



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

TRASTUZUMAB
HERCEPTIN 600 mg/5 mL SOLUCION INYECTABLE PARA USO SUBCUTANEO
P.B.1.381

2. VIA DE ADMINISTRACION

SUBCUTANEA

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. Los ensayos indican que los pacientes con cáncer de mama, cuyos tumores sobreexpresan HER2 tienen una supervivencia libre de enfermedad más corta si se compara con los pacientes cuyos tumores no sobreexpresan HER2. El dominio extracelular del receptor (ECD, p105) puede liberarse en el torrente sanguíneo y ser medido en muestras de suero.

Mecanismo de acción

Trastuzumab se une con una alta afinidad y especificidad al subdominio IV, una región yuxtamembrana del dominio extracelular de HER2. La unión del trastuzumab a HER2 inhibe la vía de señalización de HER2 independiente del ligando y previene la división proteolítica de su dominio extracelular, un mecanismo de activación de HER2. Como resultado trastuzumab ha demostrado, tanto en ensayos *in vitro* como en animales, que inhibe la proliferación de células humanas tumorales que sobreexpresan HER2. Además, trastuzumab es un potente mediador de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA). Se ha demostrado *in vitro*, que la CCDA mediada por trastuzumab se ejerce preferentemente sobre células que sobreexpresan HER2 si se compara con células cancerosas que no sobreexpresan HER2.

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. 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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

3.2. Farmacocinética

En el ensayo de fase III BO22227 la farmacocinética de trastuzumab en una dosis de 600 mg administrados tres veces en semana por vía subcutánea fue comparada con la vía intravenosa (8 mg/kg dosis de carga, 6 mg/kg dosis de mantenimiento cada tres semanas). Los resultados farmacocinéticos para la variable co-primaria, $C_{mín}$ pre-dosis ciclo 8, demostró no inferioridad de Herceptin subcutáneo comparado con la dosis de Herceptin intravenoso ajustado al peso corporal.

La media de la $C_{mín}$ durante la fase de tratamiento neoadyuvante, en el momento de la pre-dosis en el ciclo 8 fue mayor en el grupo de Herceptin subcutáneo (78,7 $\mu\text{g/mL}$) que en el grupo de Herceptin intravenoso (57,8 $\mu\text{g/mL}$) del ensayo. Durante la fase adyuvante del tratamiento, en el momento de la pre-dosis del Ciclo 13, los valores de la media de la $C_{mín}$ fueron 90,4 $\mu\text{g/mL}$ y 62,1 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. En base a los datos observados en el ensayo BO22227, el estado de equilibrio se alcanzó en el ciclo 8 con la formulación intravenosa. Con la formulación de Herceptin subcutáneo, las concentraciones estuvieron aproximadamente en el estado estacionario tras la dosis del ciclo 7 (pre-dosis ciclo 8) con un pequeño aumento de la concentración (<15%) hasta el ciclo 13. La media de la $C_{mín}$ en la pre-dosis subcutánea del ciclo 18 fue de 90,7 $\mu\text{g/mL}$ y es similar al ciclo 13, sugiriendo que no hay mayor incremento después del ciclo 13.

La mediana T_{max} siguientes a la administración subcutánea fue aproximadamente 3 días, con una variabilidad interindividual alta (rango 1 - 14 días). La media de la C_{max} fue según se esperaba más baja en el grupo de la formulación de Herceptin subcutáneo (149 $\mu\text{g/mL}$) que en el intravenoso (valor al final de la perfusión: 221 $\mu\text{g/mL}$).

La media de los AUC₀₋₂₁ días siguiente a la dosis del ciclo 7 fue aproximadamente un 10% mayor con la formulación de Herceptin subcutáneo comparado con la formulación de Herceptin intravenosa, con valores medios de AUC de 2.268 $\mu\text{g/mL/día}$ y 2.056 $\mu\text{g/mL/día}$, respectivamente. La AUC₀₋₂₁ días siguiente a la dosis del ciclo 12 fue aproximadamente 20% superior con la formulación de Herceptin subcutáneo que con la dosis de Herceptin intravenoso con unos valores medios de AUC de 2.610 $\mu\text{g/mL/día}$ y 2.179 $\mu\text{g/mL/día}$, respectivamente. Debido al impacto significativo del peso corporal en el aclaramiento de trastuzumab y el uso de una dosis fija para la administración subcutánea la diferencia de exposición entre la administración subcutánea e intravenosa dependió del peso corporal: en pacientes con un peso corporal <51 kg, la media del AUC de trastuzumab en el estado de equilibrio fue sobre un 80% mayor después del tratamiento subcutáneo que después del intravenoso mientras que en el grupo de mayor peso corporal (>90 kg) el AUC fue 20% más baja después del tratamiento subcutáneo que después del intravenoso.

Un modelo farmacocinético poblacional con eliminación lineal paralela y no lineal desde el compartimento central se realizó utilizando datos farmacocinéticos agrupados de Herceptin SC y Herceptin IV del estudio fase III BO22227 para describir las concentraciones farmacocinéticas observadas tras la administración de Herceptin IV y Herceptin SC en pacientes con CMP. Se estimó que la biodisponibilidad de trastuzumab administrado como formulación subcutánea era de 77,1%, y se estimó que la constante de la tasa de absorción de primer orden era 0,4 día⁻¹.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

El aclaramiento lineal fue 0,111 L/día y el volumen del compartimento central (V_c) fue 2,91 L. Los valores del parámetro de Michaelis-Menten fueron 11,9 mg/día y 33,9 $\mu\text{g/mL}$ para V_{max} y K_m , respectivamente. El peso corporal y la alanina aminotransferasa sérica (SGPT/ALT) mostraron una influencia estadísticamente significativa en la farmacocinética, sin embargo, las simulaciones demostraron que no son necesarios ajustes de dosis en pacientes con CMP. Los valores de los parámetros de exposición PK de la población predictora (mediana con percentiles 5^o-95^o) para regímenes posológicos de Herceptin SC en pacientes con CMP se muestran a continuación:

Tipo de tumor primario y Régimen	Ciclo	N	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-21 \text{ días}}$ ($\mu\text{g.día/mL}$)
CMP 600 mg Herceptin SC q3w	Ciclo 1	297	28,2 (14,8 – 40,9)	79,3 (56,1 – 109)	1065 (718 – 1504)
	Ciclo 7 (estado estacionario)	297	75,0 (35,1 – 123)	149 (86,1 – 214)	2337 (1258 – 3478)

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

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. Trastuzumab 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 trastuzumab o para determinar sus efectos sobre la fertilidad en machos.

4. INDICACIONES

Tratamiento de cáncer de mama metastásico, (CMM) HER2 positivo

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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

En combinación con **docetaxel** para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.

En combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con CMM y receptor hormonal positivo, que no hayan sido previamente tratadas con trastuzumab.

Tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama precoz (CMP) en HER2 positivo:

En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguido de trastuzumab como adyuvante en el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzada (incluyendo el cáncer inflamatorio) o tumores > 2 cm de diámetro.

Tras la cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si procede). Después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en politerapia con paclitaxel o docetaxel.

En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

La dosis recomendada de la formulación subcutánea de trastuzumab es 600 mg independientemente del peso corporal. No se requiere dosis de carga. Esta dosis debe ser administrada subcutáneamente durante 2 - 5 minutos cada tres semanas.

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 (≤ 18 años)

No está indicado en la población pediátrica.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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

Dosis omitidas

Si al paciente no se le administra alguna dosis de la formulación de Herceptin subcutáneo, se recomienda administrar la siguiente dosis de 600 mg (es decir, la dosis omitida) lo antes posible. El intervalo entre las administraciones posteriores de la formulación de Herceptin subcutáneo no debe ser inferior a tres semanas.

Forma de administración

La dosis de 600 mg debe administrarse solamente en inyección subcutánea durante 2 - 5 minutos cada tres semanas. Se debe alternar el lugar de la inyección entre el muslo izquierdo y derecho. Las nuevas inyecciones deben administrarse al menos a 2,5 cm del lugar anterior y nunca en zonas donde la piel esta roja, tenga hematomas, sea sensible o este dura. Durante el tratamiento con la formulación de Herceptin subcutáneo, los otros medicamentos de administración subcutánea se inyectarán preferentemente en sitios diferentes. Se debe observar a los pacientes durante seis horas después de la primera inyección y durante dos horas después de las siguientes inyecciones para los signos o síntomas de las reacciones relacionadas con la administración.

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 administración, hematotoxicidad (en particular neutropenia), infecciones y acontecimientos adversos pulmonares.

El perfil de seguridad de la formulación de Herceptin subcutáneo (evaluado en 298 y 297 pacientes tratados con las formulaciones intravenosa y subcutánea respectivamente) en el ensayo clínico en CMP fue en general similar al perfil de seguridad conocido para la formulación intravenosa.

Los acontecimientos adversos graves (definidos según los criterios de terminología común para los Efectos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTCAE grado \geq 3) versión 3.0) se distribuyeron igualmente entre ambas formulaciones de





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Herceptin (52,3% frente 53,5% en la formulación intravenosa frente la formulación subcutánea respectivamente).

Algunos acontecimientos/reacciones adversas se notificaron con una frecuencia más elevada en la formulación subcutánea:

Acontecimientos adversos graves (la mayoría de las cuales fueron identificadas por la hospitalización de los pacientes o prolongación de la hospitalización ya existente): 14,1% para la formulación intravenosa frente a 21,5% para la formulación subcutánea respectivamente.

La diferencia en la tasa de acontecimientos adversos graves entre las formulaciones fue principalmente debida a las infecciones con o sin neutropenia (4,4% frente 8,1%) y trastornos cardíacos (0,7% frente 1,7%).

Infecciones de heridas postoperatorias (intensas y/o graves): 1,7% frente 3,0% para la formulación intravenosa frente la formulación subcutánea, respectivamente.

Reacciones relacionadas con la administración: 37,2% frente 47,8% en la formulación intravenosa frente a la formulación subcutánea, respectivamente durante la fase de tratamiento; hipertensión: 4,7% frente 9,8% en la formulación intravenosa frente la formulación subcutánea respectivamente.

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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: Hipersensibilidad.

Frecuencia no conocida: Reacción anafiláctica, shock anafiláctico.

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, hipertensión, ataxia.

Frecuencia no conocida: Edema cerebral.

Trastornos oculares

Muy frecuentes: Conjuntivitis, aumento del lagrimeo.

Frecuentes: Sequedad ocular.

Frecuencia no conocida: Papiloedema, 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 agudo, broncoespasmo, hipoxia, descenso en la saturación de oxígeno, edema laríngeo, ortopnea, edema pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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.

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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

"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".

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- α hidroxil-paclitaxel, OH-P, y doxorubicinol, DOL) no se alteraban por la presencia de trastuzumab (dosis de inicio de 8 mg/kg o 4 mg/kg IV seguidos de 6 mg/kg cada 3 semanas o 2 mg/kg IV cada semana, respectivamente). Sin embargo, trastuzumab podría aumentar la exposición total de un metabolito de la doxorubicina, (7- deoxi-13 dihidro-doxorubicinona, D7D). La bioactividad de D7D y el impacto clínico del aumento de este metabolito no estaba claro.

Los datos del ensayo JP16003, ensayo con un grupo único de Herceptin (dosis de inicio de 4 mg/kg IV y 2 mg/kg IV cada semana) y docetaxel (60 mg/m² IV) en mujeres japonesas con CMM HER2- positivo, sugirieron que la administración concomitante de Herceptin no afectaba a la farmacocinética de la dosis única de docetaxel. El estudio JP19959 era un subestudio del BO18255 (ToGA) realizado en mujeres y hombres japoneses con cáncer gástrico avanzado para estudiar la farmacocinética de capecitabina y cisplatino cuando se administran con o sin Herceptin. Los resultados de este pequeño subestudio sugirieron que la exposición a los metabolitos bioactivos de capecitabina (por ej., 5-FU) no estaba afectada por la administración concomitante de cisplatino, ni por la administración concomitante de cisplatino más Herceptin. Sin embargo, la capecitabina por sí misma mostró concentraciones más altas y una semivida mayor cuando se combinaba con Herceptin. Los datos también sugirieron que la farmacocinética de cisplatino no estaba afectada por el uso concomitante de capecitabina ni por el uso concomitante de capecitabina más Herceptin.

Los datos farmacocinéticos del ensayo H4613g/GO01305 en pacientes con cáncer HER2-positivo metastásico o localmente avanzado inoperable sugirieron que trastuzumab no tuvo impacto en la farmacocinética de carboplatino.

Efecto de los fármacos antineoplásicos en la farmacocinética de trastuzumab

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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.

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

caso de que se empleen antraciclinas, se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes que tras el cribado basal presenten acontecimientos cardiovasculares, deberían ser sometidos a una evaluación cardiológica más exhaustiva. La función cardíaca debe ser monitorizada en todos los pacientes durante el tratamiento (p.ej. cada 12 semanas). La monitorización puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca asintomática se pueden beneficiar al realizarles una monitorización más frecuente (p.ej. cada 6 - 8 semanas). Si los pacientes tienen una disminución continuada de la función ventricular izquierda, pero permanece asintomática, el especialista debe valorar la interrupción del tratamiento en caso que no se observe beneficio clínico con la terapia con Herceptin.

No se ha estudiado de forma prospectiva la seguridad tras continuar o reanudar el tratamiento con Herceptin en pacientes que presenten disfunción cardíaca. Si el porcentaje de FEVI desciende ≥ 10 puntos respecto al valor inicial y 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 pivotaes 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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

tratamiento con medicamentos, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, hipertensión mal controlada (hipertensión controlada con el medicamento estándar de elección) y con derrame pericárdico con compromiso hemodinámico fueron excluidos de los ensayos pivotaes 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 (formulación intravenosa) tras la quimioterapia con antraciclinas en comparación con la administración de un régimen sin antraciclinas de docetaxel y carboplatino. Este aumento en la incidencia de acontecimientos cardíacos fue más marcado cuando Herceptin (formulación intravenosa) se administró simultáneamente con taxanos, que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los acontecimientos cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses. En uno de los 3 ensayos pivotaes realizados, con una mediana de seguimiento disponible de 5,5 años (BCIRG006), se observó un aumento continuo de la tasa acumulada de acontecimientos cardíacos sintomáticos o FEVI, en los pacientes a los que se les administró Herceptin simultáneamente con un taxano, después del tratamiento con antraciclinas; el aumento fue de hasta 2,37% en comparación con, aproximadamente, el 1% en los dos grupos de comparación (antraciclinas y ciclofosfamida seguido de taxanos y taxanos, carboplatino y Herceptin).

Los factores de riesgo para los acontecimientos 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/m²

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/m² o epirubicina 360 mg/m².

Si los pacientes han sido tratados simultáneamente con un ciclo completo de dosis bajas de antraciclinas y Herceptin en el tratamiento de neoadyuvancia, después de la cirugía no se les debe administrar quimioterapia citotóxica. En otras situaciones, la decisión de si es necesaria quimioterapia adicional citotóxica se determina en base a factores individuales.

En el ensayo pivotal MO16432, Herceptin fue administrado simultáneamente con quimioterapia neoadyuvante que contenía tres ciclos de doxorubicina (dosis acumulativa de 180 mg/m²).





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

La incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue 1,7% en el brazo de Herceptin. En el ensayo pivotal BO22227, Herceptin fue administrado simultáneamente con quimioterapia neoadyuvante que contenía cuatro ciclos de epirubicina (dosis acumulativa de 300 mg/m²); en una mediana de seguimiento de más de 70 meses, la incidencia de insuficiencia cardíaca/insuficiencia cardíaca congestiva fue de 0,3% en el brazo de Herceptin intravenoso y 0,7% en el brazo de Herceptin subcutáneo.

En pacientes con un peso corporal bajo (< 59kg, el cuartil de peso corporal más bajo) la dosis fija utilizada en el brazo de Herceptin subcutáneo no se asoció con un aumento del riesgo de acontecimientos cardíacos o con un descenso significativo de la FEVI. La experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años de edad es limitada.

Con la formulación de Herceptin subcutáneo se sabe que ocurren reacciones relacionadas con la administración (RRAs). Se podría usar medicación previa para reducir el riesgo de la aparición de RRAs.

Aunque en un ensayo clínico con la formulación de Herceptin subcutáneo no se notificaron RRAs graves, en las que se incluyen disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno y dificultad respiratoria, se debe prestar atención ya que estas reacciones adversas se han asociado con la formulación intravenosa. Los pacientes deben ser observados para las RRAs durante seis horas después de la primera inyección y durante dos horas después de las siguientes inyecciones. Estos pueden ser tratados con un analgésico/antipirético como meperidina o paracetamol, o un antihistamínico como difenhidramina. Las reacciones graves a Herceptin intravenoso se trataron satisfactoriamente con terapia de apoyo tal como oxígeno, betaagonistas y corticoides. En raras ocasiones, estas reacciones se asociaron a una trayectoria clínica que culmina con la muerte del paciente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de una RAA fatal. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Herceptin.

Se recomienda precaución con la formulación de Herceptin subcutáneo ya que durante el periodo de post-comercialización se han notificado reacciones pulmonares graves con el uso de la formulación intravenosa. Estas reacciones han sido mortales en algunas ocasiones y pueden ocurrir como parte de una reacción relacionada con la perfusión o aparecer tardíamente.

Adicionalmente, se han reportado casos de enfermedad pulmonar intersticial incluyendo infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Los factores de riesgo asociados con la enfermedad pulmonar intersticial incluyen la terapia previa o concomitante con otras terapias antineoplásicas asociadas conocidas, tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de reacciones pulmonares. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Herceptin. Se debe prestar atención a las neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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.

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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula y a las proteínas murina 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

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

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Subcutánea.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

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

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

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES

Alergia a los componentes de la fórmula.

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

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Agosto de 2020

