

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Herceptin 150 mg
Polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene 150 mg de trastuzumab, anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado obtenido a partir de células de mamífero (CHO, ovario de hámster chino) mediante perfusión continua. La solución reconstituida de Herceptin contiene 21 mg/ml de trastuzumab.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Herceptin es un polvo liofilizado de color blanco a amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cáncer de Mama Metastásico (CMM)

Herceptin está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastático cuyos tumores sobreexpresen HER2:

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

b) en combinación con paclitaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastática y en los cuales no esté indicado un tratamiento con antraciclinas.

c) en combinación con docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastática.

d) en combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastático y receptor hormonal positivo, que no hayan sido previamente tratadas con trastuzumab

Cáncer de Mama Precoz (CMP)

Herceptin está indicado para el tratamiento de cáncer de mama precoz en pacientes con Her 2 positivo después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si aplica) (ver sección 5.1)

Herceptin debe ser empleado solamente en pacientes cuyos tumores tengan sobreexpresión de HER2 o amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado (Ver 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

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

Pauta semanal para CMM:

Las dosis de inicio y dosis sucesivas que se recomiendan son para uso en monoterapia y en combinación con paclitaxel, docetaxel o un inhibidor de la aromatasa.

Dosis de inicio

La dosis de inicio recomendada de Herceptin es de 4 mg/kg de peso.

Dosis sucesivas

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

Método de administración

Herceptin se administra en perfusión intravenosa durante 90 minutos. Se debe observar a los pacientes durante al menos seis horas tras el comienzo de la primera perfusión y durante dos horas tras el inicio de las siguientes perfusiones para detectar síntomas como fiebre o escalofríos u otros síntomas relacionados con la perfusión (ver 4.4 y 4.8). La interrupción de la perfusión puede ayudar a controlar estos síntomas. La perfusión puede continuarse cuando los síntomas disminuyan.

Si la dosis de inicio es bien tolerada, las dosis siguientes pueden administrarse en perfusión de 30 minutos. Se debe disponer de un equipo de emergencias.

Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel

En los estudios pivotaes, el paclitaxel o el docetaxel fueron administrados el día siguiente tras la dosis de inicio de Herceptin (para información acerca de las dosis, ver el Resumen de las Características del Producto de paclitaxel o docetaxel) e inmediatamente tras las dosis siguientes de Herceptin si la dosis precedente de Herceptin fue bien tolerada.

Administración en combinación con un inhibidor de la aromatasa

En el ensayo pivotal se administró Herceptin junto con anastrozol desde el día 1. No hubo restricciones acerca de cómo administrar en el tiempo Herceptin y anastrozol (para información acerca de la dosis, ver el Resumen de Características del Producto de anastrozol o de otros inhibidores de la aromatasa).

Duración del tratamiento

Herceptin debe ser administrado hasta progresión de la enfermedad.

Pauta cada 3 semanas para CMM:

Se recomiendan las siguientes dosis de inicio y dosis sucesivas para monoterapia y en combinación con paclitaxel, docetaxel o un inhibidor de la aromatasa.

Dosis inicial de 8 mg/kg de peso, seguida por 6 mg/kg de peso 3 semanas más tarde y después 6 mg/kg repetidamente a intervalos de 3 semanas administrados mediante perfusiones de aproximadamente 90 minutos.

Duración del tratamiento

Herceptin debe ser administrado hasta progresión de la enfermedad.

Pauta cada 3 semanas para CMP:

En el estudio HERA, el tratamiento con Herceptin se inició después de completar la quimioterapia estándar (la mayoría contiene regímenes con antraciclinas o antraciclina y taxano).

La dosis de inicio es de 8 mg/kg de peso, seguida de 6 mg/kg de peso 3 semanas después y continuar administrando repetidamente en intervalos de 3 semanas 6 mg/kg, como infusión durante aproximadamente 90 minutos.

Los pacientes con cáncer de mama precoz deben ser tratados durante un año o hasta recaída de la enfermedad.

Pauta semanal para CMP:

En el caso de adyuvancia, Herceptin también ha sido investigado como un régimen semanal (con una dosis de inicio de 4 mg/Kg seguida de 2 mg/Kg cada semana durante un año) concomitante con paclitaxel (administrado semanalmente (80mg/m²) o cada 3 semanas (175mg/m²) durante un total de 12 semanas) precedido de 4 ciclos de AC (doxorubicina 60mg/m² en pulso IV simultáneamente con ciclofosfamida 600 mg/m² durante 20-30 minutos).

CMM y CMP:

No administrar como pulso intravenoso o bolus.

Para instrucciones de uso y manipulación vea sección 6.6.

Reducción de dosis

Durante los ensayos clínicos no se efectuó ninguna reducción de dosis de Herceptin. Los pacientes pueden continuar la terapia con Herceptin durante los periodos reversibles de mielosupresión inducida por quimioterápicos, pero deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles complicaciones debidas a la neutropenia durante estos periodos. Consulte el Resumen de las Características del Producto de paclitaxel, docetaxel o inhibidor de la aromataasa para información sobre cómo reducir o retrasar las administraciones de estos medicamentos.

Dosis perdidas durante la pauta cada 3 semanas

Si al paciente no se le administra alguna de las dosis de Herceptin y ha transcurrido una semana o menos, debe administrársele tan pronto como sea posible la dosis habitual de Herceptin (6 mg/kg) (no hay que esperar al siguiente ciclo). Por tanto, la dosis de mantenimiento de Herceptin de 6 mg/kg debe seguir siendo administrada cada 3 semanas de acuerdo con la pauta previa.

Si al paciente no se le administra alguna de las dosis de Herceptin y ha transcurrido más de una semana, debe volver a administrársele la dosis inicial (8 mg/kg durante aproximadamente 90 minutos). Por tanto, la dosis de mantenimiento de Herceptin de 6 mg/kg se debe de administrar cada 3 semanas desde ese momento.

Poblaciones especiales de pacientes

Los datos indican que la biodisponibilidad de Herceptin no se altera en base a la edad o a la creatinina sérica (ver 5.2). En los ensayos clínicos, los pacientes ancianos no recibieron dosis reducidas de Herceptin. No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en ancianos ni en pacientes con alteración renal o hepática. Sin embargo, en un análisis farmacocinético de la población, la edad y la alteración renal no afectaban la biodisponibilidad de trastuzumab.

Uso pediátrico

Herceptin no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a insuficientes datos sobre seguridad y eficacia.

4.3 Contraindicaciones

Pacientes con probada hipersensibilidad al trastuzumab, a las proteínas murinas o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con disnea grave en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La determinación de HER2 debe llevarse a cabo en un laboratorio especializado que pueda asegurar una adecuada validación de los procedimientos de valoración (ver 5.1).

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

El empleo de Herceptin se ha asociado con cardiotoxicidad. Todos los candidatos para el tratamiento deben ser sometidos a una cuidadosa monitorización cardíaca (ver más adelante la sección “*cardiotoxicidad*”). El riesgo de cardiotoxicidad es mayor cuando se usa Herceptin en combinación con antraciclinas. Por lo tanto, Herceptin y antraciclinas no deben ser empleados actualmente en combinación excepto en ensayos clínicos bien controlados con monitorización cardíaca. Los pacientes a los que previamente se les haya administrado antraciclinas tienen riesgo de presentar cardiotoxicidad al ser tratados con Herceptin aunque este riesgo es menor que si se administra Herceptin y antraciclinas concurrentemente. Dado que la semi-vida de Herceptin es aproximadamente de 28,5 días (intervalo de confianza del 95%, 25,5 – 32,8 días), éste puede persistir en el torrente circulatorio hasta 24 semanas tras la finalización del tratamiento con Herceptin. Tras la supresión de Herceptin, los pacientes que reciban antraciclinas pueden posiblemente tener un mayor riesgo de padecer cardiotoxicidad. Si fuera posible, el especialista debería evitar la terapia basada en antraciclinas hasta 24 semanas tras finalizar la terapia con Herceptin. En caso de que se empleen antraciclinas, se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente (ver más adelante la sección “*cardiotoxicidad*”). En pacientes tratados con Herceptin se han observado reacciones adversas graves que incluyeron reacciones a la perfusión, hipersensibilidad, reacciones de tipo alérgico y reacciones pulmonares. Los pacientes que presenten disnea en reposo debido a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden tener un riesgo más elevado de presentar una reacción fatal a la perfusión. Estas reacciones graves estuvieron generalmente asociadas a la primera perfusión de Herceptin y generalmente se presentaron durante o inmediatamente después de la perfusión. En algunos de los pacientes, los síntomas empeoraron progresivamente y produjeron posteriormente complicaciones pulmonares. Asimismo se han observado mejorías iniciales seguidas de deterioro clínico y reacciones tardías con deterioro clínico rápido. Los fallecimientos ocurrieron desde horas hasta una semana después de la perfusión. En muy raras ocasiones, los pacientes presentaron el inicio de los síntomas de la perfusión o los síntomas pulmonares más de seis horas tras el comienzo de la perfusión de Herceptin. Los pacientes deben ser prevenidos sobre la posibilidad de que dicho inicio de los síntomas aparezca tardíamente y deben ser instruidos para que contacten con su especialista en caso que estos síntomas aparezcan.

Reacciones a la perfusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad

Se han observado infrecuentemente reacciones adversas graves a la perfusión con Herceptin las cuales incluyeron disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, disminución de la saturación de oxígeno, anafilaxia, distrés respiratorio, urticaria y angioedema (ver 4.8). La mayoría de estas reacciones se presentaron durante o dentro de las 2,5 horas del comienzo de la primera perfusión. Si se presenta una reacción a la perfusión, la perfusión de Herceptin debe interrumpirse y el paciente debe ser monitorizado hasta la resolución de cualquiera de los síntomas observados (ver 4.2). La mayoría de los pacientes presentaron resolución de los síntomas y posteriormente recibieron perfusiones adicionales de Herceptin. Las reacciones graves se trataron satisfactoriamente con terapia de apoyo tal como oxígeno, beta-agonistas y corticoides. En raros casos, estas reacciones se asocian a una trayectoria clínica que culmina con el fallecimiento del paciente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna

avanzada y comorbilidades pueden tener un riesgo incrementado de una reacción fatal a la perfusión. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Herceptin (ver 4.3).

Reacciones pulmonares

Durante el periodo de post-comercialización, raramente se han observado reacciones pulmonares graves con el empleo de Herceptin (ver 4.8). Estas reacciones raras han sido fatales en algunas ocasiones. Adicionalmente, se han observado casos raros de infiltrados pulmonares, síndrome de distrés respiratorio agudo, neumonía, neumonitis, derrame pleural, distrés respiratorio, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Estas reacciones pueden darse como parte de una reacción relacionada con la perfusión o aparecer más tardíamente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden tener un riesgo incrementado de reacciones pulmonares. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Herceptin (ver 4.3). Debe prestarse especial atención a las neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos.

Cardiotoxicidad

Se ha observado insuficiencia cardíaca (New York Association [NYHA] clase II-IV) en pacientes tratados con Herceptin en monoterapia o en combinación con paclitaxel o docetaxel, de forma particular tras quimioterapia con una antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Dicha insuficiencia puede ser de moderada a grave y se ha asociado a fallecimiento (ver 4.8).

Todos los candidatos para el tratamiento con Herceptin, pero especialmente aquellos tratados previamente con antraciclina y ciclofosfamida (AC), deben ser sometidos a examen cardíaco basal incluyendo historial y examen físico, ECG, ecocardiograma o escáner MUGA o resonancia magnética nuclear. Se debe efectuar una cuidadosa evaluación beneficio-riesgo antes de decidir el tratamiento con Herceptin.

En CMP, los siguientes pacientes fueron excluidos del estudio HERA, no hay datos sobre el balance beneficio-riesgo, y por lo tanto el tratamiento no se recomienda en pacientes con:

- Antecedentes de Insuficiencia Cardíaca Congestiva
- Alto riesgo de arritmias incontroladas
- Medicación para angina de pecho
- Enfermedad valvular clínicamente significativa
- Evidencia de infarto transparietal en el ECG
- Hipertensión poco controlada

Los pacientes que tras el cribado basal despierten preocupaciones cardiovasculares, deberían ser sometidos a una evaluación cardiológica más exhaustiva. La función cardíaca debe ser monitorizada posteriormente durante el tratamiento (p.ej. cada tres meses). La monitorización puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. En los pacientes con cáncer de mama precoz, se debe repetir una evaluación cardiológica, como la realizada al inicio, cada 3 meses durante el tratamiento, y a los 6, 12 y 24 meses después de finalizar el tratamiento. Los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca asintomática se pueden beneficiar al realizarles una monitorización más frecuente (p.ej. cada 6-8 semanas). Si los pacientes tienen una disminución continuada de la función ventricular izquierda, pero permanece asintomática, el especialista debe valorar la discontinuación de la terapia en caso que no se observe beneficio clínico con la terapia con Herceptin. Se debe tener precaución cuando se traten pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, historial de hipertensión o enfermedad de las arterias coronarias documentada, y en cáncer de mama precoz en aquellos pacientes con una FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo) del 55 % o menos.

Si hay un descenso de 10 puntos en la eyección desde la línea base y la FEVI por debajo del 50 %, Herceptin debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más, se debe considerar seriamente suspender el tratamiento con Herceptin, a menos que los beneficios para un paciente concreto sean considerados mayores que los riesgos. Todos estos pacientes deben ser desviados a un cardiólogo para su evaluación, y se les debe realizar un seguimiento.

Si se desarrolla insuficiencia cardíaca sintomática durante la terapia con Herceptin, debe tratarse con los medicamentos habituales para estos casos. En pacientes que desarrollen insuficiencia cardíaca clínicamente significativa se debe considerar seriamente discontinuar la terapia con Herceptin a menos que los beneficios para un paciente en concreto superen a los riesgos.

No ha sido estudiada prospectivamente la seguridad de continuar o reanudar el tratamiento con Herceptin en pacientes que presenten cardiotoxicidad. Sin embargo, la mayoría de pacientes que desarrollaron insuficiencia cardíaca en los ensayos pivotaes mejoraron con el tratamiento médico estándar, el cual incluyó diuréticos, glucósidos cardíacos, betabloqueantes y/o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos y evidencia de beneficio clínico con el tratamiento con Herceptin continuaron con la terapia semanal con Herceptin sin reacciones clínicas cardíacas adicionales.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. No se puede excluir riesgo de interacciones con medicación concomitante.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

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

En el periodo postcomercialización se han observado casos de oligohidramnios en mujeres embarazadas en tratamiento con Herceptin.

Lactancia

Un estudio llevado a cabo en macacos cangrejeros (*cynomolgus*) a dosis 25 veces la dosis de mantenimiento semanal en humanos de 2 mg/kg de Herceptin demostró que trastuzumab se excreta en la leche. La presencia de trastuzumab en el suero de monos pequeños no se ha asociado con ninguna reacción adversa en su crecimiento o desarrollo desde el nacimiento al mes de edad. Se desconoce si trastuzumab se secreta en la leche humana. Dado que la IgG humana se secreta en la leche humana, y el potencial de daño para el niño es desconocido, se debe evitar la lactancia durante la terapia con Herceptin y hasta los 6 meses tras finalizar dicha terapia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios relativos al efecto sobre la capacidad de conducir y usar máquinas. Los pacientes que presenten síntomas relacionados con la perfusión deben ser avisados para que no conduzcan o manejen maquinaria hasta que los síntomas remitan.

4.8 Reacciones adversas

CMM

Los datos de efectos adversos reflejan la experiencia clínica y postcomercialización en el uso de Herceptin a las dosis recomendadas, bien solo o en combinación con paclitaxel.

En dos ensayos clínicos pivotaes, los pacientes recibieron Herceptin en monoterapia o combinación con paclitaxel. Las reacciones adversas más comunes son síntomas relacionados con la perfusión, como fiebre y escalofríos, generalmente tras la primera perfusión de Herceptin.

Las reacciones adversas atribuibles a Herceptin en $\geq 10\%$ de los pacientes en dos ensayos clínicos pivotaes fueron los siguientes:

Generales: dolor abdominal, astenia, dolor torácico, escalofríos, fiebre, cefalea, dolor.
Digestivos: diarrea, náuseas, vómitos.
Musculoesqueléticos: artralgia, mialgia.
Piel y anejos: rash.

En dos ensayos clínicos pivotaes, las reacciones adversas atribuibles a Herceptin que aparecieron entre $>1\%$ y $<10\%$ de los pacientes fueron los siguientes:

Generales: sintomatología gripal, dolor de espalda, infección, dolor de cuello, malestar, reacción de hipersensibilidad, mastitis, pérdida de peso.
Cardiovasculares: vasodilatación, taquiarritmia supraventricular, hipotensión, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, palpitaciones.
Digestivos: anorexia, estreñimiento, dispepsia, disminución de la consistencia hepática a la palpación, sequedad de boca, alteraciones rectales (hemorroides).
Hemo y linfáticos: leucopenia, equimosis.
Metabólicos: edema periférico, edema.
Musculoesqueléticos: dolor óseo, calambres en las piernas, artritis.
Nerviosos: mareos, parestesia, somnolencia, hipertonía, neuropatía periférica, temblores.
Trastornos psiquiátricos: ansiedad, depresión, insomnio
Respiratorios: asma, aumento de la tos, disnea, epistaxis, alteraciones pulmonares, faringitis, rinitis, sinusitis.
Urogenitales: infección del tracto urinario.
Piel y anejos: prurito, sudación, alteración ungueal, sequedad de piel, alopecia, acné, rash maculopapular.
Sentidos especiales: alteración del gusto.

En un nuevo ensayo clínico aleatorizado (M77001), los pacientes con cáncer de mama metastático fueron tratados con docetaxel, con o sin Herceptin. La tabla siguiente recoge los efectos adversos observados en $\geq 10\%$ de los pacientes en función del tratamiento recibido en el estudio:

Tabla 1 Efectos adversos frecuentes no hematológicos comunicados en $\geq 10\%$ de los pacientes en estudio de tratamiento

Sistema corporal	Efecto adverso	Herceptin más docetaxel N = 92 (%)	docetaxel N = 94 (%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	astenia	45	41
	edema periférico	40	35
	fatiga	24	21

Sistema corporal	Efecto adverso	Herceptin más docetaxel N = 92 (%)	docetaxel N = 94 (%)
administración	inflamación de mucosas	23	22
	fiebre	29	15
	dolor	12	9
	letargia	7	11
	dolor torácico	11	5
	síndrome pseudogripal	12	2
	rigidez	11	1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	alopecia	67	54
	alteraciones de las uñas	17	21
	rash	24	12
	eritema	23	11
Trastornos gastrointestinales	náuseas	43	41
	díarrea	43	36
	vómitos	29	22
	estreñimiento	27	23
	estomatitis	20	14
	dolor abdominal	12	12
	dispepsia	14	5
Trastornos del sistema nervioso	parestesia	32	21
	dolor de cabeza	21	18
	disgeusia	14	12
	hipoestesia	11	5
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	neutropenia febril ¹ / sepsis neutropénica	23	17
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	mialgia	27	26
	artralgia	27	20
	dolor de las extremidades	16	16
	dolor de espalda	10	14
	dolor óseo	14	6
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	tos	13	16
	disnea	14	15
	dolor faringolaríngeo	16	9
	epistaxis	18	5
	rinorrea	12	1
Infecciones e infestaciones	nasofaringitis	15	6
Trastornos oculares	aumento del lagrimeo	21	10
	conjuntivitis	12	7
Trastornos vasculares	linfedema	11	6
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	anorexia	22	13

Sistema corporal	Efecto adverso	Herceptin más docetaxel N = 92 (%)	docetaxel N = 94 (%)
Exploraciones complementarias	aumento de peso	15	6
Trastornos psiquiátricos	insomnio	11	4
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	toxicidad ungueal	11	7

¹ Estas cifras agrupan a los pacientes incluidos con los términos “neutropenia febril”, “sepsis neutropénica” o “neutropenia” que estuvo asociada a fiebre (y uso de antibióticos). Ver también la sección 4.8

Se ha observado un aumento de la incidencia de reacciones adversas graves (40 % vs 31 %) y de reacciones adversas grado 4 (34 % vs 23 %) en el brazo tratado con la combinación si se compara frente a la monoterapia con docetaxel.

En el ensayo clínico aleatorizado (BO16216), en pacientes con cáncer de mama metastásico con HER2 positivo y receptor hormonal positivo, se comparó anastrozol frente a anastrozol más Herceptin. En este ensayo no hubo cambios en el perfil de seguridad comparado con ensayos anteriores en población con cáncer de mama metastásico. En la siguiente tabla se incluyen los efectos adversos notificados en $\geq 10\%$ de los pacientes, para cada brazo de tratamiento:

Tabla 2 Resumen de los efectos adversos con una tasa de incidencia de al menos un 10% para cada brazo de tratamiento

Efectos Adversos	Arimidex más Herceptin N=103 No. (%)	Arimidex sólo N=104 No. (%)
Fatiga	22 (21)	10 (10)
Diarrea	21 (20)	8 (8)
Vómitos	22 (21)	5 (5)
Artralgia	15 (15)	10 (10)
Fiebre	18 (17)	7 (7)
Dolor de espalda	15 (15)	7 (7)
Disnea	13 (13)	9 (9)
Náuseas	17 (17)	5 (5)
Tos	14 (14)	6 (6)
Dolor de cabeza	14 (14)	6 (6)
Nasofaringitis	17 (17)	2 (2)
Dolor de huesos	11 (11)	6 (6)
Estreñimiento	12 (12)	5 (5)
Escalofríos	15 (15)	-

Porcentajes basados en N.
La aparición múltiple de un mismo efecto adverso en un individuo sólo se ha contado una vez.
Nota: Para los pacientes pertenecientes al brazo que recibía Arimidex en monoterapia y que pasaron a recibir Herceptin, sólo se muestran los efectos adversos aparecidos antes de la primera administración de Herceptin.

Se observó un aumento en la incidencia de efectos adversos graves (23% vs. 6%) y efectos adversos de grado 3-4 (25% vs. 15%) en los pacientes a los que se administró la combinación en comparación con aquellos que recibían anastrozol en monoterapia.

CMP

El estudio HERA es aleatorizado, abierto en pacientes con cáncer de mama precoz HER-2 positivos (ver sección 5.1 Propiedades Farmacodinámicas). La Tabla 3 muestra acontecimientos adversos que se han comunicado en 1 año en ≥ 1 % de los pacientes en estudio de tratamiento.

Tabla 3 Efectos adversos comunicados en 1 año en ≥ 1 % de los pacientes para cada brazo de tratamiento

Sistema Corporal	Efectos adversos	Observacion sólo N = 1708 No. (%)	Herceptin 1 año N = 1678 No. (%)
	Numero total de pacientes con al menos 1 EA Numero total de EAs	792 (46) 2251	1179 (70) 5248
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	artralgia*	98 (6)	137 (8)
	Dolor de espalda*	59 (3)	91 (5)
	Dolor en las extremidades	45 (3)	60 (4)
	Mialgia*	17 (<1)	63 (4)
	Dolor de huesos	26 (2)	49 (3)
	Dolor de hombros	29 (2)	30 (2)
	Dolor de la pared torácica	24 (1)	26 (2)
	Espasmos musculares*	3 (<1)	45 (3)
	Dolor musculoesquelético	11 (<1)	17 (1)
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis*	43 (3)	135 (8)
	Gripe*	9 (<1)	69 (4)
	Infección del tracto Respiratorio superior *	20 (1)	46 (3)
	Infección del tracto urinario	13 (<1)	39 (2)
	Rinitis	6 (<1)	36 (2)
	Sinusitis	5 (<1)	26 (2)
	Cistitis	11 (<1)	19 (1)
	Faringitis	9 (<1)	20 (1)
	Bronquitis	9 (<1)	18 (1)
	Herpes zoster	9 (<1)	17 (1)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga*	44 (3)	128 (8)
	Edema periférico	38 (2)	79 (5)
	Fiebre*	6 (<1)	100 (6)
	Astenia*	30 (2)	75 (4)
	Escalofríos*	-	85 (5)
	Dolor en el pecho*	22 (1)	45 (3)
	Síndrome gripal	3 (<1)	40 (2)
	Edema	7 (<1)	18 (1)
	Molestias en el pecho	2 (<1)	20 (1)
Trastornos Gastrointestinales	Diarrea*	16 (<1)	123 (7)
	Náuseas*	19 (1)	108 (6)
	Vómitos*	10 (<1)	58 (3)
	Dolor abdominal	16 (<1)	40 (2)
	Estreñimiento	17 (<1)	33 (2)
	Dolor abdominal superior	15 (<1)	29 (2)

Sistema Corporal	Efectos adversos	Observacion sólo N = 1708 No. (%)	Herceptin 1 año N = 1678 No. (%)
	Numero total de pacientes con al menos 1 EA Numero total de EAs	792 (46) 2251	1179 (70) 5248
		Dispepsia	9 (<1)
	Gastritis	11 (<1)	20 (1)
	Estomatitis	1 (<1)	26 (2)
Trastornos del Sistema Nervioso	Dolor de cabeza*	49 (3)	161 (10)
	Mareo*	29 (2)	60 (4)
	Parestesia	11 (<1)	29 (2)
	Vértigo	7 (<1)	25 (1)
Trastornos vasculares	Sofoco	84 (5)	98 (6)
	Hipertensión*	35 (2)	64 (4)
	Linfoedema	40 (2)	42 (3)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción*	10 (<1)	70 (4)
	Prurito	10 (<1)	40 (2)
	Alteración de las uñas*	-	43 (3)
	Onicorresia	1 (<1)	36 (2)
	Eritema	7 (<1)	24 (1)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos*	34 (2)	81 (5)
	Disnea	26 (2)	56 (3)
	Dolor faringolaríngeo	8 (<1)	32 (2)
	Disnea de esfuerzo	15 (<1)	21 (1)
	Rinorrea	5 (<1)	24 (1)
	Epistaxis	1 (<1)	24 (1)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor de pecho	19 (1)	24 (1)
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	31 (2)	58 (3)
	Depresión	34 (2)	51 (3)
	Ansiedad	19 (1)	39 (2)
Trastornos cardíacos	Palpitaciones*	12 (<1)	48 (3)
	Fallo cardíaco congestivo	5 (<1)	30 (2)
	Taquicardia	5 (<1)	20 (1)
Exploraciones complementarias	Disminución de la fracción de eyección*	11 (<1)	58 (3)
	Incremento de peso	17 (<1)	29 (2)
Trastornos renales y urinarios	Disuria	2 (<1)	17 (1)

* Los efectos adversos que fueron comunicados con una incidencia mayor (>_ 2 % de diferencia) en el grupo de Herceptin comparado con el grupo de observación y por tanto pueden ser atribuidos a Herceptin.

La siguiente información es importante para todas las indicaciones:

Reacciones Adversas Graves

Al menos un caso de las siguientes reacciones adversas graves se ha presentado en al menos un paciente tratado en ensayos clínicos con Herceptin, solo o en combinación con quimioterapia, o se ha observado durante la experiencia post-comercialización:

<u>Sistema Corporal</u>	Efectos Adversos
<u>Generales:</u>	reacción de hipersensibilidad, anafilaxia y shock anafiláctico, angioedema, ataxia, sepsis, escalofríos y fiebre, astenia, fiebre, rigidez, cefalea, paresia, dolor torácico, fatiga, síntomas relacionados con la perfusión, edema periférico, dolor óseo, coma, meningitis, edema cerebral, pensamiento anormal, progresión de neoplasia.
<u>Cardiovasculares:</u>	cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, incremento de la insuficiencia cardíaca congestiva, disminución de la fracción de eyección, hipotensión, derrame pericárdico, bradicardia, alteración cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico, pericarditis.
<u>Digestivos:</u>	daño hepatocelular, disminución de la consistencia hepática en la palpación, diarrea, náuseas y vómitos, pancreatitis, insuficiencia hepática, ictericia.
<u>Sangre y Sistema linfático :</u>	leucemia, neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia, anemia, hipoprotrombinemia.
<u>Infecciones</u>	Celulitis y erisipelas
<u>Metabólicos:</u>	hiperpotasemia.
<u>Musculoesqueléticos:</u>	mialgia.
<u>Nerviosos:</u>	degeneración cerebral paraneoplásica.
<u>Renales:</u>	glomerulonefritis membranosa, glomerulonefropatía, insuficiencia renal.
<u>Respiratorios:</u>	broncoespasmo, distrés respiratorio, edema pulmonar agudo, insuficiencia respiratoria, disnea, hipoxia, edema laríngeo, distrés respiratorio agudo, síndrome de distrés respiratorio agudo, respiración Cheyne-Stokes, infiltrados pulmonares, neumonía, neumonitis, fibrosis pulmonar
<u>Piel y anejos:</u>	erupciones, dermatitis, urticaria, síndrome de Stevens-Johnson
<u>Sentidos especiales:</u>	papiloedema, lagrimeo anormal, hemorragia retiniana, sordera.

Síntomas asociados a la perfusión

Durante la primera perfusión con Herceptin, se observa comúnmente escalofríos y/o fiebre en los pacientes. Otros signos y/o síntomas pueden incluir náuseas, hipertensión, vómitos, dolor, rigidez, cefalea, mareos, disnea, hipotensión, enrojecimiento y astenia. Estos síntomas son generalmente de gravedad media a moderada y se presentan con poca frecuencia en las subsiguientes perfusiones de Herceptin. Estos síntomas pueden tratarse con un analgésico/antipirético como por ejemplo meperidina o paracetamol o un antihistamínico como por ejemplo difenhidramina (ver 4.2). Algunas reacciones adversas a la perfusión de Herceptin, incluyendo disnea, hipotensión, jadeos, broncoespasmos, taquiarritmia supraventricular, disminución de la saturación de oxígeno y distrés respiratorio, pueden ser graves y potencialmente fatales (ver 4.4).

Reacciones de tipo alérgico y de hipersensibilidad

Raramente se han observado reacciones alérgicas, anafilaxia y shock anafiláctico, urticaria y angioedema durante la primera perfusión de Herceptin. Más de un tercio de estos pacientes tuvieron una re-exposición negativa (no presentaron ningún tipo de reacción alérgica cuando se reinició el tratamiento) y continuaron con la terapia con Herceptin. Alguna de estas reacciones pueden ser graves y potencialmente fatales (ver 4.4).

Efectos pulmonares graves

Raramente se han observado casos aislados de infiltrados pulmonares, neumonía, fibrosis pulmonar, derrame pleural, distrés respiratorio, edema pulmonar agudo, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) e insuficiencia respiratoria. Raramente estos eventos han resultado ser fatales (ver 4.4).

Toxicidad cardíaca

En pacientes tratados con Herceptin se han observado signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, tales como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar y ritmo de galope S₃ (ver 4.4).

La incidencia de reacciones adversas cardíacas provenientes del análisis retrospectivo de los datos de los estudios de terapia en combinación (Herceptin más paclitaxel versus paclitaxel solo y el estudio con Herceptin en monoterapia se muestra en la tabla siguiente:

Incidencia de efectos adversos cardíacos; n,% [95 %-límites de confianza]

	Herceptin más paclitaxel N=91	paclitaxel N=95	Herceptin N=213
Insuficiencia cardíaca sintomática	8, 8,8 % [3,9-16,6]	4, 4,2 % [1,2-10,4]	18, 8,5 % [5,1-13,0]
Diagnóstico cardíaco distinto de insuficiencia cardíaca	4, 4,4 % [1,2-10,9]	7, 7,4 % [3,0-14,6]	7, 3,3 % [1,3-6,7]

En la tabla siguiente se muestra la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva sintomática en el estudio de Herceptin más docetaxel frente a docetaxel solo (M77001):

	Herceptin más docetaxel N = 92	docetaxel N = 94
Insuficiencia cardíaca sintomática	2 (2,2 %)	0 %

En este estudio, todos los pacientes tenían una fracción de eyección cardíaca basal mayor del 50 %. En el brazo de Herceptin más docetaxel, el 64 % de los pacientes habían recibido previamente antraciclina, frente al 55 % de los pacientes del brazo de docetaxel solo.

Resumen de los pacientes con descenso de la FEVI de al menos un 15% absoluto con respecto al valor basal y con un valor de FEVI absoluto por debajo del 50%, Población de Seguridad (antes del cambio de tratamiento)

	Anastrozol más Herceptin n=103	Anastrozol solo n=104
Insuficiencia Cardíaca Congestiva sintomática	1 (<1%)	0 ^a
Descenso confirmado de la FEVI ≥ 15% respecto del valor basal y por debajo del 50%.	1 (<1%)	0 ^b
Al menos un descenso en la FEVI ≥ 15% respecto del valor basal y por debajo del 50%.	6 (5,8%)	0 ^c

^a Un paciente experimentó Insuficiencia Cardíaca Congestiva sintomática después del cambio, tras progresión de la enfermedad, a un tratamiento que contenía Herceptin.
^b Dos pacientes experimentaron un descenso de la FEVI confirmado después del cambio, tras progresión de la enfermedad, a un tratamiento que contenía Herceptin.
^c Cuatro pacientes experimentaron un descenso de la FEVI confirmado después del cambio, tras progresión de la enfermedad, a un tratamiento que contenía Herceptin.

En el estudio HERA se observó fallo cardíaco NYHA de clase III-IV en el 0,6 % de los pacientes en el brazo de un año. Se han observado acontecimientos asintomáticos o ligeramente sintomáticos de NYHA clase I-II en 3,0% de los pacientes en el brazo de Herceptin en comparación con el 0,5% de

pacientes en el brazo en observación. El porcentaje de pacientes con al menos un descenso significativo en la FEVI (disminución de ≥ 10 puntos en la FE y hasta $< 50\%$) durante el estudio fue de 7,4% en el brazo de un año de Herceptin versus 2,3% en el brazo en observación.

Toxicidad hematológica

La toxicidad hematológica fue infrecuente tras la administración de Herceptin como monoterapia, en el caso de metastásico presentándose leucopenia grado 3 de la OMS, trombocitopenia y anemia en $< 1\%$ de los pacientes. No se han observado toxicidades grado 4 de la OMS.

Se ha observado un incremento de la toxicidad hematológica grado 3 ó 4 de la OMS en pacientes tratados con la combinación de Herceptin y paclitaxel si se compara con los pacientes que recibieron paclitaxel solo (34 % vs 21 %). También se observó un aumento de la toxicidad hematológica en pacientes que recibieron Herceptin y docetaxel si se compara con los que recibieron docetaxel solo (32 % neutropenia grado 3/4 vs 22 %, según criterios NCI-CTC). Hay que tener en cuenta que esto puede ser una infraestimación ya que se sabe que el docetaxel solo, a dosis de 100 mg/m^2 , causa neutropenia en el 97 % de los pacientes siendo el 76 % de grado 4, según nadir. También se observó un aumento de la incidencia de neutropenia febril/sepsis neutropénica en pacientes en tratamiento con Herceptin más docetaxel (23 % vs 17 % en pacientes en tratamiento con docetaxel solo).

Según los criterios NCI-CTC, en el estudio HERA el 0,4 % de los pacientes tratados con Herceptin experimentaron una desviación de 3 o 4 grados de la línea basal, comparado con el 0,6 % en el brazo en observación

Toxicidad hepática y renal

Se ha observado toxicidad hepática grado 3 ó 4 de la OMS en el 12 % de los pacientes tras la administración de Herceptin en monoterapia, en caso del metastásico. Esta toxicidad estaba asociada con progresión de la enfermedad en el hígado en el 60 % de estos pacientes. La toxicidad hepática grado 3 ó 4 de la OMS fue observada con menor frecuencia entre los pacientes que recibieron Herceptin y paclitaxel que entre aquellos que recibieron paclitaxel (7 % frente al 15 %). No se ha observado toxicidad renal grado 3 ó 4 de la OMS en los pacientes tratados con Herceptin.

Diarrea

Se ha observado diarrea en el 27 % de los pacientes tratados con Herceptin en monoterapia, en caso del metastásico. Asimismo, se ha observado un incremento en la incidencia de diarrea, primordialmente de gravedad media a moderada, en pacientes que recibieron Herceptin en combinación con paclitaxel o docetaxel si se compara con los pacientes que recibieron paclitaxel o docetaxel solos.

En el estudio HERA el 7 % de los pacientes tratados con Herceptin tuvieron diarrea.

Infección

Se ha observado un incremento en la incidencia de infecciones, principalmente infecciones respiratorias de tracto medio superior de significado clínico menor o infecciones por catéter, primordialmente en pacientes tratados con Herceptin más paclitaxel o docetaxel si se comparan con aquellos pacientes que recibieron paclitaxel o docetaxel solos.

4.9 Sobredosis

No hay experiencia de sobredosis en ensayos clínicos con humanos. En los ensayos clínicos no se han administrado dosis superiores a 10 mg/kg de Herceptin solo. Hasta este límite, las dosis fueron bien toleradas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos, código ATC: L01XC03

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

Trastuzumab ha demostrado, tanto en ensayos *in vitro* como en animales, que inhibe la proliferación de células humanas tumorales que sobreexpresan HER2. Además, trastuzumab es un potente mediador de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células (ADCC). Se ha demostrado *in vitro*, que la ADCC mediada por trastuzumab se ejerce preferentemente sobre células que sobreexpresan HER2 si se compara con células cancerosas que no sobreexpresan HER2.

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

Herceptin debe ser empleado únicamente en pacientes cuyos tumores sobreexpresen la proteína HER2 o presenten amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado. La sobreexpresión de HER2 puede ser detectada empleando una evaluación basada en técnicas inmunohistoquímicas (IHC) de bloques tumorales fijados (ver 4.4). La amplificación del gen HER2 puede ser detectada usando hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) o hibridación *in situ* por colorimetría (CISH) de bloques tumorales fijados. Los pacientes se elegirán para ser tratados con Herceptin si muestran fuerte sobreexpresión de HER2, descrita como una calificación 3+ por IHC o como resultado positivo por FISH o CISH.

Para asegurar resultados exactos y reproducibles, el test debe ser realizado en un laboratorio especializado que pueda garantizar la validación de los procedimientos de valoración.

El sistema de valoración recomendado para evaluar los patrones de tinción por IHC es el siguiente:

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

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

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

Para instrucciones más completas sobre la realización de los ensayos y la interpretación de los resultados consulte la información incluida en los envases de ensayos FISH y CISH que hayan sido validados. Las recomendaciones oficiales sobre el ensayo de Her 2 pueden ser también aplicadas.

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

Datos clínicos

Se ha empleado Herceptin en monoterapia en ensayos clínicos con pacientes con cáncer de mama metastático cuyos tumores sobreexpresaban HER2 y que hubieran recaído a uno o más regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastática (Herceptin solo).

Asimismo, se ha utilizado también Herceptin en ensayos clínicos en combinación con paclitaxel o docetaxel en pacientes que no habían recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica. Los pacientes que habían recibido una terapia adyuvante previa con antraciclinas fueron tratados con paclitaxel (175 mg/m² perfundido en 3 horas) con o sin Herceptin. En el estudio pivotal de docetaxel (100 mg/m² perfundido en 1 hora) con o sin Herceptin, el 60 % de los pacientes habían recibido terapia adyuvante previa con antraciclinas. Los pacientes fueron tratados con Herceptin hasta progresión de la enfermedad.

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

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

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

Eficacia

Dosificación semanal para CMM

Los resultados de eficacia provenientes de los estudios en monoterapia y en combinación se resumen en la tabla siguiente:

Parámetro	Monoterapia	Tratamiento de combinación			
	Herceptin ¹ N=172	Herceptin más paclitaxel ² N=68	Paclitaxel ² N=77	Herceptin más docetaxel ³ N=92	Docetaxel ³ N=94
Tasa de respuesta (95%CI)	18% (13 - 25)	49% (36 - 61)	17% (9 - 27)	61% (50-71)	34% (25-45)
Duración de la respuesta (Mediana, meses) (95%CI)	9.1 (5,6-10,3)	8.3 (7,3-8,8)	4.6 (3,7-7,4)	11.7 (9,3-15,0)	5.7 (4,6-7,6)
TTP (Mediana, meses) (95%CI)	3,2 (2,6-3,5)	7,1 (6,2-12,0)	3,0 (2,0-4,4)	11,7 (9,2-13,5)	6,1 (5,4-7,2)
Supervivencia (Mediana, meses) (95%CI)	16,4 (12,3-ne)	24,8 (18,6-33,7)	17,9 (11,2-23,8)	31,2 (27,3-40,8)	22,74 (19,1-30,8)

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

1. Estudio H0649g: subgrupo de pacientes IHC3+
2. Estudio H0648g: subgrupo de pacientes IHC3+
3. Estudio M77001: grupo completo de análisis (por intención de tratamiento)

Tratamiento de combinación con Herceptin y anastrozol

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

Dosificación cada 3 semanas para CMM

Los resultados de eficacia procedentes de los estudios en monoterapia (no comparativos) y en combinación se resumen en la tabla siguiente:

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

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

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

CMP

El cáncer de mama precoz se define como carcinoma invasivo, primario, no metastásico de mama. El cáncer de mama precoz en el estudio HERA se limitó a adenocarcinoma invasivo, primario, operable de mama, con nódulos axilares positivos o nódulos axilares negativos si los tumores son de al menos 1 cm de diámetro.

Para adyuvancia, Herceptin se ha investigado en un estudio (HERA) multicéntrico, aleatorizado, y designado para comparar un año de tratamiento de Herceptin cada tres semanas versus observación, en pacientes con cáncer de mama precoz con HER 2 positivo después de cirugía, quimioterapia establecida y radioterapia (si aplica). Los pacientes a los que se les asignó tratamiento con Herceptin se les administró una dosis de inicio de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg cada tres semanas durante un año.

Los resultados de eficacia del estudio HERA están resumidos en la tabla siguiente:

Parámetros	Observación N=1693	Herceptin 1 Año N = 1693	Valor de p vs Observación	Hazard Ratio vs Observación
Supervivencia libre de enfermedad - No. Pacientes con evento - No. Pacientes libre de evento	219 (12,9 %) 1474 (87,1 %)	127 (7,5 %) 1566 (92,5 %)	< 0,0001	0,54
Supervivencia libre de recaída - No. Pacientes con evento - No. Pacientes libre de evento	208 (12,3 %) 1485 (87,7 %)	113 (6,7 %) 1580 (93,3 %)	< 0,0001	0,51
Supervivencia libre de enfermedad a distancia - No. Pacientes con evento - No. Pacientes libre de evento	184 (10,9 %) 1508 (89,1 %)	99 (5,8 %) 1594 (94,6 %)	< 0,0001	0,50

Para los objetivos primarios, SLE, el hazard ratio expresado en beneficio absoluto, en términos de supervivencia libre de enfermedad a 2 años, es de 7,6 puntos del porcentaje (85,8 % vs 78,2 %) a favor del brazo de Herceptin

Inmunogenicidad

Se evaluó la producción de anticuerpos en 903 pacientes tratados con Herceptin, solo o en combinación con quimioterapia. En un paciente, se detectó anticuerpos humanos anti-trastuzumab sin que tuviera manifestaciones alérgicas.

Localizaciones de progresión

En el ensayo pivotal, tras la terapia con Herceptin y paclitaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico, se encontraron las siguientes localizaciones de progresión de la enfermedad:

Localizaciones*	Herceptin más paclitaxel (N=87) %	paclitaxel (N=92) %	p-value
Cualquier localización	70.1	95.7	
Abdomen	0	0	-
Hueso	17,2	16,3	0,986
Tórax	5,7	13,0	0,250
Hígado	21,8	45,7	0,004
Pulmón	16,1	18,5	0,915
Afectación ganglionar a distancia	3,4	6,5	0,643
Mediastino	4,6	2,2	0,667
SNC	12,6	6,5	0,377
Otros	4,6	9,8	0,410

* Los pacientes pudieron tener múltiples lugares de progresión de la enfermedad

La frecuencia de la progresión en el hígado fue significativamente más reducida en pacientes tratados con la combinación de Herceptin y paclitaxel. Los pacientes tratados con Herceptin y paclitaxel progresaron más en el sistema nervioso central que los tratados con paclitaxel solo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha estudiado la farmacocinética de trastuzumab en pacientes con cáncer de mama metastásico y cáncer de mama precoz. La farmacocinética dosis-dependiente se demostró mediante perfusiones

intravenosas de corta duración de 10, 50, 100, 250 y 500 mg de trastuzumab una vez a la semana. No se han realizado estudios de interacción medicamentosa con Herceptin.

Semivida

La semivida es aproximadamente de 28,5 días (intervalo de confianza del 95 %, 25,5 – 32,8 días). El periodo de lavado es de hasta 24 semanas (intervalo de confianza del 95 %, 18-24 semanas).

Concentración en equilibrio

La farmacocinética en equilibrio debe alcanzarse en 20 semanas aproximadamente (intervalo de confianza del 95 %, 18-24 semanas). Para cáncer de mama metastásico en la evaluación de la farmacocinética en fases I, II y estudios clínicos fase III, el AUC medio estimado fue de 578 mg día/L y las concentraciones máximas y mínimas fueron de 110 mg/L y 66 mg/L, respectivamente. En pacientes con cáncer de mama precoz a los que se administró una dosis inicial de Herceptin de 8 mg/kg seguido de 6 mg/kg cada tres semanas, la concentración en el equilibrio de 63 mg/L fue alcanzada en el ciclo 13 (semana 37). Las concentraciones fueron comparables a las observadas previamente en pacientes con cáncer de mama metastásico

Aclaramiento

El aclaramiento disminuye al incrementar el nivel de dosis. En los ensayos clínicos en los que se empleó una dosis de inicio de 4 mg/kg de trastuzumab seguida de dosis subsiguientes semanales de 2 mg/kg, el aclaramiento medio fue de 0,225 L/día.

Se ha evaluado los efectos de las características de los pacientes (tal como edad o creatinina sérica) sobre la disponibilidad de trastuzumab. Los datos sugieren que la biodisponibilidad de trastuzumab no se altera en ninguno de estos grupos de pacientes (ver 4.2), sin embargo, los estudios no se diseñaron específicamente para investigar el impacto de la alteración renal sobre la farmacocinética.

Volumen de distribución

En todos los ensayos clínicos, el volumen de distribución es aproximadamente el volumen sérico, 2,95L.

Antígeno (“shed antigen”) circulante

Las concentraciones detectables del dominio extracelular circulante del receptor HER2 (Antígeno circulante o “shed antigen”) se ha detectado en suero de algunas pacientes con tumores de mama que sobreexpresan HER2. La determinación del antígeno circulante en muestras de suero basales revelaron que el 64 % (286/447) de los pacientes tenían antígeno circulante detectable, con un rango tan elevado como de 1880 ng/ml (mediana = 11 ng/ml). Los pacientes con niveles basales más elevados de antígeno circulante tenían más probabilidad de tener concentraciones valle séricas más bajas de trastuzumab. Sin embargo, con dosis semanales, la mayoría de los pacientes con elevados niveles de antígeno circulante alcanzaron las concentraciones objetivo de trastuzumab hacia la semana 6 y no se observó relación entre el antígeno circulante basal y la respuesta clínica.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No existió evidencia de toxicidad aguda o relacionada con dosis múltiples en estudios de hasta 6 meses o en toxicidad reproductiva en teratología, fertilidad en hembras o en estudios de toxicidad gestacional tardía/transferencia placentaria. Herceptin no es genotóxico. Un estudio de trehalosa, un excipiente principal de la formulación, no reveló ninguna toxicidad.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-histidina hidrocloreto
L-histidina
 α,α -trehalosa dihidrato
polisorbato 20

6.2 Incompatibilidades

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

Herceptin no se debe mezclar o diluir con otros productos excepto aquellos mencionados en el punto 6.6.

6.3 Periodo de validez

4 años.

Tras la reconstitución con agua estéril para inyección, la solución reconstituida es física y químicamente estable durante 48 horas a 2°C - 8°C. Cualquier resto de solución reconstituida debe ser desechado.

Las soluciones de Herceptin para perfusión son física y químicamente estables durante 24 horas a temperatura que no exceda de 30°C, en bolsas de cloruro de polivinilo o polietileno que contengan cloruro sódico al 0,9 %.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituida y la solución para perfusión de Herceptin deben ser empleadas inmediatamente. El producto no está diseñado para ser conservado tras la reconstitución y dilución a menos que éstas tengan lugar bajo condiciones asépticas controladas y validadas. Si no se emplea inmediatamente, el tiempo de conservación hasta el uso y las condiciones de dicha conservación serán responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

No congelar la solución reconstituida.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de Herceptin:

Vial de 15 ml de cristal de tipo I con tapón de goma butílica laminada con una película de fluororesina. Cada envase contiene un vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Preparación para la administración

Se deben emplear métodos asépticos adecuados. Cada vial de Herceptin se reconstituye con 7,2 ml de Agua Estéril para Inyección (no suministrada). Se debe evitar el empleo de otros solventes para reconstitución. Esto produce una solución de 7,4 ml para dosis única que contiene 21 mg/ml de trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,0. Una sobrecarga de volumen del 4 % permite que la dosis de 150 mg reflejada en la etiqueta pueda ser extraída de cada vial.

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

Instrucciones para la reconstitución:

1) Con una jeringa estéril, inyecte lentamente 7,2 ml de agua estéril para inyectables en el vial que contiene el Herceptin liofilizado, dirigiendo el flujo hacia el liofilizado.

2) Mueva en círculos con suavidad para ayudar la reconstitución. ¡NO LO AGITE!

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

Se determinará el volumen de solución requerida:

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

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

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

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

La cantidad apropiada de solución se deberá extraer del vial y añadirse a una bolsa de perfusión que contenga 250 ml de cloruro sódico al 0,9 %. No se debe emplear soluciones de glucosa (ver 6.2). La bolsa debe invertirse varias veces para mezclar la solución y evitar la formación de espuma. Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración. Se debe administrar la perfusión inmediatamente después de haber sido preparada. Si la dilución es aséptica, puede conservarse 24 horas (no conservar por encima de 30°C).

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/145/001

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

28 de Agosto de 2000/ 28 de Agosto de 2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

9 de Septiembre de 2008