



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

TRASTUZUMAB  
HERCEPTIN 440 mg POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSION INTRAVENOSA P.B.  
1164.

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAVENOSA (IV)

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Agentes antineoplásicos. Anticuerpos monoclonales y conjugados de fármacos de anticuerpos. Inhibidores de HER2 (Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano).

**Código ATC:** L01FD01.

### 3.1. Farmacodinamia

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). La sobreexpresión de HER2 se observa en el 20% - 30% de los cánceres de mama primarios. Estudios de las tasas de positividad de HER2 en cáncer gástrico (CG) cuando se utiliza tinción inmunohistoquímica (IHQ) e hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) o hibridación *in situ* por colorimetría (CISH) han mostrado que existe una gran variación en la tasa de positividad de HER2, que oscila entre un 6,8% y un 34,0% para IHQ y entre un 7,1% y un 42,6% para FISH. Los ensayos indican que los pacientes con cáncer de mama, cuyos tumores sobre expresan HER2 tienen una supervivencia libre de enfermedad más corta si se compara con los pacientes cuyos tumores no sobre expresan HER2. El dominio extracelular del receptor (ECD, p105) puede liberarse en el torrente sanguíneo y ser medido en muestras de suero.

#### **Mecanismo de acción**

Trastuzumab se une con una alta afinidad y especificidad al subdominio IV, una región yuxtamembrana del dominio extracelular de HER2. La unión del trastuzumab a HER2 inhibe la vía de señalización de HER2 independiente del ligando y previene la división proteolítica de su dominio extracelular, un mecanismo de activación de HER2. Como resultado, trastuzumab ha demostrado, tanto en ensayos *in vitro* como en animales, que inhibe la proliferación de células humanas tumorales que sobre expresan 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



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

mediada por trastuzumab se ejerce preferentemente sobre células que sobre expresan HER2 si se compara con células cancerosas que no sobre expresan HER2.

### 3.2. Farmacocinética

La farmacocinética de trastuzumab se evaluó en un análisis de un modelo farmacocinético poblacional utilizando un conjunto de datos de 1.582 sujetos, incluyendo pacientes con CMM, CMP, CGA HER2 positivo u otros tipos de tumor y voluntarios sanos, en 18 ensayos clínicos Fase I, II y III donde recibieron Herceptin IV. Un modelo bicompartimental con eliminación lineal paralela y no lineal desde el compartimento central describió el perfil de trastuzumab concentración-tiempo.

Debido a la eliminación no lineal, el aclaramiento total aumentó con la disminución de la concentración. Por lo tanto, no se puede deducir un valor constante de la semivida de trastuzumab. El  $t_{1/2}$  disminuye con la disminución de las concentraciones dentro de un intervalo de dosis (ver Tabla 3). Pacientes con CMM y CMP tuvieron parámetros farmacocinéticos (ej. aclaramiento (Cl), volumen del compartimento central ( $V_c$ )) y valores de exposición en el estado estacionario ( $C_{mín}$ ,  $C_{máx}$  y AUC) similares a los obtenidos en la población predictora. El aclaramiento lineal fue de 0,136 L/día para CMM, 0,112 L/día para CMP y 0,176 L/día para CGA.

Los valores de los parámetros de eliminación no lineal fueron 8,81 mg/día para la tasa de eliminación máxima ( $V_{max}$ ) y 8,92  $\mu\text{g/mL}$  para la constante de Michaelis-Menten ( $K_m$ ) para los pacientes con CMM, CMP y CGA. El volumen del compartimento central fue de 2,62 L para los pacientes con CMM y CMP y de 3,63 L para pacientes con CGA.

En el modelo farmacocinético poblacional final, además del tipo de tumor primario, el peso corporal y la aspartato aminotransferasa y albúmina sérica fueron identificadas como covariables estadísticamente significativas que afectaban la exposición a trastuzumab. Sin embargo, la magnitud del efecto de estas covariables en la exposición a trastuzumab indica que no es probable que estas covariables tengan un efecto clínicamente significativo en las concentraciones de trastuzumab.

Los valores de exposición PK de la población predictora (mediana con percentiles 5<sup>o</sup>-95<sup>o</sup>) y los valores de los parámetros PK a concentraciones clínicamente relevantes ( $C_{max}$  y  $C_{mín}$ ) para los pacientes con CMM, CMP y CGA tratados con los regímenes posológicos semanal y cada 3 semanas autorizados se muestran a continuación en la Tabla 1 (Ciclo 1), Tabla 2 (estado estacionario) y Tabla 3 (parámetros PK).

# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

**Tabla 1:**

**Valores de exposición PK del Ciclo 1 de la población predictora (mediana con percentiles 5<sup>o</sup>- 95<sup>o</sup>) para regímenes posológicos de Herceptin IV en pacientes con CMM, CMP y CGA.**

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

**Tabla 2:**

**Valores de exposición PK en el estado estacionario de la población predictora (con percentiles 5<sup>o</sup>-95<sup>o</sup>) para regímenes posológicos de Herceptin IV en pacientes con CMM, CMP y CGA.**

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

\* C<sub>min, ee</sub> – C<sub>min</sub> en el estado estacionario

\*\* C<sub>max, ee</sub> = C<sub>max</sub> en el estado estacionario

\*\*\*tiempo hasta el 90% del estado estacionario

**Tabla 3:**  
**Valores de los parámetros PK en el estado estacionario de la población predictora para regímenes posológicos de Herceptin IV en pacientes con CMM, CMP y CGA**

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

### 3.3. Información preclínica sobre seguridad

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

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

## 4. INDICACIONES

Tratamiento de cáncer de mama metastásico, cuyo tumor sobre exprese HER2 (gen del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano).

Tratamiento de primera línea para el tratamiento de cáncer metastásico en combinación con paclitaxel o docetaxel.

Tratamiento de pacientes con cáncer de mama precoz, HER2+ (sobreexpresión o amplificación) que hayan recibido previamente tratamiento quirúrgico y quimioterapia adyuvante, con o sin radioterapia.

Tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico, positivas para el receptor hormonal (ER+ y/o PgR+) con sobreexpresión del receptor del factor epidérmico (HER2), en combinación con un inhibidor de la aromatasa.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 5. POSOLOGIA

### 5.1. Dosis

Dosis inicial: Adultos: 4 mg/Kg en infusión intravenosa durante 90 minutos, luego una dosis semanal de 2 mg/Kg en infusión IV. Durante 30 minutos, si fue bien tolerada la dosis inicial.

Dosis inicial: 4 mg/Kg la primera dosis seguida de 2 mg/Kg IV semanal

Adultos: dosis inicial de 8 mg/Kg de peso vía endovenosa, en infusión durante un periodo de 90 minutos, seguido de 6 mg/Kg de peso vía endovenosa, en infusión durante un periodo de 90 minutos, cada tres semanas, según respuesta clínica.

Dosis inicial: Adultos: 4 mg/Kg en infusión intravenosa durante 90 minutos, luego una dosis semanal de 2 mg/Kg en infusión IV. Durante 30 minutos.

### 5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

### 5.3. Dosis en poblaciones especiales

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en pacientes en edad avanzada ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En un análisis farmacocinético de la población, la edad y la insuficiencia renal no afectaban la biodisponibilidad de trastuzumab.

#### **Edad pediátrica ( $\leq 18$ años)**

No está indicado en la población pediátrica.

### 5.4. Modo de empleo o forma de administración

Duración del tratamiento:

Los pacientes con Cáncer de mama metastásico (CMM) deben ser tratados con Herceptin hasta progresión de la enfermedad. Los pacientes con CMP deben ser tratados con Herceptin durante 1 año o hasta recaída de la enfermedad, lo que ocurra primero; no se recomienda prolongar el tratamiento en CMP más de un año.

#### **Reducción de dosis**

No se hicieron reducciones de dosis de Herceptin durante los ensayos clínicos. Los pacientes pueden continuar la terapia 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

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) desciende  $\geq 10$  puntos respecto al valor inicial y hasta por debajo del 50%, el tratamiento debe ser



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

suspendido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más, o si se ha desarrollado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática se debe considerar seriamente interrumpir el tratamiento con Herceptin, a menos que los beneficios para un paciente concreto sean considerados mayores que los riesgos. Tales pacientes deben ser derivados para su evaluación y seguimiento por un cardiólogo.

### **Dosis omitidas**

Si al paciente no se le ha administrado alguna de las dosis de Herceptin y ha transcurrido una semana o menos, debe administrársele tan pronto como sea posible la dosis habitual de mantenimiento (régimen semanal: 2 mg/Kg; régimen cada 3 semanas: 6 mg/Kg). No hay que esperar al siguiente ciclo.

Las dosis de mantenimiento posteriores se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con la pauta semanal o con la pauta cada tres semanas, respectivamente.

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

### **Forma de administración**

La dosis de inicio de Herceptin se debe administrar como perfusión intravenosa durante 90 minutos.

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

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





# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 6. REACCIONES ADVERSAS

Entre las reacciones adversas más graves y/o frecuentes comunicadas hasta la fecha con el uso de Herceptin (formulaciones intravenosa y subcutánea) se encuentran disfunción cardíaca, reacciones relacionadas con la perfusión, hematotoxicidad (en particular neutropenia), infecciones y reacciones adversas pulmonares.

Las siguientes reacciones adversas son notificadas en relación con el uso de Herceptin intravenoso, solo o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivótales y en la fase de post-comercialización.

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

### **Infecciones e infestaciones**

Muy frecuentes: Infecciones, nasofaringitis.

Frecuentes: Sepsis neutropénica, cistitis, herpes zoster, gripe, sinusitis, infecciones cutáneas, rinitis, infección del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario, erisipela, celulitis, faringitis.

Poco frecuente: Sepsis.

### **Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)**

Frecuencia no conocida: Progresión de la neoplasia maligna, progresión de la neoplasia.

### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Muy frecuentes: Neutropenia febril, anemia, neutropenia, disminución del recuento de células blancas/leucopenia.

Frecuencia no conocida: Trombocitopenia, hipoprotrombinemia, trombocitopenia inmune.

### **Trastornos del sistema inmunológico**

Frecuentes: Hipersensibilidad.

Frecuencia no conocida: Reacción anafiláctica, shock anafiláctico.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Muy frecuentes: Disminución de peso/ pérdida de peso, anorexia.

Frecuencia no conocida: Hiperpotasemia, síndrome de lisis tumoral.

## **Trastornos psiquiátricos**

Muy frecuentes: Insomnio.

Frecuentes: Ansiedad, depresión, pensamiento anormal, somnolencia.

## **Trastornos del sistema nervioso**

Frecuentes: Temblor, cefalea, vértigo, parestesia, disgeusia.

Frecuentes: Neuropatía periférica, hipertonía, ataxia.

Frecuencia no conocida: Edema cerebral.

## **Trastornos oculares**

Muy frecuentes: Conjuntivitis, aumento del lagrimeo.

Frecuentes: Sequedad ocular.

Frecuencia no conocida: Papiledema, hemorragia retinal.

## **Trastornos del oído y del laberinto**

Poco frecuente: Sordera.

## **Trastornos cardiacos**

Muy frecuentes: Disminución de la presión sanguínea, aumento de presión sanguínea, latido irregular del corazón, palpitaciones, aleteo cardiaco, disminución de la fracción de eyección.

Frecuentes: Fallo cardiaco (congestivo), taquicardia supraventricular, cardiomiopatía.

Poco frecuentes: Derrame pericárdico.

Frecuencia no conocida: Shock carcinogénico, pericarditis, bradicardia, ritmo y galope.

## **Trastornos vasculares**

Muy frecuentes: Sofocones.

Frecuentes: Hipotensión, vasodilatación.

## **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Muy frecuentes: Sibilancia, disnea, tos, epistaxis, rinorrea.

Frecuentes: Neumonía, asma, derrame pleural.

Raras: Neumonitis.

Frecuencia no conocida: Fibrosis pulmonar, dificultad respiratoria, fallo respiratorio, infiltración pulmonar, edema pulmonar aguda, síndrome de sufrimiento respiratorio





# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

agudo, broncoespasmo, hipoxia, descenso en la saturación de oxígeno, edema laríngeo, ortopnea, edema pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial.

## **Trastornos gastrointestinales**

Muy Frecuentes: Diarrea, vómitos, náuseas, hinchazón labial, dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento.

Frecuentes: Hemorroides, sequedad de boca.

## **Trastornos hepatobiliares**

Frecuentes: Lesión traumática hepatocelular, hepatitis, dolor a la palpación del hígado, ictericia.

Frecuencia no conocida: Fallo hepático.

## **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Muy Frecuentes: Eritema, rash, hinchazón de cara, alopecia, alteración de las uñas, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar.

Frecuentes: Acné, sequedad de la piel, equimosis, hiperhidrosis, erupción maculopapular, prurito, onicoclasia, dermatitis.

Poco frecuentes: Urticaria.

Frecuencia no conocida: Angioedema.

## **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Muy frecuentes: Artralgia, tensión muscular, mialgia.

Frecuentes: Artritis, dolor de espalda, dolor óseo, espasmo muscular, dolor de cuello, dolor en una extremidad.

## **Trastornos renales y urinarios**

Frecuentes: Trastorno renal.

Frecuencia no conocida: Glomerulonefritis membranosa, fallo renal.

## **Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales**

Frecuencia no conocida: Oligohidramnios, hipoplasia renal, hipoplasia pulmonar.

## **Trastornos del aparato reproductor y de la mama**

Frecuentes: Inflamación de la mama/mastitis.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Muy Frecuentes: Astenia, dolor torácico, escalofrío, fatiga, síntomas gripales, reacciones relacionada con la perfusión, dolor, fiebre, inflamación de la mucosa, edema periférico.

Frecuentes: Malestar, edema.

## **Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos**

Frecuentes: Contusión.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: [http://inhrr.gob.ve/?page\\_id=4493](http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493)”.

## **7. INTERACCIONES**

### **7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas**

No se han realizado estudios formales de interacciones de medicamentos. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre Herceptin y los medicamentos concomitantes usados en los ensayos clínicos.

#### **Efecto de trastuzumab en la farmacocinética de otros fármacos antineoplásicos**

Los datos de farmacocinética de los ensayos BO15935 y M77004 en mujeres con CMM HER2- positivo sugirieron que la exposición a Paclitaxel y Doxorubicina (y sus principales metabolitos 6- $\alpha$  hidroxil-paclitaxel, OH-P, y doxorubicinol, DOL) no se alteraban por la presencia de trastuzumab (dosis de inicio de 8 mg/Kg o 4 mg/Kg IV seguidos de 6 mg/Kg cada 3 semanas o 2 mg/Kg IV cada semana, respectivamente). Sin embargo, trastuzumab podría aumentar la exposición total de un metabolito de la doxorubicina, (7- deoxi-13 dihidro-doxorubicinona, D7D). La bioactividad de D7D y el impacto clínico del aumento de este metabolito no estaba claro.

Los datos del ensayo JP16003, ensayo con un grupo único de Herceptin (dosis de inicio de 4 mg/Kg IV y 2 mg/Kg IV cada semana) y Docetaxel (60 mg/m<sup>2</sup> IV) en mujeres japonesas con CMM HER2- positivo, sugirieron que la administración concomitante de Herceptin no afectaba a la farmacocinética de la dosis única de docetaxel. El estudio JP19959 era un subestudio del BO18255 (ToGA) realizado en mujeres y hombres



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

japoneses con cáncer gástrico avanzado para estudiar la farmacocinética de capecitabina y cisplatino cuando se administran con o sin Herceptin. Los resultados de este pequeño subestudio sugirieron que la exposición a los metabolitos bioactivos de capecitabina (por ej., 5-FU) no estaba afectada por la administración concomitante de cisplatino, ni por la administración concomitante de cisplatino más Herceptin. Sin embargo, la capecitabina por sí misma mostró concentraciones más altas y una semivida mayor cuando se combinaba con Herceptin. Los datos también sugirieron que la farmacocinética de cisplatino no estaba afectada por el uso concomitante de capecitabina ni por el uso concomitante de capecitabina más Herceptin.

Los datos farmacocinéticos del ensayo H4613g/GO 01305 en pacientes con cáncer HER2-positivo metastásico o localmente avanzado inoperable sugirieron que trastuzumab no tuvo impacto en la farmacocinética de carboplatino.

### **Efecto de los fármacos antineoplásicos en la farmacocinética de trastuzumab**

En la comparación de las concentraciones séricas simuladas de trastuzumab después de Herceptin en monoterapia (inicio con 4 mg/Kg IV y 2 mg/Kg IV cada semana) y las concentraciones séricas observadas en mujeres japonesas con CMM HER2-positivo (ensayo JP16003), no se encontró evidencia de un efecto FC de la administración concomitante de docetaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

La comparación de los resultados FC en mujeres con CMM HER2-positivo de dos ensayos Fase II (BO15935 y M77004) y un ensayo Fase III (H0648g) en los cuales las pacientes fueron tratadas concomitantemente con Herceptin y paclitaxel y de dos ensayos Fase II en los cuales Herceptin se administró en monoterapia (W016229 y MO16982), indica que las concentraciones séricas mínimas de trastuzumab individuales y la media variaron dentro y entre los ensayos, pero no hubo ningún efecto claro de la administración concomitante de paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab. La comparación de los datos farmacocinéticos de trastuzumab del ensayo M77004 en el que mujeres con CMM HER2-positivo fueron tratadas de forma concomitante con Herceptin, paclitaxel y doxorubicina con los datos farmacocinéticos de trastuzumab de los estudios donde Herceptin se administró en monoterapia (H0649g) o en combinación con antraciclina más ciclofosfamida o paclitaxel (ensayo H0648g), sugirieron que doxorubicina y paclitaxel no tienen efecto en la farmacocinética de trastuzumab.

Los datos farmacocinéticos del ensayo H4613g/GO01305 sugirieron que carboplatino no tuvo impacto en la farmacocinética de trastuzumab.

La administración concomitante de anastrozol no pareció que influyera en la farmacocinética de trastuzumab.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 8.1. Generales

Los pacientes tratados con Herceptin tienen un riesgo mayor de desarrollar ICC (New York Heart Association [NYHA] Clase II-IV) o disfunción cardíaca asintomática. Estos acontecimientos se han observado en pacientes tratados con Herceptin en monoterapia o en combinación con paclitaxel o docetaxel, en particular tras quimioterapia con una antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Estos pueden ser de moderados a graves y se han asociado a muerte. Además, se debe tener precaución cuando se traten pacientes con un mayor riesgo cardíaco, ej. hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias documentada, ICC, FEVI <55%, edad avanzada.

Todos los candidatos para el tratamiento con Herceptin, pero especialmente aquellos tratados previamente con antraciclina y ciclofosfamida, deben ser sometidos a examen cardíaco basal incluyendo historial y exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y/o angiografía radioisotópica (MUGA) o resonancia magnética. La monitorización puede ayudar a identificar a pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Las evaluaciones cardíacas, realizadas antes de iniciar el tratamiento, se deben repetir cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras la interrupción del tratamiento hasta los 24 meses desde la última administración de Herceptin. Se debe efectuar una cuidadosa evaluación del beneficio/riesgo antes de decidir el tratamiento con Herceptin.

Trastuzumab puede persistir en el torrente circulatorio hasta 7 meses tras la finalización del tratamiento con Herceptin, en base al análisis farmacocinético poblacional de todos los datos disponibles. Tras la supresión de Herceptin, los pacientes que reciban antraciclinas pueden posiblemente tener un mayor riesgo de padecer disfunción cardíaca. Si fuera posible, el médico debe evitar el tratamiento basado en antraciclinas hasta 7 meses tras finalizar el tratamiento con Herceptin. En caso de que se empleen antraciclinas, se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes que tras el cribado basal presenten acontecimientos cardiovasculares, deberían ser sometidos a una evaluación cardiológica más exhaustiva.

La función cardíaca debe ser monitorizada en todos los pacientes durante el tratamiento (p.ej. cada 12 semanas). La monitorización puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca asintomática se pueden beneficiar al realizarles una monitorización más frecuente (p.ej. cada 6 - 8 semanas). Si los pacientes tienen una disminución continuada de la función ventricular izquierda, pero permanece asintomática, el



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

especialista debe valorar la interrupción del tratamiento en caso que no se observe beneficio clínico con la terapia con Herceptin.

No se ha estudiado de forma prospectiva la seguridad tras continuar o reanudar el tratamiento con Herceptin en pacientes que presenten disfunción cardíaca. Si el porcentaje de FEVI desciende  $\geq 10$  puntos respecto al valor inicial y hasta por debajo del 50%, el tratamiento debe ser interrumpido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más, o se ha desarrollado una ICC sintomática, se debe considerar seriamente interrumpir el tratamiento con Herceptin, a menos que los beneficios para un paciente concreto sean considerados mayores que los riesgos. Tales pacientes deben ser derivados para su evaluación y seguimiento por un cardiólogo.

Si se desarrolla insuficiencia cardíaca sintomática durante la terapia con Herceptin, debe tratarse con los medicamentos habituales para la ICC. La mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC o disfunción cardíaca asintomática en los ensayos pivótales mejoraron con el estándar de tratamiento para la ICC, que incluía un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un bloqueante del receptor de angiotensina y un betabloqueante. La mayoría de los pacientes que presentaron síntomas cardíacos y una evidencia de beneficio clínico con el tratamiento con Herceptin, continuaron el tratamiento sin presentar acontecimientos clínicos cardíacos adicionales.

No se debe administrar Herceptin y antraciclinas simultáneamente en combinación para el tratamiento de cáncer de mama metastásico (CMM).

Los pacientes con CMM a los que previamente se les haya administrado antraciclinas, tienen también riesgo de presentar disfunción cardíaca al ser tratados con Herceptin, aunque este riesgo es menor que si se administra Herceptin y antraciclinas simultáneamente.

En los pacientes con cáncer de mama precoz se debe repetir una evaluación cardiológica, como la realizada al inicio, cada 3 meses durante el tratamiento, y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento, hasta 24 meses desde la última administración de Herceptin. En los pacientes que reciben quimioterapia con antraciclinas se recomienda más seguimiento, y debe hacerse cada año hasta 5 años, desde la última administración de Herceptin, o más tiempo si se observa un descenso continuo de la FEVI.

Los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiera tratamiento con medicamentos, antecedentes de ICC o existencia de ICC (NYHA Clase II-IV), FEVI  $< 55\%$  otras miocardiopatías, arritmia cardíaca que requiera tratamiento con medicamentos, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, hipertensión mal controlada (hipertensión controlada con el medicamento estándar de



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

elección) y con derrame pericárdico con compromiso hemodinámico fueron excluidos de los ensayos pivótales de Herceptin en adyuvancia y neoadyuvancia del cáncer de mama precoz y, por lo tanto, el tratamiento no se puede recomendar en estos pacientes.

No se debe administrar Herceptin y antraciclinas simultáneamente en combinación para el tratamiento adyuvante.

En los pacientes con CMP se observó un aumento en la incidencia de acontecimientos cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando se administró Herceptin tras la quimioterapia con antraciclina en comparación con la administración de un régimen sin antraciclinas de docetaxel y carboplatino. Este aumento en la incidencia de acontecimientos cardíacos fue más marcado cuando Herceptin se administró simultáneamente con taxanos, que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los acontecimientos cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses. En uno de los tres estudios pivótales realizados, con una mediana de seguimiento disponible de 5,5 años (BCIRG006), se observó un aumento continuo de la tasa acumulada de acontecimientos cardíacos sintomáticos o FEVI, en los pacientes a los que se les administró Herceptin simultáneamente con un taxano, después del tratamiento con antraciclinas; el aumento fue de hasta 2,37% en comparación con, aproximadamente, el 1% en los dos grupos de comparación (antraciclina y ciclofosfamida seguido de taxano y taxanos, carboplatino y Herceptin).

Los factores de riesgo para los acontecimientos cardíacos identificados en cuatro grandes ensayos adyuvantes fueron pacientes de edad avanzada (> 50 años), baja FEVI basal (< 55%) antes o tras el comienzo del tratamiento con paclitaxel, descenso en la FEVI de 10-15 puntos, y tratamiento previo o concomitante con medicamentos antihipertensivos. En los pacientes que reciben Herceptin tras la finalización de quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunciones cardíacas se asoció con una mayor dosis acumulada de antraciclinas administrada antes del comienzo con Herceptin y un Índice de Masa Corporal (IMC) >25 kg/m<sup>2</sup>

En pacientes con CMP elegibles para un tratamiento neoadyuvante-adyuvante, Herceptin solo debe ser administrado simultáneamente con antraciclinas en pacientes no tratados previamente con quimioterapia y solo con regímenes de antraciclinas a dosis bajas, es decir con dosis máximas acumulativas de Doxorubicina 180 mg/m<sup>2</sup> o Epirubicina 360 mg/m<sup>2</sup>.

Si los pacientes han sido tratados simultáneamente con un ciclo completo de dosis bajas de antraciclinas y Herceptin en el tratamiento de neoadyuvancia, después de la cirugía no se les debe administrar quimioterapia citotóxica. En otras situaciones, la





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

decisión de si es necesaria quimioterapia adicional citotóxica se determina en base a factores individuales.

En el ensayo pivotal MO16432, Herceptin fue administrado simultáneamente con quimioterapia neoadyuvante que contenía tres ciclos de doxorubicina (dosis acumulativa de 180 mg/m<sup>2</sup>).

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

El ensayo pivotal BO22227 fue diseñado para demostrar no inferioridad del tratamiento con la formulación subcutánea de Herceptin frente al tratamiento con la formulación intravenosa de Herceptin basado en las variables co-primarias de farmacocinética y de eficacia (C<sub>mín</sub> de trastuzumab en el ciclo 8 pre-dosis, y tasa de RpC en la cirugía definitiva, respectivamente). En el ensayo pivotal BO22227, Herceptin fue administrado simultáneamente con un tratamiento de quimioterapia neoadyuvante que contenía cuatro ciclos de Epirubicina (dosis acumulativa de 300 mg/m<sup>2</sup>); en una mediana de seguimiento de más de 70 meses, la incidencia de insuficiencia cardíaca/ insuficiencia cardíaca congestiva fue de 0,3% en el brazo de Herceptin intravenoso.

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

Se han notificado reacciones graves asociadas a la perfusión con Herceptin las cuales incluyeron disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, disminución de la saturación de oxígeno, anafilaxia, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema. Se puede utilizar medicación previa para reducir el riesgo de aparición de estos acontecimientos. La mayoría de estas reacciones ocurren durante o dentro de las 2,5 horas siguientes al comienzo de la primera perfusión. Si aparece una reacción a la perfusión, se debe interrumpir o administrarse de forma más lenta y el paciente debe ser monitorizado hasta la resolución de todos los síntomas observados. Estos síntomas pueden ser tratados con un analgésico/antipirético como meperidina o paracetamol, o un antihistamínico como difenhidramina. La mayoría de los pacientes presentaron resolución de los síntomas y posteriormente recibieron perfusiones adicionales de Herceptin. Las reacciones graves se trataron satisfactoriamente con terapia de apoyo tal como oxígeno, beta-agonistas y corticoides.

En raras ocasiones, estas reacciones se asocian a una trayectoria clínica que culmina con la muerte del paciente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de una reacción fatal a la perfusión. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Herceptin.

También se ha notificado una mejora inicial seguida de un deterioro clínico y reacciones tardías con un rápido deterioro clínico. Se han producido fallecimientos en horas y hasta una semana después de la perfusión. En muy raras ocasiones, los



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

pacientes han experimentado la aparición de síntomas relacionados con la perfusión y síntomas pulmonares más de seis horas después del inicio de la perfusión de Herceptin. Los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de un inicio tardío y Durante el periodo de post-comercialización, se han comunicado reacciones pulmonares graves con el uso de Herceptin. Estas reacciones han sido mortales en algunas ocasiones. Adicionalmente, se han observado casos de enfermedad pulmonar intersticial incluyendo infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Los factores de riesgo asociados con la enfermedad pulmonar intersticial incluyen la terapia previa o concomitante con otras terapias anti-neoplásicas asociadas conocidas, tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Estas reacciones pueden darse como parte de una reacción relacionada con la perfusión o aparecer tardíamente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de reacciones pulmonares. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Herceptin. Debe prestarse especial atención a las neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos.

### 8.2. Embarazo

Se han llevado a cabo estudios de reproducción en macacos *Cynomolgus* a dosis hasta 25 veces la dosis semanal de mantenimiento en humanos de 2 mg/Kg de la formulación intravenosa de Herceptin sin que se haya revelado evidencia alguna de alteración de la fertilidad o daño al feto. Se ha observado transferencia placentaria de trastuzumab durante la fase temprana de gestación (días 20-50 de gestación) y tardía (días 120 - 150 de gestación). No se conoce si Herceptin puede afectar la capacidad reproductiva.

Dado que los estudios de reproducción animal no son siempre predictivos de la respuesta en humanos, se debe evitar Herceptin durante el embarazo.

En el periodo post-comercialización se han notificado casos de retraso del crecimiento renal y/o insuficiencia renal en el feto asociado con oligohidramnios, algunos asociados con hipoplasia pulmonar fetal, en mujeres embarazadas en tratamiento con Herceptin. Si se produjera un embarazo, se debe advertir a la paciente, acerca de la posibilidad de daño fetal. Si se trata a una mujer embarazada con Herceptin, o si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento con Herceptin o durante los 7 meses posteriores a la última dosis de Herceptin, es deseable realizar un seguimiento estrecho por un equipo multidisciplinario.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 8.3. Lactancia

Un estudio llevado a cabo en macacos *Cynomolgus* lactantes a dosis 25 veces la dosis de mantenimiento semanal en humanos de 2 mg/Kg de la formulación intravenosa de Herceptin demostró que trastuzumab se excreta en la leche. La presencia de trastuzumab en el suero de monos lactantes no se ha asociado con ninguna reacción adversa en su crecimiento o desarrollo desde el nacimiento al mes de edad. Se desconoce si trastuzumab se secreta en la leche humana. Dado que la IgG1 humana se secreta en la leche humana, y el potencial de daño para el niño es desconocido, se debe evitar la lactancia durante el tratamiento con Herceptin y durante los 7 meses después de finalizar el tratamiento.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

## 8.4. Fertilidad

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Herceptin y durante 7 meses después de finalizar el tratamiento.

## 8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Herceptin sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Los pacientes que presenten síntomas relacionados con la administración deben ser avisados para que no conduzcan o manejen maquinaria hasta que los síntomas remitan.

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula y a las proteínas murinas hialuronidasa.

Embarazo y lactancia.

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

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

No hay experiencia de sobredosis en ensayos clínicos con humanos. En los ensayos clínicos no se han administrado dosis superiores a 10 mg/Kg de Herceptin solo. En un ensayo clínico en pacientes con cáncer gástrico metastásico, se ha estudiado una



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

dosis de mantenimiento de 10 mg/Kg cada tres semanas tras una dosis de carga de 8mg/Kg. Hasta este límite, las dosis fueron bien toleradas.

## 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

### USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

### ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Antes de administrar este producto leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

## 12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Agosto de 2020