando se administran por vía s.c.

Los demás excipientes son: L-histidina, L-histidina, clorhidrato monohidratado,  $\alpha,\alpha$ -trehalosa dihidratada, L-metionina, polisorbato 20 y agua para inyectables c.s.p.

**Herceptin (Ro 45-2317 and GN 1450)  
CDS 21.0**

**2. DATOS CLÍNICOS**

**2.1 Indicaciones terapéuticas**

**Herceptin i.v. y Herceptin s.c.**

**Cáncer de mama**

*Cáncer de mama metastásico (CMM)*

Herceptin está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2:

- en monoterapia, en pacientes que hayan recibido uno o más esquemas de quimioterapia para el tratamiento del cáncer metastásico;
- en combinación con paclitaxel o docetaxel, en pacientes que no hayan recibido quimioterapia para el tratamiento del cáncer metastásico;
- en combinación con un inhibidor de la aromataasa para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales.

*Cáncer de mama incipiente (CMI)*

Herceptin está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama incipiente HER2-positivo

- después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y (si procede) la radioterapia;
- después de la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel;
- en combinación con quimioterapia adyuvante con docetaxel y carboplatino;
- en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguido de tratamiento adyuvante con Herceptin, en el cáncer de mama localmente avanzado (incluido el cáncer de mama inflamatorio), o tumores >2 cm de diámetro.

**Únicamente Herceptin i.v.**

**Cáncer gástrico avanzado (CGA)**

Herceptin en combinación con capecitabina o con 5-fluorouracilo y un derivado del platino por vía intravenosa (i.v.) está indicado en pacientes con adenocarcinoma avanzado HER2-positivo del estómago o de la unión gastroesofágica que no hayan recibido previamente tratamiento antineoplásico del cáncer metastásico.

**2.2 Posología y forma de administración**

**Consideraciones generales**

Antes de iniciar el tratamiento con Herceptin es imprescindible analizar el estado respecto a HER2.

La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor. Es preciso evaluar cuidadosamente la relación beneficio-riesgo de alternar

## **Herceptin (Ro 45-2317 and GN 1450) CDS 21.0**

Herceptin con productos que son biosimilares pero que no se consideran intercambiables o de cambiar de uno a otro si no se ha establecido la seguridad y la eficacia de esa alternancia o cambio.

Herceptin debe ser administrado por un profesional sanitario cualificado.

Es importante comprobar las etiquetas del producto para asegurarse de que se administra al paciente la formulación correcta (Herceptin i.v. o Herceptin s.c.), tal como se ha recetado.

En el estudio MO22982 se investigó el cambio del tratamiento con Herceptin i.v. por Herceptin s.c., y viceversa, usando un esquema de administración cada 3 semanas (v. 2.6.1 *Reacciones adversas / Ensayos clínicos*).

Para impedir que se produzcan errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Herceptin (trastuzumab) y no Kadcyła (trastuzumab emtansina).

### **Herceptin i.v. (v. 4. Datos farmacéuticos)**

Herceptin i.v. no debe usarse para la administración s.c., y tiene que administrarse en infusión i.v.

No se debe administrar en inyección i.v. lenta o rápida.

#### *Esquema de administración semanal*

*Dosis de carga:* La dosis de carga inicial recomendada de Herceptin i.v. es de 4 mg/kg administrados en infusión i.v. durante 90 minutos.

*Dosis posteriores:* La dosis semanal recomendada de Herceptin i.v. es de 2 mg/kg. Si la dosis anterior se toleró bien, la siguiente puede administrarse en infusión de 30 minutos.

#### *Esquema alternativo de administración cada 3 semanas*

Dosis inicial de carga de Herceptin i.v. de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg al cabo de 3 semanas; a continuación, 6 mg/kg cada 3 semanas, en infusión de aproximadamente 90 minutos. Si la dosis anterior se toleró bien, la siguiente puede administrarse en infusión de 30 minutos.

### **Herceptin s.c. (v. 4. Datos farmacéuticos)**

Herceptin s.c. no debe usarse para la administración i.v., y tiene que administrarse exclusivamente mediante inyección s.c.

No es preciso administrar una dosis de carga.

La dosis fija recomendada de Herceptin s.c. es de 600 mg cada 3 semanas, con independencia del peso del paciente.

Se alternará el lugar de inyección entre el muslo izquierdo y el derecho. Las nuevas inyecciones se aplicarán al menos a 2,5 cm de distancia de la anterior zona de inyección, en piel sana y nunca en zonas donde la piel esté enrojecida, contusionada, dolorosa a la palpación o dura. Si durante el tratamiento con Herceptin s.c. es preciso administrar por vía s.c. otros medicamentos, se inyectarán preferentemente en sitios diferentes.

## **Herceptin (Ro 45-2317 and GN 1450) CDS 21.0**

Cuando se utilicen los viales de Herceptin s.c., la dosis se administrará durante 2-5 minutos, cada 3 semanas.

### ***Duración del tratamiento***

- Los pacientes con CMM deben ser tratados con Herceptin hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de reacciones adversas que no puedan controlarse.
- Los pacientes con CMI deben recibir tratamiento durante 1 año o hasta la recidiva de la enfermedad o la aparición de reacciones adversas que no puedan controlarse, según lo que suceda primero. En el CMI no se recomienda prolongar el tratamiento más allá de un año (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos / Eficacia*).
- Los pacientes con cáncer gástrico avanzado deben recibir Herceptin i.v. hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de reacciones adversas que no puedan controlarse.

### ***Dosis omitidas***

#### **Herceptin i.v.**

Si el paciente ha omitido una dosis de Herceptin i.v. durante una semana o menos, entonces la dosis de mantenimiento habitual (esquema de administración semanal: 2 mg/kg; esquema de administración cada 3 semanas: 6 mg/kg) debe administrarse cuanto antes. No se debe esperar hasta el siguiente ciclo programado. Las dosis de mantenimiento de Herceptin i.v. posteriores se administrarán 7 días o 21 días después, dependiendo de si se está utilizando un esquema de administración 1 vez por semana o cada 3 semanas, respectivamente.

Si el paciente ha omitido una dosis de Herceptin i.v. durante más de una semana, se le administrará una nueva dosis de carga de Herceptin i.v. en infusión de aproximadamente 90 minutos (esquema de administración semanal: 4 mg/kg; esquema de administración cada 3 semanas: 8 mg/kg) cuanto antes. Las dosis de mantenimiento de Herceptin i.v. posteriores (esquema de administración semanal: 2 mg/kg; esquema de administración cada 3 semanas: 6 mg/kg) se administrarán 7 días o 21 días después, dependiendo de si se está utilizando un esquema de administración 1 vez por semana o cada 3 semanas, respectivamente.

#### **Herceptin s.c.**

Si se omite una dosis de Herceptin s.c., se recomienda administrar la siguiente dosis de 600 mg (es decir, la dosis omitida) cuanto antes. El intervalo entre las dosis posteriores de Herceptin s.c. no debe ser inferior a 3 semanas.

### ***Modificaciones de la dosis***

Si el paciente presenta una reacción relacionada con la infusión (RRI), la infusión de Herceptin i.v. puede ralentizarse o interrumpirse (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*).

En los estudios clínicos no se efectuó ninguna reducción de la dosis de Herceptin. Los pacientes pueden continuar el tratamiento con Herceptin mientras presenten mielodepresión reversible inducida por la quimioterapia, pero se los debe vigilar estrechamente para detectar posibles complicaciones de una neutropenia en esos periodos. Deben observarse las instrucciones específicas para reducir la dosis de la quimioterapia o suspender su administración.

## **Herceptin (Ro 45-2317 and GN 1450) CDS 21.0**

### **2.2.1 Pautas posológicas especiales**

#### *Uso en geriatría*

Los datos indican que la edad no afecta a la disposición (distribución, metabolismo y eliminación) de Herceptin (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*). En los ensayos clínicos, los pacientes de  $\geq 65$  años de edad no recibieron dosis reducidas de Herceptin.

#### *Uso en pediatría*

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Herceptin en pacientes pediátricos de  $< 18$  años de edad.

### **2.3 Contraindicaciones**

Herceptin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.

### **2.4 Advertencias y precauciones**

#### **2.4.1 Advertencias y precauciones generales**

Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

El tratamiento con Herceptin debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

#### **Reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones relacionadas con la administración (RRA)**

Tras la administración de Herceptin se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones relacionadas con la administración (RRA) (v. 2.6 *Reacciones adversas*).

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

Se puede utilizar la premedicación para reducir el riesgo de RRI y de RRA.

Se han referido casos de RRI y RRA graves, incluidas las siguientes: disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida, dificultad respiratoria, taquiarritmia supraventricular y urticaria (v. 2.6 *Reacciones adversas*). Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI y RRA. La interrupción de la infusión i.v. puede ayudar a controlar dichos síntomas; se puede reanudar la infusión cuando los síntomas hayan remitido. Estos síntomas pueden tratarse con un analgésico/antipirético, como la meperidina o el paracetamol, o un antihistamínico, como la difenhidramina. Las reacciones graves se han tratado satisfactoriamente con medidas de apoyo, como la administración de oxígeno, agonistas adrenérgicos  $\beta$  y corticosteroides. En raras ocasiones, estas reacciones se han asociado a un curso clínico con desenlace mortal. Los pacientes que padecen disnea en reposo debido al cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de sufrir una reacción a la infusión mortal. Por consiguiente, no se debe administrar Herceptin a estos pacientes.

## **Herceptin (Ro 45-2317 and GN 1450) CDS 21.0**

### **Reacciones pulmonares**

Se han descrito eventos pulmonares graves con el uso de Herceptin i.v. desde la comercialización. Estos eventos a veces tienen un desenlace mortal y pueden formar parte de una RRI o ser una reacción retardada. Asimismo se han referido casos de neumopatía intersticial, como infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria.

Entre los factores de riesgo asociados a la neumopatía intersticial se encuentran la administración previa o concomitante de otros tratamientos antineoplásicos que se asocian a esta enfermedad, como los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia. Los pacientes que padecen disnea en reposo debido a complicaciones del cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de sufrir eventos pulmonares. Por consiguiente, no se debe administrar Herceptin a estos pacientes.

### **Disfunción cardíaca**

#### ***Consideraciones generales***

Los pacientes tratados con Herceptin pueden tener un riesgo elevado de presentar una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o una disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes tratados con Herceptin en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). Su intensidad puede ser de moderada a grave, y se ha asociado al fallecimiento (v. 2.6 *Reacciones adversas*). Además, se debe tener especial precaución al tratar a pacientes con riesgo cardíaco elevado (por ejemplo: pacientes con hipertensión arterial, arteriopatía coronaria documentada, insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción diastólica, edad avanzada).

Las simulaciones del modelo farmacocinético poblacional indican que el trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con Herceptin i.v. o Herceptin s.c. (v. 3.2 *Propiedades farmacocinéticas*). Los pacientes que reciben antraciclinas tras interrumpir el tratamiento con Herceptin también pueden tener un riesgo elevado de disfunción cardíaca.

Cuando sea posible, los médicos evitarán el tratamiento a base de antraciclinas hasta 7 meses después de concluir la administración de Herceptin. En el caso de que se utilicen antraciclinas, se debe controlar estrechamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes aptos para el tratamiento con Herceptin, sobre todo los que hayan recibido previamente alguna antraciclina, deben someterse a una evaluación cardíaca inicial que comprenda la anamnesis y la exploración física, un electrocardiograma (ECG), y un ecocardiograma o una ventriculografía isotópica (MUGA). El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes que desarrollen una disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva. La evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su finalización, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Herceptin.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cae 10 puntos respecto al valor inicial o hasta un valor <50%, se suspenderá la administración de

## **Herceptin (Ro 45-2317 and GN 1450) CDS 21.0**

Herceptin y se repetirá la evaluación de la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si la FEVI no mejora o incluso empeora, o si el paciente ha desarrollado una insuficiencia cardíaca congestiva importante desde el punto de vista clínico, se planteará decididamente la suspensión de Herceptin, salvo si se considera que los beneficios para el paciente superan a los riesgos.

Se debe controlar con mayor frecuencia (por ejemplo: cada 6-8 semanas) a los pacientes que presenten una disfunción cardíaca asintomática. Si muestran una reducción mantenida de la función ventricular izquierda pero siguen estando asintomáticos, el médico debe considerar la suspensión de la terapia salvo si se considera que los beneficios para el paciente superan a los riesgos.

No se ha estudiado prospectivamente la seguridad de la continuación o la reanudación del tratamiento con Herceptin en pacientes que han sufrido una disfunción cardíaca. Si durante el tratamiento con Herceptin el paciente desarrolla una insuficiencia cardíaca sintomática, se debe administrar el tratamiento habitual para esta afección. En los ensayos clínicos fundamentales, la mayoría de los pacientes que desarrollaron una IC o una disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la IC, consistente en un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores de la angiotensina (ARA) y un betabloqueante. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos del beneficio clínico de Herceptin prosiguieron el tratamiento sin sufrir nuevos eventos cardíacos clínicos.

### ***Cáncer de mama metastásico (CMM)***

Herceptin y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento del cáncer de mama metastásico.

### ***Cáncer de mama incipiente (CMI)***

En los pacientes con CMI, la evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su conclusión, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Herceptin. Se recomienda prolongar la vigilancia de los pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas, evaluando su estado una vez al año hasta que hayan transcurrido 5 años desde la última administración de Herceptin, o durante más tiempo si se observa un descenso continuo de la FEVI.

Se excluyó de los estudios clínicos con Herceptin como tratamiento adyuvante del cáncer de mama a los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, angina de pecho que requiriese medicación, insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-IV según la clasificación de la NYHA) o antecedentes de esta afección, otras miocardiopatías, arritmia cardíaca que requiriese medicación, valvulopatía cardíaca clínicamente importante, hipertensión arterial mal controlada (podían participar pacientes con hipertensión arterial controlada con la medicación habitual) o derrame pericárdico con compromiso hemodinámico.

### ***Tratamiento adyuvante***

Herceptin y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante.

En pacientes con CMI se ha observado un aumento de la incidencia de eventos cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando Herceptin i.v. se administró después de

## **Herceptin (Ro 45-2317 and GN 1450) CDS 21.0**

una quimioterapia que incluía antraciclinas, en comparación con la administración con un esquema de tratamiento sin antraciclinas, de docetaxel y carboplatino. La incidencia fue más pronunciada cuando Herceptin i.v. se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con los taxanos. Independientemente del esquema utilizado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos se produjeron en los 18 primeros meses.

Los factores de riesgo de eventos cardíacos identificados en cuatro estudios del tratamiento adyuvante a gran escala fueron los siguientes: edad avanzada (>50 años), FEVI inicial baja (<55%) y en descenso, FEVI baja antes o después de iniciar el tratamiento con paclitaxel, tratamiento con Herceptin, y tratamiento previo o concomitante con antihipertensores. En pacientes que recibieron Herceptin tras concluir la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció a una elevada dosis acumulada de antraciclinas administrada antes de comenzar el tratamiento con Herceptin y a un índice de masa corporal alto (IMC >25 kg/m<sup>2</sup>).

### *Tratamiento neoadyuvante-adyuvante*

En pacientes con CMI aptos para recibir tratamiento neoadyuvante-adyuvante se usará Herceptin junto con antraciclinas con precaución, y siempre y cuando no hayan recibido quimioterapia previamente. La dosis acumulada máxima de los esquemas de tratamiento con antraciclinas en dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m<sup>2</sup> (doxorubicina) o 360 mg/m<sup>2</sup> (epirubicina).

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

La experiencia clínica en el uso como parte del tratamiento neoadyuvante-adyuvante es limitada en pacientes mayores de 65 años.

### **Alcohol bencílico**

El alcohol bencílico, utilizado como conservante en el agua bacteriostática para inyectables de los viales multidosis de 440 mg, se ha asociado con reacciones adversas en recién nacidos y niños de hasta 3 años. Cuando se vaya a administrar Herceptin a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, se debe reconstituir con agua para inyectables y utilizar una sola dosis por vial de Herceptin. Se desechará la porción que no se haya utilizado. El agua estéril para inyectables, utilizada para reconstituir los viales monodosis de 60 mg y 150 mg, no contiene alcohol bencílico.

### **2.4.2 Abuso y dependencia del fármaco**

No hay datos al respecto.

### **2.4.3 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Herceptin tiene escasa influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Pueden producirse mareos y somnolencia durante el tratamiento con Herceptin (v. 2.6 *Reacciones adversas*). Se advertirá a los pacientes que sufran síntomas relacionados con la infusión (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*) que no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que desaparezcan completamente los síntomas.

## **Herceptin (Ro 45-2317 and GN 1450) CDS 21.0**

### **2.5 Uso en poblaciones especiales**

#### **2.5.1 Mujeres y hombres con posibilidad de procrear**

##### *Fecundidad*

No se sabe si Herceptin puede afectar a la capacidad reproductora. En estudios de reproducción en animales no se han evidenciado alteraciones de la fecundidad ni daños fetales (v. 3.3.4 *Toxicidad en la reproducción*).

##### *Anticoncepción*

Se advertirá a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que han de utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Herceptin i.v. o Herceptin s.c. y al menos en los 7 meses siguientes a su conclusión (v. 3.2 *Propiedades farmacocinéticas*).

#### **2.5.2 Embarazo**

Herceptin no debe administrarse durante el embarazo a no ser que el posible beneficio para la madre justifique el riesgo para el feto. En el marco del uso desde la comercialización, se han descrito casos de alteración del crecimiento renal o de la función renal del feto en asociación con oligohidramnios en mujeres embarazadas tratadas con Herceptin; algunos de estos casos se asociaron a hipoplasia pulmonar del feto con desenlace mortal. Se advertirá a las mujeres que se queden embarazadas de la posibilidad de daño fetal. Si se trata con Herceptin a una embarazada, o si una paciente se queda embarazada mientras recibe Herceptin o en los 7 meses posteriores a la administración de la última dosis, es conveniente una vigilancia estrecha por parte de un equipo multidisciplinario.

##### *Parto*

No hay datos al respecto.

#### **2.5.3 Lactancia**

No se sabe si el trastuzumab se secreta en la leche humana. Dado que la inmunoglobulina G (IgG) humana se secreta en la leche materna, y ya que se desconoce el posible daño para el lactante, se evitará la lactancia natural durante el tratamiento con Herceptin (v. 3.3.5 *Otros efectos [Datos preclínicos sobre seguridad]*).

#### **2.5.4 Uso en pediatría**

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Herceptin en pacientes pediátricos de menos de 18 años de edad.

#### **2.5.5 Uso en geriatría**

Los datos existentes sugieren que la disposición de Herceptin no se modifica con la edad (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

#### **2.5.6 Insuficiencia renal**

En un análisis farmacocinético poblacional se demostró que la insuficiencia renal no afecta a la disposición del trastuzumab.

**Herceptin (Ro 45-2317 and GN 1450)  
CDS 21.0**

**2.5.7 Insuficiencia hepática**

No hay datos al respecto.

**2.6 Reacciones adversas**

**2.6.1 Ensayos clínicos**

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

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

Las categorías de frecuencia correspondientes a cada una de las reacciones adversas se asignan según la siguiente convención: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muy rara ( $< 1/10\ 000$ ), de frecuencia desconocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

**Tabla 1 Resumen de las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con Herceptin en ensayos clínicos**

<b>Clase de órganos y sistemas</b>	<b>Reacción adversa*</b>	<b>Frecuencia</b>
Infecciones e infestaciones	Rinofaringitis	Muy frecuente
	Infección	Muy frecuente
	Gripe	Frecuente
	Sepsis neutropénica	Frecuente
	Faringitis	Frecuente
	Sinusitis	Frecuente
	Rinitis	Frecuente
	Infección de las vías respiratorias altas	Frecuente
	Infección urinaria	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy frecuente
	Trombocitopenia	Muy frecuente
	Neutropenia febril	Muy frecuente
	Disminución de la cifra de leucocitos/leucopenia	Muy frecuente
	Neutropenia	Muy frecuente
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	Frecuente
	Choque anafiláctico	Rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso	Muy frecuente
	Aumento de peso	Muy frecuente
	Disminución del apetito	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuente
	Depresión	Frecuente
	Ansiedad	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Muy frecuente
	Cefalea	Muy frecuente

**Herceptin (Ro 45-2317 and GN 1450)  
CDS 21.0**

<b>Clase de órganos y sistemas</b>	<b>Reacción adversa*</b>	<b>Frecuencia</b>
	Parestesias	Muy frecuente
	Hipoestesia	Muy frecuente
	Disgeusia	Muy frecuente
	Hipertonía	Frecuente
	Neuropatía periférica	Frecuente
	Somnolencia	Frecuente
Trastornos oculares	Aumento de la lagrimación	Muy frecuente
	Conjuntivitis	Muy frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Disminución de la fracción de eyección	Muy frecuente
	Taquiarritmia supraventricular <sup>+1</sup>	Frecuente
	Insuficiencia cardíaca (congestiva) <sup>+</sup>	Frecuente
	Miocardopatía	Frecuente
	Palpitaciones <sup>1</sup>	Frecuentes
	Derrame pericárdico	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Linfedema	Muy frecuente
	Sofocos	Muy frecuente
	Hipotensión arterial <sup>+1</sup>	Frecuente
	Hipertensión arterial	Frecuente
	Vasodilatación	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea <sup>+</sup>	Muy frecuente
	Epistaxis	Muy frecuente
	Dolor bucofaríngeo	Muy frecuente
	Tos	Muy frecuente
	Rinorrea	Muy frecuente
	Asma	Frecuente
	Trastorno pulmonar	Frecuente
	Derrame pleural <sup>+</sup>	Frecuente
	Neumonía	Frecuente
	Neumonitis	Poco frecuente
	Sibilancias	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente
	Vómitos	Muy frecuente
	Náuseas	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Dispepsia	Muy frecuente
	Estreñimiento	Muy frecuente
	Estomatitis	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares	Daño hepatocelular	Frecuente
	Ictericia	Rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Muy frecuente
	Exantema	Muy frecuente
	Alopecia	Muy frecuente
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuente
	Trastorno ungueal	Muy frecuente
	Acné	Frecuente
	Dermatitis	Frecuente
	Sequedad cutánea	Frecuente
	Hiperhidrosis	Frecuente

**Herceptin (Ro 45-2317 and GN 1450)  
CDS 21.0**

<b>Clase de órganos y sistemas</b>	<b>Reacción adversa*</b>	<b>Frecuencia</b>
	Exantema maculopapuloso	Frecuente
	Prurito	Frecuente
	Onicoclasia	Frecuente
	Urticaria	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgias	Muy frecuente
	Mialgias	Muy frecuente
	Artritis	Frecuente
	Dolor de espalda	Frecuente
	Dolor óseo	Frecuente
	Espasmos musculares	Frecuentes
	Dolor de cuello	Frecuente
	Dolor en una extremidad	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Muy frecuente
	Dolor torácico	Muy frecuente
	Escalofríos	Muy frecuente
	Fatiga	Muy frecuente
	Enfermedad seudogripal	Muy frecuente
	Reacción relacionada con la infusión o la administración	Muy frecuente
	Dolor	Muy frecuente
	Pirexia	Muy frecuente
	Edema periférico	Muy frecuente
	Inflamación de mucosas	Muy frecuente
	Edema	Frecuente
	Dolor en el lugar de la inyección**	Frecuente
	Malestar general	Frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Toxicidad ungueal	Muy frecuente

\* Reacciones adversas que se identificaron como eventos con una diferencia de incidencia  $\geq 2\%$  en comparación con el grupo de referencia en al menos uno de los principales ensayos clínicos aleatorizados.

\*\* El dolor en el lugar de la inyección se identificó como una reacción adversa en el grupo de administración s.c. del estudio BO22227. Las reacciones adversas se incluyeron en la categoría de órganos y sistemas afectados (SOC) apropiada y se presentan en una sola tabla según la mayor incidencia observada en cualquiera de los ensayos clínicos principales.

+ Indica las reacciones adversas que se han notificado en asociación con un desenlace mortal.

<sup>1</sup> Indica las reacciones adversas notificadas generalmente en asociación con reacciones relacionadas con la infusión. No constan los porcentajes específicos de estas reacciones adversas.

**Información adicional sobre reacciones adversas de interés**

***Reacciones relacionadas con la infusión (RRI), reacciones relacionadas con la administración (RRA) e hipersensibilidad***

En todos los estudios clínicos del trastuzumab se observaron RRI y RRA —escalofríos o fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria— tanto con la formulación i.v. como con la s.c. (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

## **Herceptin (Ro 45-2317 and GN 1450) CDS 21.0**

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

La tasa de RRI y RRA de todos los grados varió de unos estudios a otros en función de la indicación, de si el trastuzumab se administró concomitantemente con quimioterapia o en monoterapia, y del método de recogida de datos.

En el CMM, la tasa de RRI fue del 49-54% en el grupo del trastuzumab y del 36-58% en el grupo comparativo (que podía incluir otra quimioterapia). La incidencia de reacciones graves (grado  $\geq 3$ ) fue del 5-7% en el grupo del trastuzumab y del 5-6% en el grupo comparativo.

En el CMI, la tasa de RRI y de RRA fue del 18-54% en el grupo del trastuzumab y del 6-50% en el grupo comparativo (que podía incluir otra quimioterapia). La incidencia de reacciones graves (de grado  $\geq 3$ ) fue del 0,5-6% en el grupo del trastuzumab y del 0,3-5% en el grupo comparativo.

En el tratamiento neoadyuvante-adyuvante del CMI (BO22227), las tasas de RRI y de RRA estaban en consonancia con las anteriores y fueron del 37,2% en el grupo de Herceptin i.v. al 47,8% en el grupo de Herceptin s.c. Las tasas de RRI y de RRA graves (de grado 3) fueron del 2,0% y 1,7% en los grupos de Herceptin i.v. y Herceptin s.c., respectivamente, durante la fase de tratamiento. No se registró ninguna RRI o RRA de grado 4 o 5.

En casos aislados se observaron reacciones anafilactoides.

### **Disfunción cardíaca**

La insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-IV según la clasificación de la NYHA) es una reacción adversa a Herceptin frecuente, que se ha asociado a desenlaces mortales. En los pacientes tratados con Herceptin se han observado signos y síntomas de disfunción cardíaca, como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope ventricular o fracción de eyección ventricular reducida (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*).

### ***Cáncer de mama metastásico***

Dependiendo de los criterios aplicados para definir la disfunción cardíaca, la incidencia en los ensayos fundamentales en el CMM fue del 9-12% en el grupo de Herceptin más paclitaxel y del 1-4% en el grupo tratado solo con paclitaxel. Con Herceptin en monoterapia, la tasa fue del 6-9%. En los pacientes tratados concomitantemente con Herceptin y una antraciclina más ciclofosfamida se registró la mayor tasa de disfunción cardíaca (27%), que fue significativamente superior a la del grupo tratado solo con una antraciclina más ciclofosfamida (7-10%). En un estudio ulterior con control prospectivo de la función cardíaca, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática fue del 2,2% en los pacientes tratados con Herceptin y docetaxel, y del 0% en los que recibieron solo docetaxel. La mayoría de los pacientes (79%) que desarrollaron una disfunción cardíaca en estos ensayos mejoraron con el tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca congestiva.

### ***Cáncer de mama incipiente (tratamiento adyuvante)***

En tres ensayos clínicos fundamentales del trastuzumab como tratamiento adyuvante en combinación con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca de grado 3-4 (insuficiencia cardíaca congestiva sintomática) fue similar en los pacientes que

## **Herceptin (Ro 45-2317 and GN 1450) CDS 21.0**

recibieron quimioterapia sola y en los tratados con Herceptin de forma secuencial después de un taxano (0,3-0,4%). La tasa más alta se registró en los pacientes que recibieron concomitantemente Herceptin y un taxano (2,0%). Al cabo de 3 años, se calculó que la tasa de eventos cardíacos en los pacientes tratados con AC→P (doxorubicina más ciclofosfamida seguidas de paclitaxel) + H (trastuzumab) era del 3,2%, frente al 0,8% en los que recibieron AC→P. No se observó ningún aumento de la incidencia acumulada de eventos cardíacos con el seguimiento adicional a los 5 años.

A los 5,5 años, la tasa de eventos cardíacos sintomáticos o de alteración de la FEVI era, respectivamente, del 1,0%, 2,3% y 1,1% en los grupos de AC→D (doxorubicina + ciclofosfamida seguidas de docetaxel), AC→DH (doxorubicina + ciclofosfamida seguidas de docetaxel + trastuzumab) y DCarbH (docetaxel, carboplatino y trastuzumab). La tasa de insuficiencia cardíaca congestiva sintomática (grado 3-4 según los criterios terminológicos comunes para eventos adversos del National Cancer Institute [NCI-CTCAE]) a los 5 años fue del 0,6%, 1,9% y 0,4% en los grupos de AC→D, AC→DH y DCarbH, respectivamente. En conjunto, el riesgo de sufrir eventos cardíacos sintomáticos fue bajo y similar en los grupos de AC→D y DCarbH. En comparación con los grupos de AC→D y DCarbH, el riesgo de eventos cardíacos sintomáticos fue mayor en el grupo de AC→DH, como se dedujo del aumento continuo de la tasa acumulada de eventos cardíacos sintomáticos o de alteración de la FEVI hasta el 2,3%, frente al 1%, aproximadamente, en los dos grupos comparativos (AC→D y DCarbH).

Cuando Herceptin se administró tras concluir la quimioterapia adyuvante, se observó insuficiencia cardíaca de clase III-IV de la NYHA en el 0,6% de los pacientes del grupo que recibió tratamiento durante 1 año tras una mediana de seguimiento de 12 meses. Después de una mediana de seguimiento de 3,6 años, la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva y de disfunción ventricular izquierda graves tras 1 año de tratamiento con Herceptin se mantuvo baja, en el 0,8% y el 9,8%, respectivamente.

En el estudio BO16348, después de una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva grave (clase III-IV de la NYHA) en el grupo de tratamiento con Herceptin durante 1 año fue del 0,8%, y la tasa de disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática fue del 4,6%.

La reversibilidad de la insuficiencia cardíaca congestiva grave (definida como una secuencia de al menos dos valores consecutivos de FEVI  $\geq 50\%$  después del evento) fue evidente en el 71,4% de los pacientes tratados con Herceptin. Se demostró la reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática en el 79,5% de los pacientes. Aproximadamente el 17% de los eventos relacionados con la disfunción cardíaca tuvieron lugar tras concluir el tratamiento con Herceptin.

En el análisis conjunto de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831, con una mediana de seguimiento de 8,1 años en el grupo de AC→PH (doxorubicina más ciclofosfamida, seguidas de paclitaxel más trastuzumab), la incidencia por paciente de disfunción cardíaca de reciente diagnóstico —determinada mediante la FEVI— no cambió en comparación con el análisis realizado tras una mediana de seguimiento de 2,0 años en el grupo de AC→PH: el 18,5% de los pacientes del grupo de AC→PH presentaron una disminución de la FEVI  $\geq 10\%$  hasta un valor  $< 50\%$ . Se notificó la reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda en el 64,5% de los pacientes que sufrieron una insuficiencia cardíaca congestiva sintomática en el grupo de AC→PH, estando asintomáticos en el último seguimiento, y en el 90,3% de los que presentaron una recuperación completa o parcial de la FEVI.

## Herceptin (Ro 45-2317 and GN 1450) CDS 21.0

### ***Cáncer de mama incipiente (tratamiento neoadyuvante-adyuvante)***

En el ensayo fundamental MO16432, se administró Herceptin junto con quimioterapia neoadyuvante que incluía 3 ciclos de doxorubicina (dosis acumulada de 180 mg/m<sup>2</sup>). La incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue del 1,7% en el grupo de Herceptin.

En el ensayo fundamental BO22227, Herceptin se administró concomitantemente con quimioterapia neoadyuvante que incluía 4 ciclos de epirubicina (dosis acumulada de 300 mg/m<sup>2</sup>); al cabo de más de 70 meses (mediana del seguimiento), la incidencia de insuficiencia cardíaca o insuficiencia cardíaca congestiva fue del 0,3% en el grupo de Herceptin i.v. y del 0,7% en el grupo de Herceptin s.c. En pacientes de menor peso (<59 kg, el cuartil de peso inferior), la dosis fija usada en el grupo de Herceptin s.c. no se asoció a un aumento del riesgo de sufrir eventos cardíacos o una caída significativa de la FEVI.

### ***Cáncer gástrico avanzado***

En el estudio BO18255, en la preselección, la mediana del valor de la FEVI fue del 64% (intervalo: 48-90%) en el grupo tratado con fluoropirimidina más cisplatino (FP) y del 65% (intervalo: 50-86%) en el grupo tratado con Herceptin i.v. más fluoropirimidina y cisplatino (H + FP).

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

**Tabla 2      Resumen del cambio de la FEVI respecto al inicio del estudio (estudio BO18255)**

<b>Disminución de la FEVI: Menor valor posterior a la preselección</b>	<b>Fluoropirimidina/cisplatino (n = 290) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)</b>	<b>Trastuzumab/fluoropirimidina/ Cisplatino (n = 294) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)</b>
Disminución de la FEVI ≥10% hasta un valor <50%*	1,1%	4,6%
Valor absoluto <50%	1,1%	5,9%
Disminución de la FEVI ≥10% hasta un valor ≥50%*	11,8%	16,5%

\* Solo incluye a los pacientes en los que el método de evaluación en esa visita es el mismo que en la evaluación inicial (FP: n = 187; H +FP: n = 237).

**Tabla 3      Eventos adversos cardíacos (estudio BO18255)**

	<b>Fluoropirimidina/cisplatino (n = 290) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)</b>	<b>Trastuzumab/fluoropirimidina/ Cisplatino (n = 294) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)</b>
Total de eventos cardíacos	6%	6%
Grado ≥3 según la versión 3.0 de los criterios terminológicos comunes para eventos adversos del National Cancer Institute (NCI-CTCAE)	*3%	**1%

\* 9 pacientes presentaron 9 eventos.

\*\* 4 pacientes presentaron 5 eventos.

En general, no hubo diferencias significativas en cuanto a la disfunción cardíaca entre el grupo de tratamiento y el grupo comparativo.

## Herceptin (Ro 45-2317 and GN 1450) CDS 21.0

### Toxicidad hemática

#### **Cáncer de mama**

La toxicidad hemática es infrecuente tras administrar Herceptin i.v. en monoterapia a pacientes con cáncer metastásico. Se han descrito casos de leucopenia, trombocitopenia y anemia de grado 3 según la clasificación de la OMS en <1% de los pacientes. No se ha observado ninguna reacción adversa de grado 4 según la clasificación de la OMS. La toxicidad hemática de grado 3-4 según la clasificación de la OMS aumentó en los pacientes tratados con la combinación de Herceptin y paclitaxel en comparación con los que recibieron paclitaxel solo (34% frente al 21%). También aumentó la toxicidad hemática en los pacientes tratados con Herceptin y docetaxel, en comparación con los que recibieron docetaxel solo (neutropenia de grado 3-4: 32% frente al 22%, según los criterios NCI-CTCAE). La incidencia de neutropenia febril y septicemia neutropénica también aumentó en los pacientes tratados con Herceptin más docetaxel (23% frente al 17% en los que recibieron docetaxel solo).

Según los criterios NCI-CTCAE, el 0,4% de los pacientes tratados con Herceptin en el estudio BO16348 experimentaron un cambio de 3 o 4 grados respecto al valor inicial, en comparación con el 0,6% en el grupo de observación.

#### **Cáncer gástrico avanzado**

Los eventos adversos de grado  $\geq 3$  de la clase (SOC) de trastornos de la sangre y del sistema linfático con una incidencia  $\geq 1\%$  que se notificaron con mayor frecuencia se presentan en la siguiente tabla, por tratamiento administrado.

**Tabla 4**      **Eventos adversos de grado  $\geq 3$  notificados frecuentemente en la clase (SOC) de trastornos de la sangre y del sistema linfático**

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

El porcentaje total de pacientes que sufrieron un evento adverso de grado  $\geq 3$  según la versión 3.0 de los criterios terminológicos comunes para eventos adversos del National Cancer Institute (NCI-CTCAE) clasificado en esta categoría fue del 38% en el grupo de FP y del 40% en el grupo de FP + H.

En general, no hubo diferencias significativas en cuanto a la hematotoxicidad entre el grupo de tratamiento y el grupo comparativo.

### Toxicidad hepática y renal

#### **Cáncer de mama**

Se ha observado toxicidad hepática de grado 3-4 según la clasificación de la OMS en el 12% de los pacientes tras administrar Herceptin i.v. en monoterapia contra el cáncer metastásico. Esta toxicidad se asoció a progresión de la enfermedad en el hígado en el 60% de estos pacientes.

## **Herceptin (Ro 45-2317 and GN 1450) CDS 21.0**

La toxicidad hepática de grado 3-4 según la clasificación de la OMS se observó con menor frecuencia en los pacientes tratados con Herceptin i.v. y paclitaxel que en los que recibieron paclitaxel solo (7% y 15%, respectivamente). No se observó toxicidad renal de grado 3-4 según la clasificación de la OMS.

### ***Cáncer gástrico avanzado***

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

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

Eventos adversos de grado  $\geq 3$  según los criterios NCI-CTCAE (versión 3.0) de la clase de los trastornos hepatobiliares: La hiperbilirrubinemia fue el único evento adverso notificado, y su incidencia no fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron Herceptin i.v. que en los del grupo de F + P (1% y  $<1\%$ , respectivamente).

### **Diarrea**

#### ***Cáncer de mama***

El 27% de los pacientes tratados con Herceptin i.v. en monoterapia contra el cáncer metastásico presentaron diarrea. También se ha observado un aumento de la incidencia de diarrea, principalmente de intensidad leve a moderada, en los pacientes tratados con Herceptin más paclitaxel en comparación con los que recibieron paclitaxel solo.

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

#### ***Cáncer gástrico avanzado***

En el estudio BO18255, presentaron diarrea de cualquier grado 109 pacientes (37%) del grupo de tratamiento que contenía Herceptin y 80 pacientes (28%) en el grupo comparativo. Usando la versión 3.0 de los criterios NCI-CTCAE, el porcentaje de pacientes que sufrieron diarrea de grado  $\geq 3$  fue del 4% en el grupo de FP y del 9% en el grupo de FP + H.

### **Infección**

En los pacientes tratados con Herceptin, se ha observado un aumento de la incidencia de infecciones, principalmente infecciones leves de las vías respiratorias altas de poca importancia clínica o infecciones relacionadas con el catéter.

### **Cambio del tratamiento con Herceptin i.v. a Herceptin s.c. y viceversa**

En el estudio MO22982, se investigó el cambio de Herceptin i.v. por Herceptin s.c., y viceversa, en pacientes con CMI HER2-positivo, con el objetivo principal de evaluar la preferencia de los pacientes por la infusión de Herceptin i.v. o la inyección de Herceptin s.c. En este ensayo, se investigaron 2 cohortes (en una se utilizó Herceptin s.c. en vial y en la otra Herceptin s.c. en IUSU) usando un diseño cruzado de dos grupos; se asignó aleatoriamente a los pacientes a una de estas dos secuencias diferentes de tratamiento con Herceptin cada 3 semanas: Herceptin i.v. (ciclos 1-4)  $\rightarrow$  Herceptin s.c. (ciclos 5-8), o Herceptin s.c. (ciclos 1-4)  $\rightarrow$  Herceptin i.v. (ciclos 5-8). El 20,3% de los pacientes no habían recibido previamente Herceptin i.v. y el 79,7% habían estado expuestos

**Herceptin (Ro 45-2317 and GN 1450)  
CDS 21.0**

anteriormente a Herceptin i.v. como parte del tratamiento adyuvante en curso del CMI HER2-positivo. En general, los pacientes toleraron bien el cambio de Herceptin i.v. por Herceptin s.c. y viceversa. Las tasas de eventos adversos graves, eventos adversos de grado 3 y suspensiones del tratamiento debido a eventos adversos antes del cambio de tratamiento (ciclos 1-4) fueron bajas (<5%) y similares a las tasas posteriores al cambio del tratamiento (ciclos 5-8). No se notificó ningún evento adverso de grado 4 o 5.

**Seguridad y tolerabilidad de Herceptin s.c. en pacientes con CMI**

En el estudio MO28048, se investigaron la seguridad y la tolerabilidad de Herceptin s.c. como tratamiento adyuvante en pacientes con CMI HER2-positivo incluidos en una cohorte de tratamiento con Herceptin s.c. en viales ( $n = 1868$  pacientes, incluidos 20 pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante) o en una cohorte de tratamiento con Herceptin s.c. en IUSU ( $n = 710$  pacientes, incluidos 21 pacientes que recibieron terapia neoadyuvante). En el análisis principal, la mediana de seguimiento de los pacientes incluidos fue de hasta 23,7 meses. No se observaron nuevos problemas de seguridad y los resultados estaban en consonancia con el conocido perfil de seguridad de Herceptin i.v. y Herceptin s.c. Además, el tratamiento de pacientes con menor peso corporal con una dosis fija de Herceptin s.c. en el tratamiento adyuvante del CMI no se asoció a un riesgo mayor en cuanto a la seguridad, los eventos adversos y los eventos adversos graves, en comparación con los pacientes con peso corporal mayor. Los resultados finales del estudio BO22227 tras una mediana de seguimiento superior a 70 meses (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia*) fueron coherentes también con el perfil de seguridad conocido de Herceptin i.v. y Herceptin s.c., y no se observaron nuevos problemas de toxicidad.

**2.6.2 Experiencia poscomercialización**

Desde la comercialización, se han identificado las siguientes reacciones adversas con Herceptin (tabla 5).

**Tabla 5 Reacciones adversas notificadas desde la comercialización**

<b>Clase de órganos y sistemas</b>	<b>Reacción adversa</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Hipoprotrombinemia Trombocitopenia autoinmunitaria
Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafilactoide Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos oculares	Madarosis
Trastornos cardíacos	Choque cardiogénico Taquicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo Saturación de oxígeno reducida Insuficiencia respiratoria Neumopatía intersticial Infiltración pulmonar Síndrome de dificultad respiratoria aguda Dificultad respiratoria Fibrosis pulmonar Hipoxia Edema laríngeo
Trastornos renales y urinarios	Glomerulonefropatía Insuficiencia renal
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Hipoplasia pulmonar

## Herceptin (Ro 45-2317 and GN 1450) CDS 21.0

Clase de órganos y sistemas	Reacción adversa
	Hipoplasia renal
	Oligohidramnios

### 2.6.3 Eventos adversos

La tabla 6 muestra los eventos adversos que históricamente se han notificado en pacientes que han recibido Herceptin. No se ha hallado ningún indicio de una relación causal entre Herceptin y estos eventos, por lo que a efectos de notificación reglamentaria no se los considera eventos que deban esperarse.

**Tabla 6 Eventos adversos**

Clase de órganos y sistemas	Evento adverso
Infecciones e infestaciones	Meningitis
	Bronquitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucemia
Trastornos del sistema nervioso	Trastorno cerebrovascular
	Letargo
	Coma
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Hipo
	Disnea de esfuerzo
Trastornos gastrointestinales	Gastritis
	Pancreatitis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios	Disuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor mamario
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Molestia torácica

### 2.7 Sobredosis

*Herceptin i.v.*

No existe experiencia acerca de la sobredosis en ensayos clínicos en el ser humano. No se han estudiado dosis únicas superiores a 10 mg/kg.

*Herceptin s.c.*

Se han administrado dosis únicas de hasta 960 mg sin que se notificaran efectos adversos.

### 2.8 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha realizado en el ser humano ningún estudio formal de interacciones farmacológicas con Herceptin. No se han observado interacciones clínicamente importantes entre Herceptin y la medicación concomitante utilizada en los ensayos clínicos (v. 3.2 *Propiedades farmacocinéticas*).

## **Herceptin (Ro 45-2317 and GN 1450) CDS 21.0**

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

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

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

### **3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS**

#### **3.1 Propiedades farmacodinámicas**

##### **3.1.1 Mecanismo de acción**

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que actúa selectivamente en el dominio extracelular del receptor 2 del factor del crecimiento epidérmico humano (HER2). Este anticuerpo pertenece al isotipo IgG<sub>1</sub> y contiene regiones estructurales humanas y regiones determinantes de la complementariedad de un anticuerpo murino anti-p185 HER2 que se une al HER2 humano.

El protooncogén *HER2* o *c-erbB2* codifica una sola proteína transmembranaria de tipo receptor, de 185 kDa y estructuralmente relacionada con el receptor del factor de crecimiento epidérmico. En el 15-20% de los casos de cáncer de mama primario se observa sobreexpresión de HER2. La tasa global de positividad respecto a HER2 en el cáncer gástrico avanzado, tal como se observó durante la preselección del estudio BO18255, es del 15% en los tumores IHQ3+ e IHQ2+/FISH+ o del 22,1% cuando se aplicó la definición más amplia de IHQ3+ o FISH+. La amplificación del gen *HER2* conlleva una mayor expresión de la proteína HER2 en la superficie de estas células tumorales, lo cual se traduce en una proteína HER2 constitutivamente activada.

En los estudios realizados se ha evidenciado que la supervivencia sin cáncer en pacientes con cáncer de mama cuyos tumores presentan amplificación o sobreexpresión de HER2 es más breve que en pacientes con tumores sin amplificación o sobreexpresión de HER2.

Tanto en los ensayos *in vitro* como en animales, se ha demostrado que el trastuzumab inhibe la proliferación de células tumorales humanas que sobreexpresan HER2. También se ha demostrado *in vitro* que la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos del trastuzumab tiene lugar preferentemente en las células cancerosas que

## **Herceptin (Ro 45-2317 and GN 1450) CDS 21.0**

sobreexpresan HER2 con respecto a las células cancerosas sin sobreexpresión de HER2.

### **3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia**

#### ***Cáncer de mama metastásico***

Herceptin en monoterapia se ha utilizado en ensayos clínicos en pacientes con CMM cuyos tumores presentaban sobreexpresión de HER2 y no habían respondido a uno o más esquemas de quimioterapia administrados como tratamiento del cáncer metastásico.

Herceptin también se ha administrado en ensayos clínicos en combinación con paclitaxel o una antraciclina (doxorubicina o epirubicina) más ciclofosfamida como tratamiento de primera línea de pacientes con CMM con sobreexpresión de HER2.

Pacientes que habían recibido previamente quimioterapia adyuvante que incluía antraciclinas fueron tratados con paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> en infusión durante 3 horas) con o sin Herceptin. Los pacientes podían recibir tratamiento con Herceptin hasta la progresión tumoral.

Con Herceptin en monoterapia como tratamiento de segunda o tercera línea de mujeres con CMM con sobreexpresión de HER2, se obtuvo una tasa de respuesta tumoral global del 15% y la mediana de la supervivencia fue de 13 meses.

La combinación de Herceptin con paclitaxel como tratamiento de primera línea de mujeres con CMM con sobreexpresión de HER2 prolonga significativamente la mediana de tiempo transcurrido hasta la progresión en comparación con paclitaxel solo. El aumento de la mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión en las pacientes tratadas con Herceptin y paclitaxel es de 3,9 meses (6,9 meses en comparación con 3,0 meses). La respuesta tumoral y la tasa de supervivencia al cabo de 1 año también aumentan con Herceptin más paclitaxel en comparación con el paclitaxel solo.

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

#### ***Tratamiento de combinación con Herceptin y anastrozol***

Se ha estudiado la combinación de Herceptin y anastrozol como tratamiento de primera línea del CMM en pacientes con tumores con sobreexpresión de HER2 y con receptores hormonales (es decir, receptores de estrógenos [RE], receptores de progesterona [RP] o ambos). La supervivencia sin progresión (SSP) fue 2 veces más prolongada en el grupo de Herceptin más anastrozol que en el grupo de anastrozol solo (4,8 meses y 2,4 meses, respectivamente). Con la biterapia también se observó una mejoría de otros parámetros, como la respuesta global (16,5% frente al 6,7%), la tasa de beneficio clínico (42,7% frente al 27,9%) y el tiempo transcurrido hasta la progresión (4,8 meses frente a 2,4 meses). En lo que respecta al tiempo transcurrido hasta la respuesta y la duración de esta, no se hallaron diferencias entre los grupos. La mediana de la supervivencia global aumentó en 4,6 meses en los pacientes del grupo de la biterapia. Aunque la

**Herceptin (Ro 45-2317 and GN 1450)  
CDS 21.0**

diferencia no fue estadísticamente significativa, más de la mitad de los pacientes del grupo de anastrozol en monoterapia pasaron a recibir el esquema de tratamiento con Herceptin tras la progresión tumoral. El 52% de los pacientes tratados con Herceptin más anastrozol sobrevivieron al menos 2 años, frente al 45% de los que recibieron anastrozol solo.

***Cáncer de mama incipiente***

En el marco del tratamiento adyuvante, Herceptin se investigó en 4 ensayos de fase III multicéntricos, aleatorizados y a gran escala.

- El estudio BO16348 se diseñó para comparar el tratamiento durante 1 y 2 años con Herceptin administrado cada 3 semanas con la observación en pacientes con CMI HER2-positivo tras la cirugía, la quimioterapia establecida y la radioterapia (si procedía). Además, se hizo una comparación del tratamiento con Herceptin durante 2 años con el tratamiento con Herceptin durante 1 año. Los pacientes asignados al tratamiento con Herceptin recibieron una dosis inicial de carga de 8 mg/kg y a continuación una dosis de 6 mg/kg cada 3 semanas durante 1 o 2 años.
- Los estudios NSABP-B31 y NCCTG N9831, que han sido objeto de un análisis conjunto, fueron diseñados para evaluar la utilidad clínica de la combinación de Herceptin i.v. con paclitaxel tras la quimioterapia con una antraciclina y ciclofosfamida (AC). Por otra parte, en el estudio NCCTG N9831 se evaluó también la adición secuencial de Herceptin a la quimioterapia con AC-paclitaxel en pacientes con CMI HER2-positivo, después de la cirugía.
- El estudio BCIRG 006 fue diseñado para evaluar la biterapia con Herceptin i.v. y docetaxel, bien tras la quimioterapia AC, bien en combinación con docetaxel y carboplatino, en pacientes con CMI HER2-positivo, tras la cirugía.

En el estudio BO16348, el CMI se limitó al adenocarcinoma primario de mama invasivo y operable con afectación de ganglios linfáticos axilares o sin afectación de los ganglios axilares en el caso de los tumores con un diámetro  $\geq 1$  cm.

Los resultados sobre la eficacia obtenidos en el estudio BO16348 se resumen en la tabla siguiente.

**Tabla 7      Resultados relativos a la eficacia (estudio BO16348): Resultados tras 12 meses\* y 8 años\*\* de seguimiento (mediana)**

Parámetro	Mediana del seguimiento 12 meses		Mediana del seguimiento 8 años	
	Observación <i>n</i> = 1693	Herceptin 1 año <i>n</i> = 1693	Observación <i>n</i> = 1697***	Herceptin 1 año <i>n</i> = 1702***
Supervivencia sin cáncer				
- N.º de pacientes con evento	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
- N.º de pacientes sin evento	1474 (87,1%)	1566 (92,5%)	1127 (66,4%)	1231 (72,3%)
<i>p</i> respecto a la observación	<0,0001		<0,0001	
Cociente de riesgos instantáneos frente a la observación	0,54		0,76	

**Herceptin (Ro 45-2317 and GN 1450)  
CDS 21.0**

Supervivencia sin recidiva				
- N.º de pacientes con evento	208 (12,3%)	113 (6,7%)	506 (29,8%)	399 (23,4%)
- N.º de pacientes sin evento	1485 (87,7%)	1580 (93,3%)	1191 (70,2%)	1303 (76,6%)
<i>p</i> respecto a la observación	<0,0001		<0,0001	
Cociente de riesgos instantáneos frente a la observación	0,51		0,73	
Supervivencia sin metástasis a distancia				
- N.º de pacientes con evento	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	399 (23,4%)
- N.º de pacientes sin evento	1508 (89,1%)	1594 (94,6%)	1209 (71,2%)	1303 (76,6%)
<i>p</i> respecto a la observación	<0,0001		<0,0001	
Cociente de riesgos instantáneos frente a la observación	0,50		0,76	
Supervivencia global (muerte)				
- N.º de pacientes con evento	40 (2,4%)	31 (1,8%)	350 (20,6%)	278 (16,3%)
- N.º de pacientes sin evento	1653 (97,6%)	1662 (98,2%)	1347 (79,4%)	1424 (83,7%)
<i>p</i> respecto a la observación	0,24		0,0005	
Cociente de riesgos instantáneos frente a la observación	0,75		0,76	

\* La covariable principal de valoración de la SSC con el tratamiento durante 1 año en comparación con la observación alcanzó el límite estadístico predefinido.

\*\* Análisis final (incluido el cambio del 52% de los pacientes del grupo de observación a la administración de Herceptin).

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

Los resultados sobre la eficacia obtenidos en el análisis provisional de la eficacia superaron el límite estadístico preespecificado en el protocolo para la comparación de 1 año de tratamiento con Herceptin con la observación. Tras una mediana de seguimiento de 12 meses, el cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio* [HR]) de la supervivencia sin cáncer (SSC) fue de 0,54 (IC 95%: 0,44-0,67), lo que se traduce en un beneficio absoluto, en lo que a la tasa de supervivencia sin cáncer (SSC) a los 2 años se refiere, de 7,6 puntos porcentuales (85,8% frente al 78,2%) a favor del grupo de Herceptin.

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

En este análisis final, la ampliación del tratamiento con Herceptin a 2 años no reveló ningún beneficio adicional respecto al tratamiento durante 1 año —SSC: HR en la población por intención de tratar (ITT) durante 2 años frente a 1 año: 0,99 (IC 95%: 0,87-1,13), *p* = 0,90; SG: HR: 0,98 (IC 95%: 0,83-1,15); *p* = 0,78—. La tasa de disfunción cardíaca asintomática se elevó en el grupo de tratamiento durante 2 años (8,1% frente al 4,6% en el grupo de tratamiento de 1 año). En el grupo de tratamiento durante 2 años hubo más pacientes con al menos una reacción adversa de grado 3 o 4 (20,4%) que en el grupo de tratamiento durante 1 año (16,3%).

En el análisis conjunto de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831, el CMI se limitó a las mujeres con cáncer de mama de alto riesgo operable, definido como tumores HER2-

**Herceptin (Ro 45-2317 and GN 1450)  
CDS 21.0**

positivos y afectación de ganglios linfáticos axilares o tumores HER2-positivos sin afectación de ganglios axilares con características de alto riesgo (tamaño tumoral >1 cm y sin receptores de estrógenos o tamaño tumoral >2 cm independientemente del estado respecto a los receptores hormonales). Herceptin se administró en combinación con paclitaxel, después de la quimioterapia AC. El paclitaxel se administró del siguiente modo:

- paclitaxel i.v.: 80 mg/m<sup>2</sup> en infusión i.v. continua, administrado cada semana durante 12 semanas;
- paclitaxel i.v.: 175 mg/m<sup>2</sup> en infusión i.v. continua, administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos (día 1 de cada ciclo).

**Tabla 8      Resumen de los resultados relativos a la eficacia obtenidos en el análisis conjunto de los estudios NSABP B-31 y NCCTG 9831 en el momento del análisis definitivo de la SSC\***

Parámetro	AC→P (n = 1679)	AC→PH (n = 1672)	p en comparación con AC→P	Cociente de riesgos instantáneos en comparación con AC→P (IC 95%)
Supervivencia sin cáncer N.º de pacientes con evento (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	<0,0001	0,48 (0,39-0,59)
Metástasis a distancia N.º de pacientes con evento (%)	193 (11,5)	96 (5,7)	<0,0001	0,47 (0,37-0,60)
Muerte (evento de SG) N.º de pacientes con evento (%)	92 (5,5)	62 (3,7)	0,014**	0,67 (0,48-0,92)

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

\* Tras una mediana de duración del seguimiento de 1,8 años en las pacientes del grupo de AC→P y de 2,0 años en las pacientes del grupo de AC→PH.

\*\* El valor p de la SG no superó el límite estadístico preespecificado para la comparación de AC→PH con AC→P.

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

En cuanto a la variable de valoración principal, la SSC, la adición de Herceptin a la quimioterapia con paclitaxel se tradujo en una disminución del 52% del riesgo de recidiva. El cociente de riesgos instantáneos muestra un beneficio absoluto en cuanto a la SSC a los 3 años de 11,8 puntos porcentuales (87,2% frente al 75,4%) a favor del grupo de AC→PH (Herceptin).

El análisis final preplanificado de la SG a partir del análisis conjunto de los estudios NSABP

B-31 y NCCTG N9831 se llevó a cabo cuando se hubieron registrado 707 fallecimientos (mediana del seguimiento de 8,3 años en el grupo de AC→PH). El tratamiento con AC→PH se tradujo en un aumento estadísticamente significativo de la SG en comparación con AC→P (HR estratificada = 0,64; IC 95%: 0,55-0,74; valor p de la prueba del orden logarítmico <0,0001). Al cabo de 8 años, se calculó que la tasa de

**Herceptin (Ro 45-2317 and GN 1450)  
CDS 21.0**

supervivencia era del 86,9% en el grupo de AC→PH y del 79,4% en el grupo de AC→P, es decir, un beneficio absoluto de 7,4% (IC 95%: 4,9-10,0%).

Los resultados finales relativos a la SG del análisis conjunto de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831 se resumen en la siguiente tabla.

**Tabla 9 Análisis final de la supervivencia global en el análisis conjunto de los ensayos NSABP B-31 y NCCTG N9831**

Parámetro	AC→P (n = 2032)	AC→PH (n = 2031)	p en comparación con AC→P	Cociente de riesgos instantáneos en comparación con AC→P (IC 95%)
Muerte (evento de SG) N.º de pacientes con evento (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	<0,0001	0,64 (0,55-0,74)

A: doxorubicina; C: ciclofosfamida; H: trastuzumab; P: paclitaxel; SG: supervivencia global.

En el estudio BCIRG 006, las pacientes con CMI HER2-positivo se limitaron a las que tenían afectación ganglionar o a las pacientes de alto riesgo sin afectación ganglionar, definidas como aquellas que no tenían ningún ganglio linfático afectado (pN0) y presentaban al menos uno de los siguientes factores: tamaño tumoral >2 cm, tumor sin receptores de estrógenos y sin receptores de progesterona, grado histológico o nuclear 2-3 o edad <35 años. Se administró Herceptin en combinación con docetaxel después de la quimioterapia con AC (AC→DH) o en combinación con docetaxel y carboplatino (DCarbH).

El docetaxel se administró de este modo:

- 100 mg/m<sup>2</sup> en infusión i.v. de 1 hora, cada 3 semanas durante 4 ciclos (día 2 del primer ciclo y día 1 de cada ciclo siguiente), o bien
- 75 mg/m<sup>2</sup> en infusión i.v. de 1 hora, cada 3 semanas durante 6 ciclos (día 2 del primer ciclo y posteriormente día 1 de cada ciclo).

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

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

**Herceptin (Ro 45-2317 and GN 1450)  
CDS 21.0**

**Tabla 10 Cuadro general de los análisis de la eficacia de AC→D en comparación con AC→DH (BCIRG 006)**

Parámetro	AC→D (n = 1073)	AC→DH (n = 1074)	p en comparación con AC→D (prueba del orden logarítmico)	Cociente de riesgos instantáneos en comparación con AC→D (IC 95%)
Supervivencia sin cáncer N.º de pacientes con evento	195	134	<0,0001	0,61 (0,49-0,77)
Metástasis a distancia N.º de pacientes con evento	144	95	<0,0001	0,59 (0,46-0,77)
Supervivencia global (muerte) N.º de pacientes con evento	80	49	0,0024	0,58 (0,40-0,83)

AC→D = doxorubicina + ciclofosfamida seguidas de docetaxel; AC→DH = doxorubicina + ciclofosfamida seguidas de docetaxel + trastuzumab; IC = intervalo de confianza.

**Tabla 11 Cuadro general de los análisis de la eficacia de AC→D en comparación con DCarbH (estudio BCIRG 006)**

Parámetro	AC→D (n = 1073)	DCarbH (n = 1075)	p en comparación con AC→D (prueba del orden logarítmico)	Cociente de riesgos instantáneos en comparación con AC→D (IC 95%)
Supervivencia sin cáncer N.º de pacientes con evento	195	145	0,0003	0,67 (0,54-0,83)
Metástasis a distancia N.º de pacientes con evento	144	103	0,0008	0,65 (0,50-0,84)
Muerte (evento de SG) N.º de pacientes con evento	80	56	0,0182	0,66 (0,47-0,93)

AC→D = doxorubicina + ciclofosfamida, seguidas de docetaxel; DCarbH = docetaxel, carboplatino y trastuzumab; IC = intervalo de confianza.

En lo que respecta a la variable de valoración principal del estudio BCIRG 006, la SSC, el cociente de riesgos instantáneos refleja un beneficio absoluto en la SSC a los 3 años de 5,8 puntos porcentuales (86,7% frente al 80,9%) a favor del grupo de AC→DH (Herceptin) y de 4,6 puntos porcentuales (85,5% frente al 80,9%) a favor del grupo de DCarbH (Herceptin) en comparación con AC→D.

En cuanto a la SG, variable secundaria de valoración, el tratamiento con AC→DH redujo el riesgo de muerte en un 42% en comparación con AC→D (cociente de riesgos instantáneos: 0,58 [IC 95%: 0,40-0,83];  $p = 0,0024$ , prueba del orden logarítmico). El riesgo de muerte disminuyó en un 34% en las pacientes tratadas con DCarbH en comparación con las que recibieron AC→D (cociente de riesgos instantáneos: 0,66 [IC 95%: 0,47-0,93];  $p = 0,0182$ ). En el segundo análisis provisional del estudio BCIRG 006, habían fallecido 185 pacientes aleatorizadas: 80 (7,5%) en el grupo de AC→D, 49 (4,6%) en el grupo de AC→DH y 56 (5,2%) en el grupo de DCarbH. La mediana de

**Herceptin (Ro 45-2317 and GN 1450)  
CDS 21.0**

la duración del seguimiento fue de 2,9 años en el grupo de AC→D y de 3,0 años en los grupos de AC→DH y de DCarbH.

En el tratamiento neoadyuvante-adyuvante, Herceptin se ha estudiado en dos ensayos clínicos de fase III.

- En el estudio MO16432 se evaluó un total de 10 ciclos de quimioterapia neoadyuvante (una antraciclina y un taxano [AP + H seguidos de P + H, y a continuación CMF + H] concomitantemente con Herceptin neoadyuvante-adyuvante o quimioterapia neoadyuvante sola, y a continuación tratamiento adyuvante con Herceptin durante 1 año de tratamiento en total) en pacientes con cáncer de mama HER2-positivo localmente avanzado (estadio III) o inflamatorio de reciente diagnóstico.
- El estudio BO22227 se diseñó para demostrar la ausencia de inferioridad del tratamiento con Herceptin s.c. en comparación con Herceptin i.v., basándose en la  $C_{min}$  del trastuzumab antes de administrar la dosis del ciclo 8 (variable principal de valoración farmacocinética) y la tasa de respuesta completa desde el punto de vista anatomopatológico (RCap) en la cirugía definitiva (variable principal de valoración de la eficacia). Pacientes con cáncer de mama HER2-positivo operable o localmente avanzado, incluido el cáncer de mama inflamatorio, recibieron 8 ciclos de Herceptin i.v. o Herceptin s.c. concomitantemente con quimioterapia (docetaxel seguido de FEC), seguidos de cirugía y tratamiento continuado con Herceptin s.c. o Herceptin i.v. según la aleatorización original otros 10 ciclos, durante 1 año de tratamiento en total.

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

**Tabla 12 Cuadro general de los análisis de la eficacia (estudio MO16432)**

Parámetro	Quimioterapia + Herceptin (n = 115)	Quimioterapia solamente (n = 116)	
Supervivencia sin eventos			Cociente de riesgos instantáneos (IC 95%)
N.º de pacientes con evento	46	59	0,65 (0,44-0,96) $p = 0,0275$
Total de respuestas completas desde el punto de vista anatomopatológico* (IC 95%)	40% (31,0-49,6)	20,7% (13,7-29,2)	$p = 0,0014$

\* Se definió la respuesta completa como la ausencia de cáncer invasivo (cualquier forma) en la mama y los ganglios linfáticos axilares.

En lo que respecta a la variable de valoración principal, la supervivencia sin eventos, la adición de Herceptin a la quimioterapia neoadyuvante seguida de tratamiento adyuvante con Herceptin durante un total de 52 semanas disminuyó el riesgo de recidiva o

**Herceptin (Ro 45-2317 and GN 1450)  
CDS 21.0**

progresión tumoral en un 35%. El cociente de riesgos instantáneos muestra un beneficio absoluto en cuanto a la supervivencia sin eventos a los 3 años de 13 puntos porcentuales (65% frente al 52%) a favor de Herceptin.

En el estudio BO22227, el análisis de la respuesta completa desde el punto de vista anatomopatológico (RCap) —una de las dos variables principales de valoración de la eficacia, definida como la ausencia de células neoplásicas invasivas en la mama— reveló una tasa del 40,7% (IC 95%: 34,7-46,9) en el grupo de Herceptin i.v. y del 45,4% (IC 95%: 39,2-51,7%) en el grupo de Herceptin s.c., es decir, una diferencia del 4,7% a favor del grupo de Herceptin s.c. El límite inferior del intervalo de confianza del 97,5% unilateral de la diferencia en la tasa de RCap fue de -4,0, mientras que el margen predefinido de ausencia de inferioridad era del -12,5%, lo que demostraba la ausencia de inferioridad de Herceptin s.c. en lo que respecta a esta variable de valoración principal.

**Tabla 13 Resumen de la respuesta completa desde el punto de vista anatomopatológico (RCap) (estudio BO22227 [HannaH])**

	Herceptin i.v. (n = 263)	Herceptin s.c. (n = 260)
RCap (ausencia de células neoplásicas invasivas en la mama)	107 (40,7%)	118 (45,4%)
Pacientes sin respuesta	156 (59,3%)	142 (54,6%)
IC 95% exacto de la tasa de RCap <sup>1</sup>	(34,7; 46,9)	(39,2; 51,7)
Diferencia de la RCap (grupo de Herceptin s.c. menos grupo de Herceptin i.v.)	4,70	
Límite inferior del IC 97,5% unilateral de la diferencia de la RCap <sup>2</sup>	-4,0	

<sup>1</sup> Intervalo de confianza para una muestra binomial mediante el método de Pearson-Clopper.

<sup>2</sup> En este cálculo se usó la corrección por continuidad de Anderson y Hauck (1986).

Los resultados de análisis con un seguimiento a más largo plazo (mediana de la duración >40 meses) respaldaron la ausencia de inferioridad en cuanto a la eficacia de Herceptin s.c. en comparación con Herceptin i.v., con resultados comparables en lo que se refiere a la supervivencia sin eventos (SSE) y la supervivencia global (SG) (tasas de SSE a los 3 años del 73% en el grupo de Herceptin i.v. y del 76% en el grupo de Herceptin s.c.; tasas de SG a los 3 años del 90% en el grupo de Herceptin i.v. y del 92% en el grupo de Herceptin s.c.).

En lo que respecta a la ausencia de inferioridad respecto a la variable principal de valoración farmacocinética, la  $C_{\min}$  del trastuzumab al final del ciclo 7 de tratamiento (en estado de equilibrio), consúltese el apartado 3.2. *Propiedades farmacocinéticas*.

El análisis final tras una mediana de seguimiento de más de 70 meses mostró una SSE y una SG similares en los pacientes tratados con Herceptin i.v. y los tratados con Herceptin s.c. La tasa de SSE a 6 años fue del 65 % en ambos grupos de tratamiento (población ITT: HR = 0,98 [IC 95 %: 0,74;1,29]) y la tasa de SG fue del 84 % en ambos grupos de tratamiento (población ITT: HR = 0,94 [IC 95 %: 0,61;1,45]).

**Cáncer gástrico avanzado**

Los resultados relativos a la eficacia obtenidos en el estudio BO18255 se resumen en la tabla 14. Se reclutó a pacientes con adenocarcinoma de estómago o de la unión gastroesofágica localmente avanzado, recidivante o metastásico inoperable, HER2-positivo, que no hubieran recibido previamente tratamiento y en los que no fuera factible

## Herceptin (Ro 45-2317 and GN 1450) CDS 21.0

el tratamiento curativo. La variable principal de valoración fue la supervivencia global (SG), definida como el tiempo transcurrido desde la fecha de la aleatorización hasta la fecha de la muerte por cualquier causa. En el momento del análisis habían muerto 349 de los pacientes aleatorizados: 182 (62,8%) en el grupo de referencia y 167 (56,8%) en el grupo de tratamiento. La mayoría de las muertes se debieron a eventos relacionados con el cáncer subyacente.

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

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

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

**Tabla 14 Resumen de los resultados de la eficacia (estudio BO18255)**

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

FP: Fluoropirimidina/cisplatino

H + FP: Fluoropirimidina/cisplatino + Herceptin

<sup>a</sup> Odds ratio (razón de posibilidades)

### 3.1.3 Inmunogenicidad

En el estudio del tratamiento neoadyuvante-adyuvante del CMI (BO22227), tras una mediana de seguimiento de más de 70 meses, el 10,1% (30/296) de los pacientes tratados con Herceptin i.v. y el 15,9% (47/295) de los pacientes tratados con Herceptin

**Herceptin (Ro 45-2317 and GN 1450)  
CDS 21.0**

s.c. en vial desarrollaron anticuerpos contra el trastuzumab. Se detectaron anticuerpos contra el trastuzumab neutralizantes en muestras tomadas posteriormente al inicio del tratamiento de 2 de 30 pacientes del grupo del Herceptin i.v. y de 3 de 47 pacientes del grupo del Herceptin s.c.

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

**3.2 Propiedades farmacocinéticas**

*Herceptin i.v.*

La farmacocinética del trastuzumab se evaluó en un análisis del modelo farmacocinético poblacional en el que se usaron datos agrupados de 1582 sujetos de 18 ensayos de fase I, II y III que recibieron Herceptin i.v. Para describir las características de la concentración del trastuzumab respecto al tiempo, se usó un modelo bicompartimental con eliminación lineal y eliminación no lineal paralelas desde el compartimiento central. Debido a la eliminación no lineal, el aclaramiento total aumentó con concentraciones decrecientes. El aclaramiento lineal fue de 0,127 l/día en los pacientes con cáncer de mama (CMM y CMI) y de 0,176 l/día en los pacientes con cáncer gástrico avanzado (CGA). Los valores de los parámetros de la eliminación no lineal fueron de 8,81 mg/día en el caso de la velocidad de eliminación máxima ( $V_{m\acute{a}x}$ ) y 8,92 mg/l en el caso de la constante de Michaelis-Menten (Km). El volumen del compartimiento central fue de 2,62 l en los pacientes con cáncer de mama y 3,63 l en los pacientes con CGA.

Los valores de los parámetros de la exposición previstos mediante un modelo farmacocinético poblacional (con los percentiles 5 y 95) y los valores de los parámetros farmacocinéticos a concentraciones relevantes desde el punto de vista clínico ( $C_{m\acute{a}x}$  y  $C_{m\acute{i}n}$ ) en los pacientes con cáncer de mama y los pacientes con CGA tratados con los esquemas aprobados de administración 1 vez por semana (1 v/sem) y 1 vez cada 3 semanas (c3sem) se muestran en la tabla 15 (ciclo 1) y la tabla 16 (estado de equilibrio).

**Tabla 15 Valores de los parámetros de la exposición previstos mediante un modelo farmacocinético poblacional en el ciclo 1 (con los percentiles 5 y 95) con los esquemas de administración i.v. en pacientes con cáncer de mama y pacientes con CGA**

Esquema	Tipo de tumor primario	N	$C_{m\acute{i}n}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$C_{m\acute{a}x}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	ABC ( $\mu\text{g}\cdot\text{d}\acute{i}\text{a/ml}$ )
8 mg/kg + 6 mg/kg c3sem	CMM/CMI	1195	29,4 (5,8-59,5)	178 (117-291)	1373 (736-2245)
	CGA	274	23,1 (6,1-50,3)	132 (84,2-225)	1109 (588-1938)
4 mg/kg +	CMM/CMI	1195	37,7	88,3	1066

**Herceptin (Ro 45-2317 and GN 1450)  
CDS 21.0**

2 mg/kg 1 v/sem			(12,3-70,9)	(58-144)	(586-1754)
--------------------	--	--	-------------	----------	------------

**Tabla 16 Valores de los parámetros de la exposición en el estado de equilibrio previstos mediante un modelo farmacocinético poblacional (con los percentiles 5 y 95) con los esquemas de administración de Herceptin i.v. en pacientes con cáncer de mama y pacientes con CGA**

Esquema	Tipo de tumor primario	N	C <sub>mín, ee</sub> (µg/ml)	C <sub>máx, ee</sub> (µg/ml)	ABC <sub>ee</sub> (µg·día/ml)	Tiempo hasta alcanzar el equilibrio (semana)	Intervalo del aclaramiento total en el estado de equilibrio (l/día)
8 mg/kg + 6 mg/kg c3sem	CMM/CM I	119 5	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
4 mg/kg + 2 mg/kg 1 v/sem	CMM/CM I	119 5	66,1 (14,9-142)	109 (51,0-209)	1765 (647-3578)	12	0,201-0,244

*Herceptin s.c.*

En el estudio de fase III BO22227, se comparó la farmacocinética del trastuzumab administrado en una dosis fija de 600 mg de Herceptin s.c. en vial cada 3 semanas con la de Herceptin i.v. administrado en una dosis de carga de 8 mg/kg seguida por dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada 3 semanas. Los resultados farmacocinéticos correspondientes a la covariable de valoración principal farmacocinética, la concentración mínima de trastuzumab antes de administrar la dosis del ciclo 8, demostraron la ausencia de inferioridad en cuanto a la exposición al trastuzumab en el grupo de Herceptin s.c. tratado con una dosis fija de 600 mg cada 3 semanas, en comparación con el grupo de Herceptin i.v. tratado con una dosis ajustada en función del peso cada 3 semanas. El análisis de los valores de la concentración sérica mínima de trastuzumab en el ciclo 1 confirmó que no es preciso administrar una dosis de carga cuando se utilice Herceptin s.c. en una dosis fija de 600 mg, a diferencia de lo que ocurre cuando se utiliza Herceptin i.v. en una dosis en función del peso.

La media de la concentración de trastuzumab observada durante la fase de tratamiento neoadyuvante, en el momento de valoración previo a la dosis del ciclo 8, fue mayor en el grupo de Herceptin s.c. que en el grupo de Herceptin i.v., siendo la media de los valores observados de 78,7 µg/ml (desviación estándar [DE]: 43,9 µg/ml) en comparación con 57,8 µg/ml (DE: 30,3 µg/ml). Durante la fase de tratamiento

**Herceptin (Ro 45-2317 and GN 1450)  
CDS 21.0**

adyuvante, en el momento de valoración previo a la dosis del ciclo 13, la media de los valores observados de la concentración mínima de trastuzumab fue de 90,4 µg/ml (DE: 41,9 µg/ml) y 62,1 µg/ml (DE: 37,1 µg/ml) en los grupos de Herceptin s.c. y Herceptin i.v., respectivamente. Aunque se alcanzan casi concentraciones en equilibrio con Herceptin i.v. o Herceptin s.c. aproximadamente en el ciclo 8, las concentraciones de trastuzumab observadas con Herceptin s.c. tendieron a aumentar ligeramente hasta el ciclo 13. La media de la concentración mínima de trastuzumab observada antes de administrar la dosis del ciclo 18 fue de 90,7 µg/ml, similar a la del ciclo 13, lo que indica que no aumentó más después del ciclo 13.

La mediana del  $T_{m\acute{a}x}$  después de la administración de Herceptin s.c. del ciclo 7 fue de aproximadamente 3 días, con una gran variabilidad (intervalo: 1-14 días). Tal como se preveía, la media de la  $C_{m\acute{a}x}$  fue menor en el grupo de Herceptin s.c. (149 µg/ml) que en el grupo de Herceptin i.v. (valor al final de la infusión: 221 µg/ml).

La media del  $ABC_{0-21 \text{ días}}$  observada después de administrar la dosis del ciclo 7 fue aproximadamente un 10% mayor con Herceptin s.c. que con Herceptin i.v.; la media del ABC fue de 2268 µg/ml-día y 2056 µg/ml-día, respectivamente. Con Herceptin i.v. y Herceptin s.c., el peso influyó en la concentración mínima y en el  $ABC_{0-21 \text{ días}}$  del trastuzumab antes de administrar la dosis. En pacientes con un peso inferior a 51 kg (percentil 10), la media del ABC del trastuzumab en el estado de equilibrio después de administrar la dosis del ciclo 7 fue aproximadamente un 80% mayor con Herceptin s.c. que con Herceptin i.v., mientras que en el grupo de mayor peso, superior a 90 kg (percentil 90), la media del ABC en el estado de equilibrio fue un 20% inferior después del tratamiento con Herceptin s.c. que después del tratamiento con Herceptin i.v. En los distintos subgrupos de peso, los valores de la concentración y el  $ABC_{0-21 \text{ días}}$  del trastuzumab antes de administrar la dosis en las pacientes que recibieron Herceptin s.c. fueron comparables o superiores a los observados en las pacientes tratadas con Herceptin i.v. Los análisis de regresión logística múltiple no evidenciaron ninguna correlación de la farmacocinética del trastuzumab con la eficacia (RCap) o la seguridad (reacciones adversas); no es preciso ajustar la dosis en función del peso.

Se elaboró un modelo farmacocinético poblacional con eliminación lineal y eliminación no lineal paralelas a partir del compartimento central, usando datos farmacocinéticos combinados del trastuzumab del estudio de fase III BO22227 de Herceptin i.v. en comparación con Herceptin s.c., con el fin de describir las concentraciones relativas a la farmacocinética observadas después de la administración de Herceptin i.v. o Herceptin s.c. a pacientes con CMI. Se calculó que la biodisponibilidad del trastuzumab al administrar Herceptin s.c. era del 77,1% y que la constante de absorción de primer orden era de 0,4 día<sup>-1</sup>. El aclaramiento de eliminación lineal fue de 0,111 l/día y el volumen del compartimento central ( $V_c$ ) fue de 2,91 l. Los parámetros de Michaelis-Menten de la eliminación no lineal fueron de 11,9 mg/día y 33,9 mg/l en lo que respecta al  $V_{m\acute{a}x}$  y la  $K_m$ , respectivamente. Los valores de los parámetros de la exposición previstos mediante un modelo farmacocinético poblacional (con los percentiles 5 y 95) con Herceptin s.c. en dosis de 600 mg cada 3 semanas (c3sem) en pacientes con CMI se muestran en la tabla 17.

**Tabla 17 Valores de los parámetros de la exposición previstos mediante un modelo farmacocinético poblacional (con los percentiles 5 y 95) con Herceptin s.c. en dosis de 600 mg por vía s.c. cada 3 semanas en pacientes con CMI**

Tipo de tumor	Ciclo	N	$C_{m\acute{i}n}$	$C_{m\acute{a}x}$	ABC
---------------	-------	---	-------------------	-------------------	-----

**Herceptin (Ro 45-2317 and GN 1450)  
CDS 21.0**

primario y esquema posológico			(µg/ml)	(µg/ml)	(µg·día/ml)
CMI, Herceptin s.c. 600 mg c3sem	Ciclo 1	297	28,2 (14,8-40,9)	79,3 (56,1-109)	1065 (718-1504)
	Ciclo 7 (estado de equilibrio)	297	75,0 (35,1-123)	149 (86,1-214)	2337 (1258-3478)

*Periodo de lavado del trastuzumab*

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

**3.2.1 Absorción**

Sin texto.

**3.2.2 Distribución**

Sin texto.

**3.2.3 Metabolismo**

Sin texto.

**3.2.4 Eliminación**

Sin texto.

**3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales**

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

*Insuficiencia renal*

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

*Población geriátrica*

Se ha demostrado que la edad no influye en la disposición del trastuzumab (v. 2.2 *Posología y forma de administración*).

**3.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

*Herceptin i.v.*

El trastuzumab fue bien tolerado en el ratón (que no es una especie de unión al trastuzumab) y en el macaco (especie de unión al trastuzumab) en estudios de toxicidad

## **Herceptin (Ro 45-2317 and GN 1450) CDS 21.0**

con dosis únicas y dosis repetidas de hasta 6 meses de duración, respectivamente. No se identificó ningún signo evidente de toxicidad aguda o crónica.

### *Herceptin s.c.*

El trastuzumab fue bien tolerado en el conejo (que no es una especie de unión al trastuzumab) y en el macaco cangrejero (especie de unión al trastuzumab) en estudios de toxicidad con dosis únicas y dosis repetidas, respectivamente.

#### **3.3.1 Carcinogenicidad**

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

#### **3.3.2 Genotoxicidad**

No hay datos al respecto.

#### **3.3.3 Efectos en la fecundidad**

Se han llevado a cabo estudios de la reproducción en el macaco cangrejero con dosis hasta 25 veces superiores a la dosis semanal de mantenimiento en el ser humano de 2 mg/kg de Herceptin i.v. sin que se apreciaran signos de trastornos de la fecundidad.

#### **3.3.4 Toxicidad en la reproducción**

Se han realizado estudios de la reproducción en el macaco cangrejero con dosis hasta 25 veces superiores a la dosis semanal de mantenimiento en el ser humano de 2 mg/kg de Herceptin i.v. sin que se apreciaran signos de daño fetal. Sin embargo, al evaluar el riesgo de toxicidad en la reproducción en el ser humano, también es importante considerar la importancia del receptor HER2 en los roedores para el desarrollo embrionario normal, así como la muerte embrionaria en ratones mutantes carentes de este receptor. Se ha observado que el trastuzumab atraviesa la barrera placentaria durante la fase de desarrollo fetal temprano (días 20-50 de la gestación) y tardío (días 120-150 de la gestación).

#### **3.3.5 Otros efectos**

##### *Lactancia*

En un estudio realizado en macacos cangrejeros con dosis hasta 25 veces superiores a la dosis de mantenimiento semanal de Herceptin i.v. en el ser humano de 2 mg/kg desde el día 100 hasta el día 150 de gestación, se demostró que el trastuzumab se secreta en la leche después del parto. La exposición intrauterina al trastuzumab y la presencia de trastuzumab en el suero de macacos lactantes no se asoció a efectos adversos en el crecimiento o el desarrollo desde el nacimiento hasta el primer mes de edad.

## **4. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **4.1 Conservación**

Este medicamento no debe usarse después de la fecha de caducidad, indicada con «EXP» en el envase.

#### **Herceptin i.v.**

## **Herceptin (Ro 45-2317 and GN 1450) CDS 21.0**

Los viales deben conservarse a 2-8 °C (zonas climáticas I-IV de la OMS).

- **Viales de 440 mg (viales multidosis)**

Periodo de validez de la solución reconstituida

La solución de los viales de Herceptin de 440 mg reconstituida con el agua bacteriostática para inyectables suministrada permanece estable durante 28 días si se conservan los viales refrigerados a 2-8 °C.

La solución reconstituida contiene conservante, por lo que es adecuada para el uso múltiple. Al cabo de 28 días debe eliminarse la solución reconstituida sobrante.

Herceptin debe reconstituirse con agua estéril para inyectables cuando vaya a administrarse a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico (v. 2.4 *Advertencias y precauciones / 2.4.1 Advertencias y precauciones generales / Alcohol bencílico*). Si Herceptin se reconstituye con agua estéril para inyectables, solo se debe usar una dosis por vial de Herceptin. La solución reconstituida debe administrarse inmediatamente. Se desechará la porción que no se haya utilizado.

No debe congelarse la solución reconstituida.

Periodo de validez de la solución para infusión con el producto reconstituido

La solución para infusión (solución para infusión de cloruro de sodio al 0,9%) con el producto reconstituido permanece física y químicamente estable durante 24 horas a 2-8 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución para infusión de Herceptin debe usarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los periodos y las condiciones de conservación antes de su administración son responsabilidad del usuario; normalmente no debería conservarse durante más de 24 horas a 2-8 °C, a no ser que la reconstitución y la dilución se hayan realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

- **Viales de 150 mg y 60 mg (viales monodosis)**

Periodo de validez de la solución reconstituida

El producto reconstituido permanece física y químicamente estable durante 48 horas a 2-8 °C tras su reconstitución con agua estéril para inyectables.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución reconstituida debe diluirse inmediatamente en la solución para infusión. Si no se utiliza de inmediato, los periodos y las condiciones de conservación antes de su administración son responsabilidad del usuario; normalmente no debería conservarse durante más de 24 horas a 2-8 °C, a no ser que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

No debe congelarse la solución reconstituida.

Periodo de validez de la solución para infusión con el producto reconstituido

La solución para infusión (solución para infusión de cloruro de sodio al 0,9%) con el producto reconstituido permanece física y químicamente estable durante un máximo de 30 días a 2-8 °C y durante 24 horas a temperatura ambiente ( $\leq 30$  °C).

## **Herceptin (Ro 45-2317 and GN 1450) CDS 21.0**

Desde el punto de vista microbiológico, la solución para infusión de Herceptin debe usarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los periodos y las condiciones de conservación antes de su administración son responsabilidad del usuario; normalmente no debería conservarse durante más de 24 horas a 2-8 °C, a no ser que la reconstitución y la dilución se hayan realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

### **Herceptin s.c.**

Los viales deben conservarse a 2-8 °C (zonas climáticas I-IV de la OMS). No debe congelarse. Consérvese en el envase original para protegerlo de la luz.

Los viales no deben mantenerse durante más de 6 horas a temperatura ambiente (no conservar a temperaturas >30°C).

## **4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación**

Debe usarse una técnica aséptica adecuada.

### **Herceptin i.v.**

#### ***Reconstitución***

Herceptin debe manipularse cuidadosamente durante la reconstitución. Producir una cantidad excesiva de espuma durante la reconstitución o agitar la solución reconstituida de Herceptin puede acarrear problemas con la cantidad de solución de Herceptin extraíble del vial.

- ***Instrucciones para la reconstitución de los viales de 440 mg***

La reconstitución debe realizarse con agua bacteriostática para inyectables que contenga un 1,1% de alcohol bencílico (suministrada). Esto da lugar a una solución para usos múltiples que contiene 21 mg/ml de trastuzumab a un pH de aproximadamente 6,0. Se evitará usar otros disolventes para la reconstitución, excepto en lo que respecta al agua estéril para inyectables en el caso de pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico.

1. Con una jeringa estéril, se inyectan lentamente 20 ml de agua bacteriostática para inyectables en el vial de Herceptin liofilizado, dirigiendo el líquido hacia el liofilizado en polvo.
2. Se mueve el vial en círculos con suavidad, para facilitar la reconstitución. NO SE DEBE AGITAR EL VIAL.

- ***Instrucciones para la reconstitución de los viales de 150 mg***

1. Con una jeringa estéril, se inyectan lentamente 7,2 ml de agua estéril para inyectables en el vial de Herceptin liofilizado, dirigiendo el líquido hacia el liofilizado en polvo.
2. Se mueve el vial en círculos con suavidad, para facilitar la reconstitución. NO SE DEBE AGITAR EL VIAL.

- ***Instrucciones para la reconstitución de los viales de 60 mg***

## **Herceptin (Ro 45-2317 and GN 1450) CDS 21.0**

1. Con una jeringa estéril, se inyectan lentamente 3 ml de agua estéril para inyectables en el vial de Herceptin liofilizado, dirigiendo el líquido hacia el liofilizado en polvo.
2. Se mueve el vial en círculos con suavidad, para facilitar la reconstitución.  
**NO SE DEBE AGITAR EL VIAL.**

No es infrecuente que se forme algo de espuma durante el proceso de reconstitución. Después de la reconstitución, se deja reposar el vial unos 5 minutos. La solución reconstituida de Herceptin es transparente, de incolora a amarilla pálida, y no debe contener partículas visibles.

### ***Dilución de la solución reconstituida***

Se debe determinar el volumen de solución necesario

- *en base a una dosis de carga de 4 mg/kg de trastuzumab o dosis semanales posteriores de 2 mg/kg de trastuzumab:*

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{Peso corporal (kg)} \times \text{dosis (4 mg/kg [carga] o 2 mg/kg [mantenimiento])}}{21 \text{ (mg/ml [concentración de la solución reconstituida])}}$$

- *en base a una dosis inicial de 8 mg/kg de trastuzumab o dosis posteriores de 6 mg/kg de trastuzumab cada 3 semanas:*

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

Se extraerá la cantidad apropiada de solución del vial usando una aguja y una jeringa estériles, y se añadirá a una bolsa de infusión que contenga 250 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9%. No se debe usar solución de glucosa (5%) (v. *Incompatibilidades*). La bolsa se invertirá suavemente para mezclar la solución sin que se produzca espuma. Debe tenerse cuidado de asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas. Dado que el medicamento no contiene ningún conservante antimicrobiano ni producto bacteriostático, debe observarse una técnica aséptica. Antes de administrar medicamentos por vía parenteral, deben examinarse visualmente para detectar partículas o cambios de color. Una vez preparada la infusión, se administrará inmediatamente (v. *4.1 Conservación*).

### ***Incompatibilidades***

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

No debe usarse solución de glucosa (5%), dado que produce agregación de proteínas.

Herceptin no se debe mezclar ni diluir con otros medicamentos.

### **Herceptin s.c.**

La solución de 600 mg/5 ml es una solución inyectable lista para usar y no es preciso diluirla.

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

## **Herceptin (Ro 45-2317 and GN 1450) CDS 21.0**

La solución inyectable de Herceptin es para un solo uso exclusivamente.

Desde el punto de vista microbiológico, cuando se ha transferido el medicamento del vial a la jeringa, este debe usarse inmediatamente, dado que no contiene ningún conservante antimicrobiano. En el caso de que no se use de inmediato, la preparación debe realizarse en condiciones asépticas controladas y validadas. Cuando se ha transferido del vial a la jeringa, el medicamento es física y químicamente estable durante 28 días a 2-8 °C y durante 6 horas (tiempo total en el vial y la jeringa) a temperatura ambiente (no se debe conservar a temperaturas >30 °C) expuesto a luz diurna difusa (v. *4.1 Conservación*).

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

### **Incompatibilidades**

No se han observado incompatibilidades entre Herceptin y los siguientes materiales:

- jeringa de propileno o policarbonato
- aguja de transferencia de acero inoxidable
- agujas de inyección
- tapones de conos Luer de polietileno

### **Presentación**

Descritos de conformidad con los requisitos locales.

### **Eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados**

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Evítese tirar los medicamentos por los desagües o a la basura doméstica, y utilídense los sistemas de recogida disponibles localmente.

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

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

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

## **4.3 Presentaciones Comerciales**

Herceptin 440 mg i.v.

**Herceptin (Ro 45-2317 and GN 1450)  
CDS 21.0**

Caja x 1 vial con polvo (440mg) + 1 vial con disolvente (20ml) + prospecto.

Herceptin 600 mg s.c.

Caja x 1 vial de vidrio con 600mg/5ml + prospecto.

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños

Información de diciembre del 2020

Medicamento Biotecnológico Innovador

Herceptin 440 mg i.v.

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche S.A. Basilea, Suiza por Genentech Inc.  
Hillsboro, Estados Unidos.

Acondicionado por F. Hoffmann-La Roche Ltd. Kaiseraugst, Suiza.

Herceptin 600 mg s.c.

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd. Basilea, Suiza por F.Hoffmann-La  
Roche Ltd. Kaiseraugst, Suiza.

Importado por Roche Ecuador S.A. Teléfono: +593 2 399 7176 Correo  
electrónico: [ecuador.informacionmedica@roche.com](mailto:ecuador.informacionmedica@roche.com)