

Herceptin[®]



Trastuzumab

440 mg – Polvo para concentrado para solución para perfusión

1. DESCRIPCIÓN

1.1 Grupo farmacológico/Terapéutico

Agente antineoplásico/ Anticuerpo monoclonal

1.2 Forma farmacéutica

Polvo para concentrado para solución para perfusión

1.3 Vía de administración

Intravenosa (I.V.)

1.4 Composición cualitativa y cuantitativa

Principio activo:

Trastuzumab (producido mediante ingeniería genética usando células CHO [ovario de hámster chino]).

Un vial de Herceptin para inyecciones múltiples contiene: Liofilizado blanco para concentrado para perfusión de 440 mg de Trastuzumab.

El concentrado reconstituido de Herceptin contiene 21 mg de Trastuzumab por mL.

Un vial de solvente (agua bacteriostática para preparaciones inyectables) contiene: Agua para preparaciones inyectables, alcohol bencílico al 1.1% como preservante.

Contiene alcohol bencílico por lo que no debe usarse en lactantes ni en niños prematuros.

Para consultar la lista completa de excipientes véase la sección 4.1.

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 Indicaciones terapéuticas

Cáncer de mama

Antes de iniciar el tratamiento con Herceptin, se debe demostrar una sobreexpresión de HER2 en el tejido del tumor de la paciente mediante inmunohistoquímica con un puntaje de 3+ o mediante biología molecular [determinación de amplificación del gen HER2 mediante Hibridación in situ por Fluorescencia (FISH) o hibridación in-situ cromogénica (CISH)].

Cáncer de mama metastásico

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

- En monoterapia en las pacientes que han recibido previamente uno o más quimioterapias contra su enfermedad metastásica.
- En asociación con paclitaxel o docetaxel en pacientes que aún no han recibido quimioterapia contra su enfermedad metastásica.
- En asociación con un inhibidor de aromatasas para el tratamiento de pacientes post-menopáusicas que presentan cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos y que aún no han recibido quimioterapia contra su enfermedad metastásica.

No se dispone de información en lo que concierne a las pacientes con cáncer de mama que hayan recibido en estadio temprano Herceptin como tratamiento adyuvante.

Cáncer de mama en estadio temprano

Herceptin está indicado en el tratamiento de cáncer de mama HER2-positivo en estadio temprano:

- Después de una intervención quirúrgica, quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y (de ser apropiado) radioterapia;
- Después de una quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida en asociación con paclitaxel y docetaxel;
- En asociación con una quimioterapia adyuvante compuesta de docetaxel y carboplatino.
- En asociación con quimioterapia neoadyuvante, seguida de tratamiento adyuvante con Herceptin, en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (incluyendo inflamatorio) o tumores que miden más de 2 cm de diámetro.

Tratamiento de cáncer gástrico metastásico o de la unión esofago-gástrica

Herceptin está indicado en el tratamiento de adenocarcinoma metastásico HER2 positivo del estómago o de la unión esofago-gástrica en asociación con capecitabina o 5-fluorouracilo intravenoso y cisplatino, en los pacientes que no han recibido quimioterapia contra su enfermedad metastásica. Herceptin debe utilizarse únicamente con los pacientes que padecen cáncer gástrico metastásico, cuyos tumores presentan una sobreexpresión de HER2 definido por IHC2+ y confirmado por resultado FISH+ o por una hibridación in situ con plata positivo (SISH) o definido por IHC3+ y determinado por una prueba validada.

2.2 Posología y forma de administración

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

Se debe realizar una prueba de HER2 validada antes del inicio del tratamiento. (véase la sección 3).

Para evitar errores de medicación, es importante verificar las etiquetas de los viales para asegurarse, al preparar y administrar el medicamento, que sea Herceptin (Trastuzumab) y no Kadcyra (trastuzumab emtansina).

Para asegurar la trazabilidad de los medicamentos derivados de la biotecnología, se recomienda documentar el nombre comercial y el número de lote durante cada tratamiento.

Cáncer de mama metastásico – Régimen de tratamiento semanal

Herceptin debe administrarse mediante perfusión intravenosa. No administrar como un bolo intravenoso.

Las dosis iniciales y las dosis posteriores indicadas a continuación se recomiendan tanto en monoterapia como en asociación con una quimioterapia.

MONOTERAPIA

Dosis inicial

La dosis inicial recomendada de Herceptin es de 4 mg/kg de peso corporal, administradas en perfusión intravenosa de 90 minutos.

Dosis posteriores

La dosis de mantenimiento semanal recomendada de Herceptin es de 2 mg/kg de peso corporal. Si la dosis inicial se tolera bien, la dosis de mantenimiento puede administrarse en perfusión durante 30 minutos.

Terapia de combinación con paclitaxel o docetaxel

La dosis de Herceptin en la terapia de combinación corresponde a la dosis del medicamento cuando se utiliza en monoterapia. Paclitaxel o docetaxel se administran al día siguiente de la primera dosis de Herceptin. Después, se puede administrar cada tres semanas, inmediatamente después de las dosis siguientes de Herceptin, si la administración previa de Herceptin se tolera bien. En cuanto a la dosis de paclitaxel o docetaxel, consultar la información profesional correspondiente.

Terapia de combinación con un inhibidor de aromatasas

La dosis de Herceptin en la terapia de combinación corresponde a la dosis del medicamento cuando se utiliza en monoterapia. En el curso del estudio de homologación, Herceptin y anastrozol se han administrado el primer día. No se ha establecido restricción alguna concerniente a los tiempos de administración relativos a estos dos productos terapéuticos en su administración concomitante. Referirse a la información profesional correspondiente en lo que concierne a la dosis de anastrozol. En los pacientes que reciben tamoxifeno, el tratamiento con este último debe interrumpirse por lo menos un día antes de iniciar la terapia de combinación.

Cáncer de mama metastásico – régimen de tratamiento cada tres semanasMonoterapia y terapia asociada

Como alternativa de administración semanal, se recomienda el siguiente régimen de dosificación de tres semanas como monoterapia así como en combinación con paclitaxel, docetaxel o un inhibidor de aromatasas.

La dosis inicial de Herceptin es de 8 mg/kg de peso corporal, seguido de 6 mg/kg de peso corporal tres semanas después. Las dosis siguientes de Herceptin de 6 mg/kg de peso corporal se repiten a intervalos de 3 semanas. La administración se efectúa mediante perfusión con una duración aproximada de 90 minutos.

Si la dosis inicial se tolera bien, la dosis de mantenimiento puede administrarse en perfusión de 30 minutos.

Cáncer de mama en estadio temprano

En cuanto a los regímenes de tratamiento siguientes, Herceptin se administra hasta la reaparición o durante un periodo total de 52 semanas.

Administración semanal

En cuanto a una administración semanal, la dosis inicial es de 4 mg/kg de peso corporal, seguido de 2 mg/kg de peso corporal cada semana.

Administración cada tres semanas

En cuanto a una administración cada tres semanas, la dosis inicial recomendada de Herceptin es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada de Herceptin es de 6 mg/kg de peso corporal administrado cada tres semanas, a partir de las tres semanas después de la dosis inicial.

En vista que Herceptin puede continuarse sólo después de una combinación con quimioterapia, se administra 6 mg/kg de peso corporal cada tres semanas.

La manera en que Herceptin ha sido evaluado en los estudios clínicos en combinación con una quimioterapia figura en la sección 3 en los estudios clínicos de cáncer de mama en estadio temprano

Cáncer avanzado de estómago o de la unión esófago-gástrica – régimen de tratamiento cada tres semanas

La dosis inicial de 8 mg/kg de peso corporal, seguida por una dosis de 6 mg/kg de peso corporal tres semanas después. Las dosis siguientes de 6 mg de Herceptin por kg de peso corporal se administran cada tres semanas. La administración se efectúa mediante perfusión intravenosa de 90 minutos en promedio. Si la dosis inicial se tolera bien, la dosis de mantenimiento puede administrarse en perfusión de 30 minutos.

Duración de la administración

Los pacientes afectados por cáncer de mama metastásico o cáncer avanzado de estómago o de la unión esófago-gástrica deben haber sido tratados con Herceptin hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable. Los pacientes que padecen cáncer de mama en estadio temprano deben tratarse un año o hasta la recurrencia de la enfermedad o hasta padecer una toxicidad inaceptable, según

el primer criterio de intervención. En cuanto al cáncer de mama en estadio temprano, no se recomienda un tratamiento superior a un año (véase la sección 3.1).

Ajustes de la posología debido a efectos adversos

Si el paciente desarrolla una reacción relacionada con la perfusión, es conveniente reducir la velocidad de perfusión de Herceptin intravenoso o interrumpir la perfusión y vigilar al paciente hasta la desaparición de todos los síntomas observados (véase la sección 2.4).

No se ha efectuado ninguna reducción de la dosis de Herceptin en el marco de los ensayos clínicos. El tratamiento con Herceptin puede proseguirse durante los episodios de aplasia medular reversible inducida por la quimioterapia, aunque los pacientes deben estar bajo estricta vigilancia durante este periodo pues pueden presentarse eventuales complicaciones debido a la neutropenia. Conviene cumplir con las disposiciones vigentes en materia de reducción de dosis y de prolongación de intervalos de dosificación de la quimioterapia.

Si la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) baja 10 puntos porcentuales o más en relación con el valor inicial o desciende por debajo de 50%, el tratamiento debe detenerse provisionalmente y se debe volver a determinar la FEVI en unas 3 semanas en promedio. Si la FEVI no mejora en el curso del intervalo, si sigue bajando o si se desarrolla una insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) sintomática, se debe prevenir seriamente detener el tratamiento con Herceptin, a menos que el beneficio individual esperado sea superior a los riesgos que corre el paciente. Estos pacientes deben ser derivados a un cardiólogo para evaluación y deben continuar con el seguimiento.

Instrucciones especiales de dosificación

Pacientes de edad avanzada

En base a los datos disponibles, la disponibilidad de Herceptin no depende de la edad (véase la sección 3.2).

En estudios clínicos, no se realizaron reducciones de dosis de Herceptin en pacientes 65 años o mayores.

Niños y adolescentes

El uso y la seguridad de Herceptin en niños y adolescentes menores de 18 años aún no han sido evaluados.

Dosis omitida

Si el paciente ha olvidado una dosis de Herceptin en un plazo de una semana como máximo, la dosis de mantenimiento habitual de Herceptin (régimen semanal: 2 mg/kg de peso corporal; régimen de cada tres semanas: 6 mg/kg de peso corporal) debe administrarse en cuanto sea posible (no esperar hasta el siguiente ciclo planificado). Las dosis de mantenimiento de Herceptin siguientes deben ser administradas según el régimen semanal o régimen de cada tres semanas respectivamente 7 o 21 días después.

Si el paciente omite una dosis de Herceptin por un plazo de más de una semana, debe administrarse una nueva dosis inicial de Herceptin durante aproximadamente 90 minutos en cuanto sea posible (régimen semanal: 4 mg/kg de peso corporal; régimen de cada tres semanas: 8 mg/kg de peso corporal). Las dosis de mantenimiento de Herceptin siguientes (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen de cada 3 semanas: 6 mg/kg) deben administrarse entonces según el régimen semanal o el régimen de cada tres semanas, respectivamente 7 o 21 días después.

2.3 Contraindicaciones

Herceptin está contraindicado en los pacientes que presentan hipersensibilidad a Trastuzumab, a las proteínas celulares del hámster (CHO) o a uno de los excipientes del medicamento o del solvente.

Herceptin no debe administrarse simultáneamente con antraciclinas en cáncer de mama metastásico y de tratamiento adyuvante. En caso de tratamiento neoadyuvante, el uso concomitante de Herceptin y de antraciclinas debe ser cuidadoso y debe ejecutarse únicamente en pacientes que no recibieron quimioterapia.

Herceptin está igualmente contraindicado en los pacientes que sufren de disnea en reposo debido a su dolencia maligna evolucionada o comorbilidades.

2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se recomienda consignar claramente el nombre comercial de Herceptin y el número de lote en el expediente del paciente. La sustitución por otro medicamento biológico requiere la autorización del médico prescriptor. Los datos que figuran en la presente información profesional sólo se aplican a Herceptin.

Herceptin para inyecciones múltiples (alcohol bencílico)

El solvente de Herceptin 440 mg (agua bacteriostática para preparaciones inyectables) contiene 220 mg de alcohol bencílico/20 mL como conservante. El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas. El alcohol bencílico está asociado con un riesgo de efectos secundarios graves que incluyen problemas respiratorios (llamado "síndrome de asfixia") en niños pequeños. No use este producto en recién nacidos o niños pequeños. Si Herceptin se va a administrar a pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, el polvo de Herceptin solo debe reconstituirse con agua para preparaciones inyectables y solo debe extraerse una dosis de Herceptin por vial. Cualquier residuo no utilizado debe desecharse.

El agua estéril para preparaciones inyectables utilizada para reconstituir el vial de Herceptin 150 mg de trastuzumab para inyección única no contiene alcohol bencílico.

Reacciones relacionadas a la perfusión

Las reacciones relacionadas con la perfusión, en parte severas (síntomas típicos, como, por ejemplo: disnea, hipotensión, náuseas, fiebre, broncoespasmo, taquicardia, desaturación de oxígeno, urticaria o exantema) se han observado en algunos pacientes durante el tratamiento con Herceptin. Estos efectos secundarios se pueden producir en el marco de una reacción relacionada con la perfusión o como una reacción retardada. Se puede administrar una pre-medicación para disminuir el riesgo de aparición de las reacciones relacionadas con la perfusión.

Se debe vigilar a los pacientes ante la aparición de reacciones relacionadas con la perfusión. La interrupción de la perfusión puede ayudar a controlar esos síntomas. La perfusión puede reiniciarse cuando los síntomas desaparecen. Estos síntomas pueden tratarse con un analgésico/antipirético como petidina o paracetamol, o un antihistamínico como difenhidramina. Las reacciones severas se han tratado efectivamente mediante medidas sintomáticas tales como la administración de oxígeno, beta-miméticos y corticosteroides. En algunos casos, la evolución clínica de esas reacciones puede tener resultados fatales. Los pacientes que padecen disnea en reposo como resultado de la evolución de su enfermedad maligna avanzada o de comorbilidades pueden estar en mayor riesgo de reacciones letales durante la perfusión. Estos pacientes no deben ser tratados con Herceptin (véase la sección 2.3).

A veces es difícil distinguir clínicamente entre reacciones relacionadas con la perfusión y reacciones por hipersensibilidad.

CARDIOTOXICIDAD

Observaciones generales

Los pacientes tratados con Herceptin corren el riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva Clases II-IV de NYHA o problemas funcionales cardiacos asintomáticos. Tales casos han sido observados tanto con monoterapia con Herceptin como en asociación con taxanos después de antraciclina (doxorubicina, epirubicina). La insuficiencia cardiaca puede ser de intensidad moderada a severa y tener un desenlace fatal (véase la sección 2.8). Además, se recomienda tomar precauciones cuando se trata pacientes con alto riesgo cardiaco (por ejemplo: hipertensión, coronariopatía contemplada, insuficiencia cardiaca congestiva, disfunción diastólica, edad avanzada).

Herceptin no debe ser administrado al mismo tiempo que las antraciclinas en caso de cáncer de mama metastásico y de tratamiento adyuvante. En caso de tratamiento neoadyuvante, la administración concomitante de Herceptin y de antraciclinas debe ser prudente y debe realizarse únicamente con pacientes que no han recibido quimioterapia (véase la sección 2.3). La dosis acumulada máxima de

antraciclinas de dosis baja no debe exceder 180 mg/m² (doxorubicina) o 360 mg/m² (epirubicina). Si los pacientes recibieron una baja dosis de antraciclina neoadyuvante asociada con Herceptin, ninguna quimioterapia citotóxica adicional se debe administrar después de la cirugía. La experiencia clínica del tratamiento neoadyuvante-adyuvante es limitada en pacientes mayores de 65 años.

Cualquiera que sea el esquema utilizado, la mayor parte de efectos adversos cardiacos sintomáticos aparecen en los 18 primeros meses. La incidencia acumulada no ha aumentado después de tres años. La mayoría de las disfunciones ventriculares izquierdas mejoran después de detener el tratamiento con Herceptin y/o el inicio del tratamiento farmacológico para el corazón.

Las simulaciones de modelos farmacocinéticos poblacionales sugieren que Trastuzumab puede aún estar presente en la circulación sanguínea hasta 7 meses después de detener el tratamiento con Herceptin administrado por vía intravenosa o subcutánea (véase la sección 3.2). Los pacientes que reciben antraciclinas después del final del tratamiento con Herceptin están verdaderamente expuestos también a un riesgo de acumular cardiotoxicidad.

Un tratamiento con antraciclinas debe en lo posible evitarse hasta 7 meses después de detener Herceptin.

Antes del tratamiento con Herceptin, en particular después de un tratamiento previo con antraciclinas, conviene efectuar una evaluación cardiaca que incluya anamnesis, examen físico, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y/o angiografía isotópica (MUGA). La vigilancia para el despistaje precoz de los pacientes que desarrollan problemas en la función cardiaca debe ser efectuada mediante un examen cardiaco, tanto antes del tratamiento, cada tres meses durante el tratamiento, además de cada 6 meses después de detener al tratamiento y hasta 24 meses después de la última administración de Herceptin. En los pacientes que han recibido quimioterapia en base a antraciclinas, se recomienda una vigilancia suplementaria y se debe efectuar controles cada año hasta cinco años después de la última dosis de Herceptin o antes si se observa una disminución constante de la FEVI.

Si la FEVI disminuye 10 puntos porcentuales o más comparado con el valor inicial o disminuye en menos de 50%, la administración de Herceptin debe suspenderse temporalmente y se debe ejecutar una nueva determinación de FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si en este intervalo, la FEVI no mejora y si sigue cayendo o si se desarrolla una insuficiencia cardiaca clínicamente significativa, debe considerarse de suma urgencia la suspensión de Herceptin a menos que el beneficio sobrepase los riesgos a potenciales para el paciente. Los pacientes que desarrollan problemas asintomáticos de la función cardiaca deben ser controlados más a menudo (por ejemplo: cada 6 a 8 semanas). En los casos en los que los pacientes presentan una degradación continuada de la función ventricular izquierda que se mantiene asintomática, el médico debe prever detener el tratamiento a menos que el beneficio individual esperado sea superior a los riesgos que corre el paciente. Estos pacientes deben ser derivados a un cardiólogo para evaluación y deben continuar con el seguimiento.

La seguridad de continuar o reanudar el tratamiento con Herceptin no se ha estudiado de forma prospectiva en pacientes que desarrollaron un trastorno en la función cardiaca. En caso de ocurrencia de una falla cardiaca sintomática durante el tratamiento con Herceptin, debe tratarse con medicamentos estándares para fallas cardiacas. En los estudios pivotaes, el estado de la mayor parte de los pacientes que han desarrollado insuficiencia cardiaca o problemas asintomáticos de la función cardiaca han mejorado con el tratamiento de inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, de antagonistas de receptores de angiotensina o de beta-bloqueadores.

Tratamiento adyuvante o neoadyuvante

Los pacientes que presentan antecedentes de infartos al miocardio o de angina necesitan un tratamiento medicamentoso, así como los pacientes que presentan antecedentes o que padecen de una insuficiencia cardiaca congestiva (Clases II-IV de NYHA), otras cardiomiopatías, arritmias cardiacas, que necesitan tratamiento medicamentoso, valvulopatía clínicamente significativa, hipertensión controlada de manera insuficiente (con excepción de hipertensión controlada por medicamentos estándares) y una efusión pericárdica que tenga repercusiones hemodinámicas han sido excluidos de los estudios sobre el tratamiento adyuvante de cáncer de mama con Herceptin.

En los pacientes con cáncer de mama en estadio temprano, la incidencia de eventos cardíacos sintomáticos y asintomáticos han sido más elevada pues Herceptin ha sido administrado después de una quimioterapia que contiene una antraciclina que después de un tratamiento sin antraciclina tal como docetaxel y carboplatino. Esta incidencia es más elevada con la administración concomitante de Herceptin y de taxanos que después de la administración concomitante después de taxanos. Cualquiera que sea el régimen de tratamiento utilizado, la mayor parte de los eventos cardíacos sintomáticos aparecen durante los 18 primeros meses.

Los factores de riesgo de los efectos cardíacos adversos ha sido la edad avanzada (>50 años), un valor inicial bajo y disminución de FEVI (<55%), una FEVI baja antes de iniciar el tratamiento con paclitaxel o después del mismo, tratamiento con Herceptin y uso previo o concomitante de medicamentos antihipertensivos. Los pacientes que recibieron Herceptin después de suspender la quimioterapia adyuvante, el riesgo de una función cardíaca deteriorada fue más alto con la antraciclina administrada antes del inicio de la dosis acumulada de Herceptin y un índice de masa corporal (IMC >25 kg/m²) muy elevado.

Reacciones pulmonares

Después de la comercialización del medicamento, se han señalado efectos adversos severos al nivel pulmonar durante el tratamiento con Herceptin (véase la sección 2.8). Estos casos han tenido ocasionalmente un desenlace fatal y pueden observarse luego de una reacción o relacionados con la perfusión en el contexto de una reacción retrasada. Es más, las siguientes manifestaciones han sido señaladas igualmente: neumopatía intersticial, incluyendo infiltrados pulmonares, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, neumonía, neumopatía, efusión pleural, problemas respiratorios, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria.

Los factores del riesgo asociados con la neumopatía intersticial comprenden otros tratamientos anticancerígenos anteriores o simultáneos, respecto de los cuales se conoce una relación con las neumopatías intersticiales, por ejemplo: los taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo debido a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o comorbilidades pueden estar en riesgo avanzado de sufrir eventos pulmonares. Por lo tanto, estos pacientes no deben tratarse con Herceptin.

2.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ningún estudio de interacción específica fue llevado a cabo en humanos con Herceptin. No se ha observado ninguna interacción clínicamente significativa entre Herceptin y los medicamentos concomitantes administrados en las pruebas clínicas.

Interacciones farmacocinéticas

Datos in-vivo

En el curso de los estudios en los cuales se ha administrado Herceptin en dosis terapéuticas en asociación con docetaxel, carboplatino o anastrozol, ni la farmacocinética de los medicamentos ni de Trastuzumab han presentado modificaciones.

Las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina [así como las de los metabolitos principales 6 α -hidroxipaclitaxel (POH) y doxorubicinol (DOL)] se mantuvieron sin cambios en presencia de Trastuzumab. Sin embargo, Trastuzumab puede aumentar la exposición global a un metabolito de doxorubicina [7-deoxi-13-dihidro-doxorubicina (D7D)]. La actividad biológica de D7D y el impacto clínico de una elevación de este metabolito son desconocidos. En presencia de paclitaxel y doxorubicina no se ha observado ninguna modificación de las concentraciones de trastuzumab.

Los resultados de un estudio secundario de interacciones medicamentosas sobre la evaluación de la farmacocinética de capecitabina y cisplatino utilizadas con Trastuzumab o sin él sugieren la exposición a los metabolitos biológicamente activos de capecitabina (por ejemplo: 5-FU) no se ha modificado por la utilización concomitante de cisplatino o de cisplatino asociado con Trastuzumab. Sin embargo, cuando se combinó capecitabina con trastuzumab, se observaron concentraciones más elevadas y una vida promedio prolongada de capecitabina. Los datos sugieren igualmente que la farmacocinética de cisplatino

no ha sido afectada por la utilización concomitante de capecitabina o por el de capecitabina asociada con Trastuzumab.

2.6 Uso en poblaciones especiales

Embarazo

Las mujeres en edad fértil deben usar un anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Herceptin y durante 7 meses después de la suspensión del tratamiento (véase la sección 3.2).

Este medicamento tiene efectos farmacológicos nocivos sobre el embarazo y/o el feto o el recién nacido.

Herceptin no debe administrarse durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario, es decir, si el beneficio potencial para la madre predomina sobre el riesgo que corre el feto.

Después de la comercialización del medicamento, se ha señalado casos de alteraciones en el crecimiento renal fetal (por ejemplo: hipoplasia renal) y/o función renal fetal, asociado con oligohidramnios en las mujeres embarazadas que han sido tratadas con Herceptin. Algunos de ellos fueron acompañados de una hipoplasia pulmonar fetal de resultado fatal. En caso de presentarse un embarazo durante el tratamiento, las mujeres deben ser informadas de la posibilidad de afectar al feto. Si la mujer embarazada está bajo tratamiento con Herceptin o si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con Herceptin o en el curso de los 7 meses que siguen a la administración de la última dosis de Herceptin, se debe mantener en estricta vigilancia, a cargo de un equipo multidisciplinario.

Lactancia

En un estudio en el que los monos *Cynomolgus* recibieron desde el día 120 al día 150 de gestación, dosis de hasta 25 veces la dosis de mantenimiento semanal de 2 mg / kg de Herceptin intravenoso utilizado en humanos, se ha demostrado que trastuzumab pasa a la leche durante los períodos de posparto. La exposición *in utero* a trastuzumab y la presencia de trastuzumab en el suero de monos jóvenes lactantes no se asociaron con ningún efecto adverso sobre su crecimiento o desarrollo entre el nacimiento y la edad de 1 mes.

Se ignora si trastuzumab pasa en la leche materna en la especie humana. Dado que, en el hombre, las IgG séricas se liberan en la leche materna y que el potencial toxicológico en el lactante es desconocido, se debe evitar la lactancia durante el tratamiento con Herceptin.

Fertilidad

No se sabe si la administración de Herceptin a mujeres embarazadas puede afectar la capacidad de reproducción.

Se ha realizado estudios de reproducción en los monos *cynomolgus*, a los cuales se administró dosis de Herceptin hasta 25 veces superiores a la dosis de mantenimiento semanal de 2 mg/kg de peso corporal recomendada en los humanos. Se observó el paso placentario de Trastuzumab en estadio temprano (del día 20 al 50 de gestación) y en estadio tardío (del día 120 al 150 de gestación) de desarrollo fetal. Sin embargo, estos estudios no revelaron evidencias de toxicidad fetal ni de alteración de la fertilidad.

2.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Herceptin tiene una ligera influencia sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Pueden producirse mareos y somnolencia durante el tratamiento con Herceptin (véase la sección 2.8). Se debe advertir a los pacientes con síntomas relacionados con la perfusión (véase la sección 2.4) que se abstengan de conducir vehículos o utilizar máquinas hasta que los síntomas hayan desaparecido por completo.

2.8 Reacciones adversas

Los efectos adversos más severos y/o informados con más frecuencia durante el tratamiento con Herceptin son cardiotoxicidad, reacciones relacionadas con la perfusión, hemotoxicidad (sobre todo neutropenia), infecciones y eventos pulmonares adversos.

La cardiotoxicidad (insuficiencia cardíaca) clases II-IV de NYHA es un efecto adverso frecuente del tratamiento con Herceptin y puede eventualmente tener resultados fatales (véase la sección 2.4).

Se calcula que 49-54% (cáncer de mama metastásico, MBC) y 18-54% (cáncer de mama en estadio temprano, EBC) de los pacientes tratados con Herceptin sufrieron reacciones relacionadas con la perfusión de toda clase. La mayor parte de los efectos adversos relacionados con la perfusión son, no obstante, de intensidad de baja a moderada (según los criterios NCI-CTC) y aparecen sobre todo desde los primeros tratamientos, en especial durante las tres primeras perfusiones y su frecuencia disminuye con las perfusiones siguientes. Estas reacciones comprenden principalmente escalofríos, fiebre, erupciones, náuseas, urticaria, exantema, disnea, broncoespasmos, taquicardia e hipotensión (véase la sección 2.4).

Las reacciones anafilácticas severas, que imponen una intervención suplementaria inmediata son muy pocas y aparecen habitualmente durante la primera o segunda perfusión de Herceptin (véase la sección 2.4).

La leucopenia, la neutropenia febril, la anemia y la trombocitopenia ocurren con mucha frecuencia. Los efectos secundarios comunes incluyen neutropenia. La frecuencia de hipoprotrombinemia es desconocida.

Los efectos adversos pulmonares severos son pocos con el tratamiento con Herceptin, aunque ocasionalmente se ha informado de casos con un desenlace fatal. Estos efectos comprenden principalmente infiltrados pulmonares, síndrome respiratorio agudo, neumonía, neumopatía, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema agudo del pulmón e insuficiencia respiratoria (véase la sección 2.4).

Lista de efectos adversos

Las frecuencias indicadas tienen en cuenta la terminología de MedDRA: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), ocasionales ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$), raros ($\geq 1/10000$ y $< 1/1000$), muy raros ($< 1/10000$), frecuencia desconocida (no se puede calcular en base a la información disponible).

Los efectos adversos del medicamento y los eventos no deseados informados por la administración de Herceptin intravenoso solo o en asociación con una quimioterapia en el curso de los estudios clínicos pivotaes y después de la comercialización se presentan a continuación.

Las indicaciones de frecuencia se informan con las frecuencias máximas (en %) de los efectos adversos, observados en los estudios clínicos pivotaes.

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Infección (24%), nasofaringitis (17%)
Frecuentes	Cistitis, gripe, faringitis, infección cutánea, sinusitis, rinitis, infección de vías aéreas superiores, infección urinaria, septicemia neutropénica
Frecuencia desconocida	Meningitis, bronquitis
Tumores benignos, malignos y no precisados (incluyendo quistes y pólipos)	
Frecuencia desconocida	Neoplasia maligna progresiva, neoplasia progresiva
Problemas hematológicos y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Neutropenia (47%), anemia (28%), neutropenia febril (23%), trombocitopenia (16%), leucopenia (15%)
Frecuencia desconocida	Hipoprotrombinemia, leucemia, trombocitopenia inmune
Problemas del sistema inmunológico	
Frecuentes	Hipersensibilidad
Raros	Reacción anafiláctica, shock anafiláctico.
Problemas de metabolismo y nutrición	
Muy frecuentes	Anorexia (46%), pérdida de peso (23%), disminución del apetito (20%), aumento de peso (15%)

Frecuencia desconocida	Hiperpotasemia, síndrome de lisis tumoral
Problemas psiquiátricos	
Muy frecuentes	Insomnio (11%)
Frecuentes	Depresión, ansiedad
Frecuencia desconocida	Letargo, degeneración cerebelosa paraneoplásica
Problemas del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Parestesia (50%), cefaleas (25%), vértigos (21%), disgeusia (19%), hipoestesia (11%), [§] temblores
Frecuentes	Problemas con el gusto, aumento del tono muscular (hipertonía muscular), neuropatía periférica, obnubilación, somnolencia
Frecuencia desconocida	Letargo, coma, trastornos cerebrovasculares
Problemas oculares	
Muy frecuentes	Conjuntivitis (38%), aumento en el lagrimeo (21%)
Frecuentes	Sequedad ocular
Frecuencia desconocida	Edema papilar, hemorragia en la retina, madarosis
Problemas del oído y del laberinto	
Ocasionales	Sordera
Problemas cardiacos*	
Muy frecuentes	Reducción de la fracción de eyección (11%), [§] aleteo auricular, [§] latidos cardiacos irregulares
Frecuentes	[§] Taquicardia supraventricular, insuficiencia cardiaca (congestiva), cardiomiopatía, [§] palpitaciones
Ocasionales	Derrame pericárdico
Frecuencia desconocida	Ataque cardiogénico, ritmo de galope, taquicardia
Problemas vasculares	
Muy frecuentes	Bochornos (17%), linfedema (11%)
Frecuentes	[§] Hipotensión, [§] hipertensión, vasodilatación
Problemas respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Epistaxis (18%), rinorrea (18%), tos (16%), dolor orofaríngeo (15%), disnea (14%)
Frecuentes	Asma, enfermedad pulmonar, derrame pleural, neumonía
Ocasionales	Neumonía, [§] respiración jadeante
Frecuencia desconocida	Neuropatía intersticial incluyendo infiltrados pulmonares, fibrosis pulmonar, insuficiencia respiratoria, paro respiratorio, edema agudo de pulmón, dificultad respiratoria aguda, broncoespasmo, edema de laringe, ortopnea, disnea de esfuerzo, hipo, síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de dificultad respiratoria, desaturación de oxígeno, hipoxia, respiración de Cheyne-Stokes
Problemas gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas (78%), diarrea (50%), vómitos (50%), estomatitis (40%), estreñimiento (27%), dolores abdominales (20%), dispepsia (14%), [§] hinchazón de labios
Frecuentes	Sequedad bucal, hemorroides
Ocasionales	Pancreatitis
Frecuencia desconocida	Gastritis
Problemas hepatobiliares	
Frecuentes	Lesión hepatocelular, hepatitis, sensibilidad de hígado
Raros	Ictericia
Problemas cutáneos y del tejido subcutáneo	

Muy frecuentes	Alopecia (94%), eritrodisestesia palmar-plantar (26%), erupción (24%), eritema (23%), trastornos de las uñas (17%), toxicidad en uñas (11%), ^s edema facial
Frecuentes	Acné, dermatitis, sequedad de piel, hemorragia subcutánea, sudoración, erupción maculopapulosa, prurito, onicoclasia
Ocasionales	Urticaria
Frecuencia desconocida	Angioedema, onicorrexis, síndrome de Stevens-Johnson.
Problemas musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Mialgias (35%), artralgia (28%), ^s contracturas musculares
Frecuentes	Artritis, dorsalgias, dolores de huesos, calambres musculares, dolor de cuello, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético
Problemas renales y de las vías urinarias	
Frecuentes	Problemas renales
Frecuencia desconocida	Glomerulonefritis membranosa, glomerulopatía, insuficiencia renal, disuria
Problemas de órganos de reproducción y mamas	
Frecuentes	Inflamación de mamas / mastitis, dolor de mamas
Problemas generales y anomalías relacionados con el lugar de administración	
Muy frecuentes	Reacciones relacionadas con la perfusión (74%), fatiga (53%), astenia (51%), síntomas gripales (23%), inflamación de mucosas (23%), edema periférico (17%), escalofríos (15%), dolores (12%), fiebre (12%), dolores torácicos (11%)
Frecuentes	edema, malestar

^sSignifica que la incidencia indicada es la suma de las incidencias de varios términos. No se dispone de indicaciones de porcentajes de diferentes efectos adversos.

Efectos adversos después de la comercialización

Después de la comercialización, se ha observado muy pocos casos de trombocitopenia inmune severa, acompañadas de hemorragias y pueden aparecer algunas horas después de la perfusión.

Descripción de algunos efectos adversos

Inmunogenicidad

En un estudio neoadyuvante-adyuvante (BO22227), los anticuerpos anti-trastuzumab fueron detectados en 10.1% (30/296) de pacientes (anticuerpos debido al tratamiento y anticuerpos aparecidos con más frecuencia a causa del tratamiento) en el marco de seguimiento promedio de más de 70 meses. En dos pacientes de 30 tratados con Herceptin, los anticuerpos neutralizantes fueron detectados en muestras extraídas después del inicio del estudio. La pertinencia clínica de estos anticuerpos es desconocida. La farmacocinética, la eficacia [determinada por la respuesta patológica completa (pCR)] o la seguridad [determinada con la ayuda de la frecuencia de las reacciones relacionadas con la perfusión] de Trastuzumab; sin embargo, no parecen estar influenciadas desfavorablemente por estos anticuerpos dirigidos contra Trastuzumab.

**Observación cardiológica a largo plazo en cáncer de mama en estadio temprano*

Después de un año de tratamiento con Herceptin y un periodo de seguimiento promedio de 8 años, la frecuencia de la insuficiencia cardiaca crónica severa (Clases III y IV de NYHA) era de 0.8% y la tasa de disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática de 4.6% en el curso del estudio BO16348.

La reversibilidad de la insuficiencia cardiaca crónica severa (definida por la presencia de al menos dos valores sucesivos de la fracción de eyección ventricular izquierda $\geq 50\%$ después del evento) fue evidente en 71.4% de pacientes involucrados. La reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática pudo ser confirmada en 79.5% de pacientes afectados. En promedio, 17% de los eventos relacionados con una disfunción cardiaca aparecieron después del finalizar el tratamiento con Herceptin.

En el análisis común de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831 que tuvieron una duración promedio de 8.1 años, la frecuencia informada en el paciente de la disfunción cardíaca de nueva aparición determinada con la ayuda de la FEVI, se mantuvo sin cambios en el grupo AC → PH (doxorrubicina más ciclosfosfamida, seguido de paclitaxel más Trastuzumab) en relación con la evaluación efectuada después del seguimiento promedio de 2.0 años en el grupo AC → PH, se ha observado una disminución de la FEVI $\geq 10\%$ a menos de 50% se observó en el 18.5% de pacientes del grupo AC → PH. La disfunción ventricular izquierda fue reversible en 64.5% de pacientes del grupo AC → PH, que habían sufrido de insuficiencia cardíaca congestiva sintomática y eran asintomáticos desde el último examen de seguimiento, así como en 90.3% de pacientes que presentaron un restablecimiento completo o parcial de la FEVI.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de emisión de informes. Al igual que al departamento de Farmacovigilancia de Roche Farma (Perú) S.A.: farmacovigilancia.peru@roche.com / Teléfono: 01-630-2930.

Los pacientes deben comunicar cualquier reacción adversa que no estuviese descrita en el inserto a su médico o su químico farmacéutico.

2.9 Sobredosis

No se ha observado ningún caso de sobredosis en los ensayos clínicos en los humanos. No se ha estudiado dosis unitarias superiores a 10 mg/kg de peso corporal.

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Código ATC: **L01FD01**

3.1 Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante producido por las células CHO (ovario de hámster chino), que se relaciona selectivamente al dominio extracelular del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Este anticuerpo es una IgG₁ kappa que contiene dominios hipervariables murinos de la región variable.

El proto-oncogen HER2 (o c-erbB2) codifica una gran proteína monocatenaria transmembranosa de 185 kDa, parecida a un receptor, estructuralmente relacionada con el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano. Una sobreexpresión de HER2 se ha observado en 15% a 20% de cánceres de mama primarios. La tasa global de positividad de HER2 (definido por IHC3+ o IHC2+ / FISH+) en cáncer gástrico avanzado, observada en el marco de la visita de selección del estudio **BO18255**, es de 15%. Con la utilización de la definición más grande en la cual IHC3+ o FISH+ son suficientes para afirmar la positividad de HER2, esta tasa es de 22.1%. La amplificación génica de HER2 conlleva al aumento de la expresión de la proteína HER2 en la superficie de las células tumorales, siendo igual a una fuerte activación de la proteína HER2.

Farmacodinámica

Algunos estudios han demostrado que los pacientes con cáncer de mama que presentan un tumor que sobreexpresan HER2 tienen una supervivencia libre de enfermedad más corta que los pacientes con tumores que no sobreexpresan HER2.

Asimismo, los estudios *in vitro* de los ensayos con animales han demostrado que Trastuzumab inhibe la proliferación de células tumorales humanas que sobreexpresan HER2. Trastuzumab es un mediador de la citotoxicidad de mediación celular dependiente de los anticuerpos (ADCC). Estos datos recogidos en el marco de los estudios *in vitro* indican que la citotoxicidad de mediación celular depende de los anticuerpos inducida por Trastuzumab se ejerce de preferencia en las células cancerosas que sobreexpresan HER2.

DetECCIÓN DE LA SOBREEXPRESIÓN DE HER2 O DE LA AMPLIFICACIÓN DEL GEN HER2 EN EL CÁNCER DE MAMA

Herceptin se debe utilizar únicamente con pacientes cuyos tumores sobreexpresan HER2 o presentan una amplificación génica de HER2. La sobreexpresión de HER2 debe detectarse mediante inmunohistoquímica (IHC) sobre los fragmentos tumorales fijados (véase la sección 2.2). La amplificación génica de HER2 debe ponerse en evidencia mediante hibridación fluorescente *In Situ* (FISH) o mediante hibridación *In Situ* cromogénica (CISH) de los fragmentos de tumores fijados. Los pacientes pueden beneficiarse del tratamiento con Herceptin si presentan una fuerte sobreexpresión de HER2, definida por un puntaje de 3+ en IHC, o un resultado FISH o CISH positivo.

Con el fin de asegurar los resultados exactos y reproducibles, los análisis deben efectuarse en un laboratorio especializado, pudiendo garantizar la validación de los métodos de prueba.

La guía recomendada para evaluar los patrones de coloración IHC es la siguiente:

Puntaje de intensidad de coloración	Tinción	Evaluación de la sobreexpresión de HER2
0	No se ha observado ninguna tinción o la tinción de la membrana se observa en al menos 10% de las células tumorales	Negativo
1+	Una tinción débil o apenas perceptible de la membrana se observa en más del 10% de células tumorales. La células no se han coloreado más que una parte de su membrana	Negativo
2+	Se observa una tinción débil a moderada de toda la membrana en más del 10% de las células tumorales	Ambiguo
3+	Se observa una tinción moderada a fuerte de toda la membrana en más del 10% de las células tumorales.	Positivo

El resultado de la prueba FISH en general se considera como positivo cuando la relación entre el número de copias del gen HER2 por célula tumoral y el número de copias del cromosoma 17 es superior o igual a 2 o, si el número de cromosomas 17 no se mide en tanto que el valor de control, ya que existen más de 4 copias del gen HER2 por célula tumoral.

El resultado de la prueba CISH en general se considera como positivo ya que hay más de 5 copias del gen HER2 por núcleo celular en más de 50% de células tumorales.

En cuanto a una información completa sobre el desempeño e interpretación de estas pruebas, consultar las notificaciones de envasado de pruebas FISH y CISH certificados.

DETECCIÓN DE LA SOBREEXPRESIÓN DE HER2 O DE LA AMPLIFICACIÓN DEL GEN HER2 EN EL CÁNCER METASTÁSICO DEL ESTÓMAGO O DE LA UNIÓN ESÓFAGO-GÁSTRICA.

Sólo un método fiable y validado debe utilizarse para la detección de la sobreexpresión de HER2 o de la amplificación del gen HER2. La IHC se recomienda a título de la primera modalidad de prueba. En caso en que el estado de amplificación del gen HER2 sea igualmente necesario, se debe utilizar una tecnología de hibridación *In Situ* con plata (SISH) o FISH. Para obtener resultados precisos y reproducibles, las pruebas deben realizarse igualmente en los laboratorios especializados que permiten asegurar la validación de los métodos de prueba. En cuanto a una información completa sobre el desempeño e interpretación de estas pruebas, consultar las notificaciones de envasado de las pruebas FISH y SISH certificadas.

En el estudio ToGA, los pacientes cuyos tumores fueron ya sea IHC3+ o FISH positivos fueron definidos HER2 positivos y fueron incluidos en el estudio. Según los resultados del estudio clínico, los efectos beneficiosos se limitaron a los pacientes cuyas sobreexpresiones de proteínas HER2 tenían las tasas más altas, definidas por un IHC3 + o IHC2 + y un resultado FISH positivo.

En un estudio comparativo de métodos (estudio D008548), un alto grado de concordancia (>95%) fue observado entre los métodos SISH y FISH para detectar la amplificación del gen HER2 en pacientes con cáncer gástrico.

Herceptin sólo se debe utilizar con los pacientes cuyo tumor presenta una fuerte sobreexpresión de HER2, es decir: IHC3+ o IHC2+ más un resultado positivo FISH o SISH.

La amplificación del gen HER2 debe detectarse mediante hibridación *In Situ*, por ejemplo: FISH o SISH sobre los fragmentos tumorales fijados.

La guía recomendada de los patrones de coloración IHC son las siguientes:

Puntaje	Coloración de la muestra quirúrgica	Coloración de la muestra para biopsia	Evaluación de sobreexpresión de HER2
0	No se ha observado tinción o la tinción de la membrana se ha observado en menos del 10% de las células tumorales	No se observa tinción o no se observa tinción de membrana en ninguna célula tumoral	Negativo
1+	La coloración débil o apenas perceptible de la membrana es observado en al menos el 10% de las células tumorales. Las células solo se tiñen en una parte de su membrana	Se observa un grupo de células tumorales con tinción de membrana débil o apenas perceptible, independientemente del porcentaje de células tumorales teñidas	Negativo
2+	Se observa una tinción de membrana basolateral completa o débil a moderada en al menos el 10% de las células tumorales	Un grupo de células tumorales con una tinción de membrana de débil a moderada, completa, basolateral o lateral independientemente del porcentaje de células tumorales teñidas	Ambiguo
3+	Se observa una fuerte tinción completa de la membrana basolateral o lateral en al menos el 10% de las células tumorales	Se observa un grupo de células tumorales con una tinción de membrana basolateral o lateral fuerte, completa, independientemente del porcentaje de células tumorales teñidas	Positivo

Generalmente, el resultado de la prueba FISH o SISH se considera como positivo si la relación entre el número de copias del gen HER2 por célula tumoral y el número de copias del cromosoma 17 es superior o igual a 2.

Una expresión de HER2 se encuentra principalmente en el subtipo histológico intestinal. A diferencia del cáncer de mama, la tinción mediante inmunohistoquímica es la mayor parte del tiempo incompleta en el cáncer gástrico.

HER2 puede ponerse en evidencia bajo la forma de una molécula libre en el plasma (desprendimiento). Aunque no existe correlación entre la importancia de la expresión de HER2 en el plasma y la evolución clínica. No se dispone de datos sobre el desprendimiento en el cáncer gástrico.

EFICACIA CLÍNICA

Cáncer de mama metastásico

En el curso de los ensayos clínicos, Herceptin se ha utilizado en la monoterapia de pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresan HER2 y que no habían respondido a una o más quimioterapias instauradas para tratar su enfermedad metastásica (sólo Herceptin).

Herceptin se ha utilizado igualmente en asociación con paclitaxel o docetaxel en los pacientes que nunca han recibido quimioterapia para su cáncer de mama metastásico. Los pacientes que recibieron previamente una quimioterapia adyuvante con base de antraciclinas se han tratado con paclitaxel (175 mg/m² en perfusión de tres horas), con Herceptin o sin él. En el estudio pivotal sobre el tratamiento con docetaxel (perfusión de 100 mg/m² durante una hora), administrado solo o en asociación con Herceptin,

60% de los pacientes que previamente habían recibido una quimioterapia adyuvante en base a antraciclinas. Los pacientes fueron tratados con Herceptin hasta la progresión de la enfermedad.

La eficacia de Herceptin en asociación con paclitaxel en los pacientes que jamás habían recibido antraciclinas como tratamiento adyuvante no se ha estudiado. Por el contrario, la asociación de Herceptin más docetaxel tiene eficacia comprobada en los pacientes que habían recibido o no una quimioterapia adyuvante en base a antraciclinas.

El método de evaluación de la sobreexpresión de HER2 para determinar la elegibilidad de los pacientes en el estudio pivotal (Herceptin en monoterapia y Herceptin + paclitaxel) fue la tinción inmunohistoquímica HER2 del material fijado proveniente de biopsias de tejido (tumores mamarios), utilizando los anticuerpos monoclonales murinos CB11 y 4D5. El formol o el Líquido de Bouin se han utilizado como fijadores de estos tejidos. En cuanto a los ensayos clínicos, esta técnica se ha llevado a cabo en un laboratorio central utilizando una escala de 0 a 3+. Los pacientes calificados con tinción 2+ o 3+ se han incluido mientras que los de tinción 0 o 1+ fueron excluidos. Más de 70% de pacientes incluidos presentaron una sobreexpresión calificada 3+. Los datos sugieren que el beneficio terapéutico ha sido superior entre los pacientes que presentan una sobreexpresión marcada de HER2 (3+).

La inmunohistoquímica ha constituido el principal método de evaluación de la sobreexpresión de HER2 en el estudio pivotal sobre el tratamiento con docetaxel administrado solo o en asociación con Herceptin. Se ha utilizado la prueba FISH en una minoría de pacientes. En este estudio, 87% de los pacientes incluidos presentaban una sobreexpresión calificada 3+ (IHC) y el 95% de los pacientes presentaron IHC3 + y/o FISH positivos.

Tratamiento combinado que asocia Herceptin y paclitaxel o docetaxel

Los datos de eficacia recogidos a partir de los estudios de monoterapia y en asociación (con paclitaxel o docetaxel) se resumen en la siguiente tabla:

Parámetro	Asociación				Monoterapia
	Herceptin más paclitaxel ¹	Paclitaxel ¹	Herceptin más docetaxel ²	Docetaxel ²	Herceptin ¹
	N = 68	N = 77	N = 92	N = 94	N = 172
Duración de respuesta promedio (meses) (Intervalo de confianza de 95 %)	8.3 (7.3–8.8)	4.6 (3.7–7.4)	11.7 (9.3–15.0)	5.7 (4.6–7.6)	9.1 (5.6–10.3)
TTP media (meses) (intervalo de confianza 95%)	7.1 (6.2–12.0)	3.0 (2.0–4.4)	11.7 (9.2–13.5)	6.1 (5.4–7.2)	3.2 (2.6–3.5)
Duración media de Supervivencia (meses) (intervalo de confianza de 95 %)	24.8 (18.6–33.7)	17.9 (11.2–23.8)	31.2 (27.3–40.8)	22.7 (19.1–30.8)	16.4 (12.3–n.e.)
Tasa de respuesta (%) (intervalo de confianza 95%)	49% (36–61)	17% (9–27)	61% (50–71)	34% (25–45)	18% (13–25)

TTP = Time To Progression (tiempo para progresión); "n.e." indica que el valor no se ha estimado o aún no se ha alcanzado

¹ Subgrupo de pacientes que presentan una sobreexpresión calificada 3+ (IHC)

² Población con intención a tratar

Tratamiento combinado asociando Herceptin y anastrozol

Herceptin se ha estudiado en asociación con anastrozol, como tratamiento de primera línea en las pacientes post-menopáusicas que padecen cáncer de mama metastásico que sobreexpresan el HER2 con receptor hormonal positivo (por ejemplo: positivo para el receptor en los estrógenos (RE) y/o para el receptor de la progesterona (RP)), pero que aún no se había beneficiado de la quimioterapia por su enfermedad metastásica. Igualmente, se ha excluido a los pacientes que presentan metástasis cerebral.

Se ha prolongado significativamente la supervivencia sin progresión de la enfermedad en el grupo bajo Herceptin y anastrozol en relación con el grupo bajo únicamente anastrozol (4.8 meses versus 2.4 meses, $p = 0.0016$). Por otro lado, los siguientes parámetros han mejorado significativamente mediante la administración de Herceptin: tasa de respuesta global (16.5% versus 6.7%), tasa de beneficio clínico (Clinical-Benefit-Rate, 42.7% versus 27.9%) y tiempo hasta la progresión de la enfermedad (4.8 meses versus 2.4 meses). No se ha identificado ninguna diferencia entre los dos grupos en lo que concierne al tiempo hasta la aparición de la respuesta, así como la duración de la respuesta. En promedio, el tiempo de supervivencia total se ha prolongado de 4.6 meses en el grupo de pacientes bajo tratamiento combinado. Sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa. En este contexto, se debe, no obstante tener en cuenta el hecho de que el tratamiento ha cambiado (cruce) en más de la mitad de los pacientes del grupo bajo monoterapia con anastrozol en beneficio de una terapia que incluya Herceptin después de la progresión de la enfermedad. 52% de los pacientes que habían recibido Herceptin y anastrozol han sobrevivido, durante, por lo menos dos años en comparación con 45% de pacientes que han recibido sólo anastrozol al inicio de la terapia (diferencia estadísticamente no significativa).

Cáncer de mama en estadio temprano

Para el tratamiento adyuvante, Herceptin se ha probado en el marco de cuatro estudios multicéntricos aleatorios de fase III.

El estudio BO16348 (HERA) tiene como fin comparar un tratamiento con Herceptin cada tres semanas (durante 1 y 2 años) en un periodo de observación en los pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en estadio temprano. Antes de la administración de Herceptin, los pacientes se habían sometido a una intervención quirúrgica, recibido una quimioterapia válida y (de ser adecuado) radioterapia. El tratamiento con Herceptin durante dos años ha sido además comparado con el mismo tratamiento de un año. Los pacientes afectados en el grupo bajo tratamiento con Herceptin recibieron una dosis inicial de 8 mg/kg de peso corporal, más una dosis de 6 mg/kg de peso corporal cada tres semanas durante un año o dos.

En el estudio BO16348 (HERA), los cánceres de mama HER2 positivo en estadio temprano se limitaron a adenocarcinomas primitivos de mama, invasivos y operables, con ganglios axilares positivos o con ganglios axilares negativos y un tumor de un diámetro de por lo menos 1 cm.

Los resultados registrados en el estudio BO16348 (HERA) en términos de eficacia se resumen en la siguiente tabla:

Resultados obtenidos en términos de eficacia después de un año (estudio BO16348 /HERA) (tratamiento de un año) versus ningún tratamiento: resultados de seguimiento promedio de 12 meses y 8 años***

Parámetro	Seguimiento promedio de 12 meses		Seguimiento promedio de 8 años	
	Sin Herceptin, únicamente seguimiento	Herceptin 1 año	Sin Herceptin, únicamente seguimiento	Herceptin un año
	N = 1693	N = 1693	N= 1697***	N = 1702***
Supervivencia libre de enfermedad				
• Número de pacientes con eventos	219 (12.9%)	127 (7.5%)	570 (33.6%)	471 (27.7%)
• Número de pacientes sin eventos	1474 (87.1%)	1566 (92.5%)	1127 (66.4%)	1231 (72.3%)
Valor de p versus seguimiento de Hazard ratio versus observación	<0,0001 0,54		<0,0001 0,76	
Supervivencia sin recaídas				
• Número de pacientes con eventos	208 (12.3%)	113 (6.7%)	506 (29.8%)	399 (23.4%)
• Número de pacientes sin eventos	1485 (87.7%)	1580 (93.3%)	1191 (70.2%)	1303 (76.6%)

Valor de p versus seguimiento de Hazard ratio versus observación	<0,0001 0,51	<0,0001 0,73		
Supervivencia sin afectar otros órganos				
• Número de pacientes con eventos	184 (10.9%)	99 (5.8%)	488 (28.8%)	399 (23.4%)
• Número de pacientes sin eventos	1508 (89.1%)	1594 (94.6%)	1209 (71.2%)	1303 (76.6%)
Valor de p versus seguimiento de Hazard ratio versus observación	<0,0001 0,50	<0,0001 0,76		
Tasa de supervivencia global (fallecimientos)				
• Número de pacientes con eventos	40 (2.4%)	31 (1.8%)	350 (20.6%)	278 (16.3%)
• Número de pacientes sin eventos	1653 (97.65%)	1662 (98.2%)	1347 (79.4%)	1424 (83.7%)
Valor de p versus seguimiento de Hazard ratio versus observación	0,24 0,75	0,0005 0,76		

*El criterio de valoración co-primario de la supervivencia libre de enfermedad a un año versus la observación estuvo dentro de los límites estadísticos predefinidos.

**Análisis final (incluido el 52% de pacientes del grupo de observación que han pasado al grupo Herceptin).

***Existe discrepancia en el tamaño de la muestra total, en la medida en que un pequeño grupo de pacientes han sido asignados al azar después del final de seguimiento promedio de 12 meses.

En el análisis intermedio, los resultados de eficacia han sobrepasado los límites estadísticos predefinidos en el protocolo para la comparación del tratamiento de un año con Herceptin versus la observación. Al final del periodo de seguimiento promedio de 12 meses, el Hazard ratio (HR) para la supervivencia libre de enfermedad era de 0.54 (IC de 95% 0.44, 0.67), lo que indica un beneficio absoluto de 7.6 puntos porcentuales (85.8% versus 78.2%) al nivel de supervivencia libre de enfermedad después de dos años a favor del grupo de Herceptin.

Un análisis final realizado al final de un periodo de seguimiento promedio de 8 años ha demostrado que el tratamiento con Herceptin durante un año disminuye en 24% el riesgo en relación con el grupo puramente observacional (HR = 0.76, IC 95% 0.67, 0.86). Esto representa un beneficio absoluto de 6.4 puntos porcentuales al nivel de la supervivencia libre de enfermedad después de 8 años a favor del grupo de Herceptin (tratamiento de un año).

Este análisis final ha demostrado que la prolongación de la duración del tratamiento con Herceptin a dos años no aporta ventajas en relación con el tratamiento de un año [HR de supervivencia libre de enfermedad con miras a tratar a la población (intención de tratar, ITT) durante dos años versus un año=0.99 (IC de 95%, 0.87, 1.13), valor de p= 0.90 y HR de supervivencia global = 0.98 (0.83, 1.15); valor de p = 0.78]. La tasa de disfunción cardíaca asintomática aumentó en el grupo tratado durante dos años (8.1% versus 4.6% en el grupo tratado durante un año). En el grupo tratado durante dos años, más pacientes han presentado al menos un evento no deseado de grado 3 o grado 4 (20.4%) en relación con el grupo tratado durante un año (16.3%).

Los estudios NCCTG N9831 y NSAPB B-31, que han sido objeto de un análisis común, se han concebido para examinar el beneficio clínico del tratamiento asociando Herceptin (H) y paclitaxel (P) después de una quimioterapia en base AC (doxorubicina más ciclofosfamida). El estudio NCCTG N9831 ha evaluado por añadidura de manera secuencial de Herceptin en una quimioterapia por AC/paclitaxel en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en estadio temprano después de la cirugía.

En el análisis conjunto de los estudios NCCTG N9831 y NSAPB B-31, los cánceres de mama en estadio temprano se limitan a las mujeres que presentan tumores de alto riesgo operables, definidos como cánceres HER2 positivos con ganglios axilares positivos, o con cánceres HER2 positivos con ganglios axilares negativos y la presencia de factores de riesgo elevado (tamaño tumoral >1 cm y RE negativos o tamaño tumoral > 2 cm, cualquiera que sea el estado hormonal).

Herceptin fue administrado en asociación con paclitaxel en quimioterapia después de AC. Paclitaxel fue administrado de la siguiente manera:

- Paclitaxel intravenoso – 80 mg/m² bajo la forma de perfusión intravenosa continua, administrada todas las semanas durante 12 semanas.
o
- Paclitaxel intravenoso – 175 mg/m² bajo la forma de perfusión intravenosa continua, administrada cada tres semanas durante 4 ciclos (día uno de cada ciclo).

En los estudios NCCTG 9831 y NSABP B-31, Herceptin intravenoso se ha administrado todas las semanas con la quimioterapia: dosis inicial de 4 mg/kg por peso corporal en perfusión de 90 minutos, seguido de 2 mg/kg de peso corporal en perfusión de 30 minutos. El tratamiento con Herceptin ha proseguido durante un año a partir de la primera administración.

Al momento del análisis intermedio, la duración promedio de seguimiento era de 1.8 años para el grupo AC → P y de 2,0 años para el grupo AC → PH.

*Resumen de los resultados en términos de eficacia del análisis conjunto de los estudios NCCTG 9831 y NSABP B-31 al momento del análisis final de la supervivencia libre de enfermedad**

Parámetro	AC → P n = 1679	AC → P + H n = 1672	Valor de p	Hazard Ratio
Supervivencia libre de enfermedad				
Pacientes con eventos	261 (15.5%)	133 (8.0%)	<0.0001	0.48 (0.39-0.59)
Pacientes sin eventos	1418 (84.5%)	1539 (92.0%)		
Recaída				
Pacientes con eventos	235 (14.0%)	117 (7.0%)	<0.0001	0.47 (0.37-0.58)
Pacientes sin eventos	1444 (86.0%)	1555 (93.0%)		
Recaída a distancia (metástasis)				
Pacientes con eventos	193 (11.5%)	96 (5.7%)	<0.0001	0.47 (0.37-0.60)
Pacientes sin eventos	1486 (88.5%)	1576 (94.3%)		
Supervivencia global				
Pacientes con eventos	92 (5.5%)	62 (3.7%)	0.014	0.67 (0.48-0.92)
Pacientes sin eventos	1587 (94.5%)	1610 (96.3%)		

* Para una duración promedio de seguimiento de 1.8 años en pacientes del grupo AC → P y 2.0 años en los pacientes del grupo AC → PH.

** El valor de p en cuanto a la supervivencia global no sobrepasa el límite estadístico predefinido para la comparación entre AC → PH y AC → P

Con respecto a la variable principal, la supervivencia libre de enfermedad, la adición de Herceptin en una quimioterapia con paclitaxel conlleva a una disminución del riesgo de recaída de la enfermedad de 52%. En lo que concierne la tasa de supervivencia de 3 años libre de enfermedad, el Hazard ratio se traduce en un beneficio absoluto de 11.8 puntos porcentuales (87.2% versus 75.4%) a favor del grupo AC → PH (Herceptin).

El análisis final de la supervivencia global, programado con anterioridad y efectuado en el esquema de análisis común de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831, realizados después de 707 casos de fallecimiento (duración promedio de seguimiento de 8.3 años en el grupo AC → PH). El tratamiento mediante AC → PH conllevó a una prolongación estadísticamente significativa de la supervivencia global en relación con el tratamiento con AC → P (HR estratificada = 0.64; IC en 95% [0.55, 0.74]; el valor de p de la prueba Log-Rank < 0.0001). Después de 8 años, la tasa de supervivencia se estimó en 86.9% en el grupo AC → PH y de 79.4% en el grupo AC → P, esto corresponde a un beneficio absoluto de 7.4% (IC de 95%, 4.9%, 10.0%).

El estudio BCIRG 006 ha evaluado Herceptin en asociación con docetaxel después de una quimioterapia en base de AC o en asociación con docetaxel y carboplatino, en los pacientes que sufren cáncer de mama con HER2 positivo en estadio temprano después de la cirugía.

En el estudio BCIRG 006, los cánceres de mama HER2 positivos en estadio temprano se limitan ya sea a los pacientes que presentan compromiso ganglionar positivo, o en pacientes que presentan compromiso ganglionar negativo y de riesgo elevado, definidos como compromiso ganglionar negativo (pN0) y, por lo menos, uno de los siguientes factores: tamaño tumoral >2 cm, receptores de estrógenos y progesterona negativa, grado histológico y/o nuclear 2 a 3 o edad <35 años.

En el estudio BCIRG 006, Herceptin se administra en asociación con docetaxel después de una quimioterapia basada en AC (AC-DH), ya sea en asociación con docetaxel y carboplatino (DCarbH).

Docetaxel fue administrado como sigue:

- Docetaxel intravenoso – 100 mg/m² como perfusión intravenosa durante una hora, administrado cada tres semanas durante 4 ciclos (día 2 del ciclo 1 de docetaxel, más día 1 de cada ciclo siguiente).
- o
- Docetaxel intravenoso – 75 mg/m² como perfusión intravenosa durante una hora administrado cada 3 semanas durante 6 ciclos (día 2 del ciclo 1, y después del día 1 de cada ciclo posterior), seguido de carboplatino, para una AUC objetivo de 6 mg/mL/min como perfusión intravenosa, durante 30 a 60 minutos, administrado cada tres semanas por un total de 6 ciclos.

Herceptin intravenoso se administró todas las semanas con quimioterapia: dosis inicial de 4 mg/kg de peso corporal como perfusión de 90 minutos, seguido de 2 mg/kg de peso corporal como perfusión de 30 minutos. Al final de la quimioterapia, Herceptin se administró cada 3 semanas (dosis inicial de 8 mg/kg de peso corporal como perfusión de 90 minutos, seguido de 6 mg/kg de peso corporal como perfusión de 30 minutos). El tratamiento con Herceptin se continuó durante 1 año a partir de la primera administración.

La duración promedio del seguimiento ha sido de 2.9 años en el grupo AC → D y de 3,0 años en el grupo AC → DH, así como el grupo DCarbH.

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

Resumen de análisis de eficacia de AC → D versus AC → DH (estudio BCIRG 006)

Parámetro	AC → D n = 1073	AC → DH n = 1074	Valor de p versus AC → D (log-Rank)	Hazard ratio versus AC → D (IC de 95%)
Supervivencia libre de enfermedad				
• Número de pacientes con eventos	195 (18.2%)	134 (12.5%)	<0.0001	0.61 (0.49 – 0.77)
• Número de pacientes sin eventos	878 (81.8%)	940 (87.5%)		
Metástasis a distancia				
• Número de pacientes con eventos	144 (13.4%)	95 (8.8%)	<0.0001	0.59 (0.46 – 0.77)
• Número de pacientes sin eventos	929 (86.6%)	979 (91.2%)		
Fallecimientos (eventos que repercuten en la supervivencia global)				
• Número de pacientes con eventos	80 (7.5%)	49 (4.6%)	0.0024	0.58 (0.40 – 0.83)
• Número de pacientes sin eventos	993 (92.5%)	1025 (95.4%)		

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

Resumen de análisis de eficacia de AC → D versus DcarbH (estudio BCIRG 006)

Parámetro	AC → D n = 1073	DCarbH n = 1075	Valor de p versus AC→D (Log-Rank)	Hazard ratio versus AC → D (IC de 95%)
Supervivencia libre de enfermedad				
• Número de pacientes con eventos	195 (18.2%)	145 (13.5%)	0.0003	0.67 (0.54 – 0.83)
• Número de pacientes sin eventos	878 (81.8%)	930 (86.5%)		
Metástasis a distancia				
• Número de pacientes con eventos	144 (13.4%)	103 (9.6%)	0.0008	0.65 (0.50 – 0.84)
• Número de pacientes sin eventos	929 (86.6%)	972 (90.4%)		
Fallecimientos (eventos que repercuten en la supervivencia global)				
• Número de pacientes con eventos	80 (7.5%)	56 (5.2%)	0.0182	0.66 (0.47 – 0.93)
• Número de pacientes sin eventos	993 (92.5%)	1019 (94.8%)		

AC → D = doxorubicina más ciclofosfamida, seguido de docetaxel; DCarbH = docetaxel carboplatino y Herceptin; IC = intervalo de confianza.

Con respecto a la variable principal, la supervivencia sin enfermedad, el Hazard ratio del estudio BCIRG 006 se traduce por un beneficio absoluto en términos de supervivencia de 3 años libre de enfermedad, de 5.8 puntos porcentuales (86.7 versus 80.9%) a favor del grupo AC → DH (Herceptin) y de 4.6 puntos porcentuales (85.5 versus 80.9%) a favor del grupo DCarbH (Herceptin) en relación con AC → D.

Con respecto a la variable secundaria, la supervivencia global, el tratamiento con AC → DH ha disminuido el riesgo de mortalidad de 42% en relación con AC → D, en los pacientes tratados con DCarbH, el riesgo de mortalidad se redujo en 34% en relación con AC → D.

En el estudio BCIRG 006, 213 de los 1075 pacientes del grupo DCarbH, 221 de 1074 pacientes del grupo AC → DH y 217 de los 1073 pacientes del grupo AC → D tenían un índice de Karnofsky ≤ 90 (sea 80 o 90). No se ha constatado ningún beneficio de supervivencia libre de enfermedad en el subgrupo de pacientes (Hazard ratio = 1.16, IC de 95% [0.73; 1.83] para DCarbH versus AC → D; Hazard ratio 0.97, IC de 95% [0.60, 1.55] para AC → DH versus AC → D).

Tratamiento neoadyuvante / adyuvante

En el estudio MO16432 (NOAH), se evaluó la administración de Herceptin en combinación con 10 ciclos totales de quimioterapia neoadyuvante que incluye no solo una antraciclina sino también un taxano (doxorubicina (A) y paclitaxel (P) más Herceptin (H) seguido por P + H, seguido por ciclofosfamida / metotrexato / fluorouracilo (CMF) más H, seguido por terapia adyuvante con Herceptin hasta un total de un año de tratamiento) en paciente con cáncer de mama recientemente diagnosticado HER2 positivo, localmente avanzado (estadio III) o inflamatorio.

La duración media del seguimiento en el grupo de Herceptin fue 3.8 años. La respuesta completa patológica se define como la ausencia de un tumor invasivo tanto en las mamas como en los ganglios linfáticos axilares.

Parámetro	Quimioterapia + Herceptin (n = 115)	Quimioterapia sola (n = 116)	
Supervivencia sin eventos			Hazard ratio (IC 95%)
Número de pacientes con eventos	46	59	0.65 (0.44, 0.96) p = 0.0275
Total, de remisiones patológicas completas (IC 95%)	40% (31.0, 49.6)	20.7% (13.7, 29.2)	p = 0014

Sobre el criterio de valoración principal, la supervivencia sin eventos, la adición de Herceptin a la quimioterapia neoadyuvante seguida de terapia adyuvante con Herceptin por un total de 52 semanas

resultó en una reducción del 35% en el riesgo de recurrencia/progresión de la enfermedad (Hazard ratio: 0.65 [IC 95 %: 0.44, 0.96]; $p < 0.0275$). Después de 3 años, 65% de los pacientes del grupo de Herceptin y el 52% de los pacientes del grupo de control no tuvieron ningún evento, lo que refleja una mejora del 13% a favor del grupo de Herceptin.

Metástasis cerebral

En el estudio HERA, se ha constatado, en lo que concierne a la localización de las primeras recaídas, una diferencia de 0.3% para la metástasis cerebral en el grupo de Herceptin (1.2% de pacientes contra 0.9% de pacientes en el grupo de control). En total, sin embargo, la incidencia de metástasis cerebral (primeras recaídas y recaídas siguientes), es semejante en los 2 grupos (23 pacientes en el grupo bajo observación y 25 en el grupo de Herceptin). Lo cual significa, según toda probabilidad, que la micro metástasis cerebral se encontraba en el final de la quimioterapia adyuvante, casi tan frecuente en los dos grupos terapéuticos.

Según una evaluación conjunta de los estudios NCCTG N9831 y NSAPB B-31, la metástasis cerebral aislada ha sido, en tanto un primer evento, más frecuente en el grupo de Herceptin que en el grupo de control (21 contra 11 en el estudio B-31 y 12 contra 4 en el grupo de estudio N9831). Los pacientes del estudio B-31 que han presentado por primera vez metástasis a distancia han sido sometidos a seguimiento en vista de las recientes recaídas. En este estudio, la metástasis cerebral, en tanto un primer evento o un evento reiterado, se ha diagnosticado en total en 28 pacientes del grupo de Herceptin y 35 pacientes en el grupo de control (Hazard ratio: 0.79; $p = 0.35$).

Asimismo, la incidencia de metástasis cerebral en el grupo de Herceptin no ha sido más elevada que en el grupo de control. La diferencia de frecuencia en lo que concierne a la aparición de metástasis cerebral en tanto un primer evento en los pacientes del grupo de control puede atribuirse realmente a una recaída más precoz en otro sistema orgánico.

Adenocarcinoma gástrico metastásico o de la unión esófago-gástrica

Los resultados de eficacia del estudio BO18255 se resumen en la siguiente tabla. Los pacientes que han participado en el estudio no habían recibido aún un tratamiento para su adenocarcinoma gástrico metastásico o de la unión esófago-gástrica. El criterio de evaluación principal fue la supervivencia global. Al momento del análisis, falleció un total de 349 pacientes asignados aleatoriamente: 182 pacientes (62.8%) en el grupo de control y 167 pacientes (56.8%) en el grupo tratado. La mayoría de los decesos se debieron a eventos relacionados con el cáncer subyacente.

La supervivencia global mejoró significativamente en el grupo de Herceptin + capecitabina/5-FU y cisplatino que en el grupo de capecitabina/5-FU y cisplatino ($p = 0.0046$, prueba Log-Rank). La supervivencia promedio fue de 11.1 meses con el tratamiento con capecitabina/5-FU y cisplatino y de 13.8 meses con Herceptin + capecitabina/5-FU y cisplatino. Los pacientes del grupo Herceptin han presentado una reducción del riesgo de mortalidad de 26% en relación con los pacientes del grupo de capecitabina/5-FU (Hazard ratio (HR) 0.74, IC de 95% [0.60-0.91]).

Los análisis de los subgrupos realizados a posteriori han indicado que los efectos terapéuticos eran más marcados ya que los tumores tratados presentaban concentraciones elevadas de proteína HER2 (IHC 2+/FISH+ y IHC 3+/- independientemente del estado FISH). La supervivencia global promedio del grupo que expresa más fuertemente HER2 ha sido de 11.8 meses contra 16 meses, HR 0.65 (IC de 95% 0.51, 0.83) y el promedio de supervivencia sin progresión fue 5.5 meses contra 7.6 meses, HR 0.64 (IC de 95% 0.51, 0.79) para capecitabina/5-FU y cisplatino y para Herceptin + capecitabina /5-FU y cisplatino.

Resumen de datos de eficacia (estudio BO18255):

Población / parámetros	FP n = 290	H + FP n = 294	HR (IC de 95%)	Valor de p
Población total				
Supervivencia global promedio (en meses)	11.1	13.8	0.74 (0.60 – 0.91)	0.0046
Supervivencia sin progresión promedio (en meses)	5.5	6.7	0.71 (0.59 – 0.85)	0.0002

Tasa de respuesta global %	34.5%	47.3%	1.70 ^a (1.22; 2.38)	0.0017
IHC3+ (n = 287)				
Supervivencia global promedio (en meses)	12.5	17.9	0.59 (0.43 -0.81)	n.a. ^b
Supervivencia sin progresión promedio (en meses)	5.7%	8.4%	0.59 (0.45 – 0.78)	n.a. ^b
IHC2+ y FISH (n = 159)				
Supervivencia global promedio (en meses)	10.8	12.3	0.75 (0.51 -1.11)	n.a. ^b
Supervivencia sin progresión promedio (en meses)	5.0	5.7	0.73 (0.53 – 1.03)	n.a. ^b
Cáncer gástrico				
Supervivencia global promedio (en meses)	11.1	14.6	0.76 (0.60 – 0.96)	n.a. ^b
Supervivencia sin progresión promedio (en meses)	5.4	6.3	0.73 (0.60 – 0.90)	n.a. ^b
Unión esófago-gástrica				
Supervivencia global promedio (en meses)	8.6	10.9	0.67 (0.42 – 1.08)	n.a. ^b
Supervivencia sin progresión promedio (en meses)	5.6	7.6	0.61 (0.40 – 0.93)	n.a. ^b

FP: fluoropirimidina / cisplatino

H + FP: fluoropirimidina / cisplatino + Herceptin

^aOdds-Ratio

^bLos valores de p no se mencionan para los subgrupos, siendo la potencia insuficiente para poner en evidencia las diferencias entre los grupos de estudio

3.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de Trastuzumab se definió en un análisis modelo de farmacocinética de la población a partir de la consulta de datos agrupados de 1582 sujetos de 18 estudios de fase I, II y III que habían recibido Herceptin por vía intravenosa.

Absorción

No aplica

Distribución

Las siguientes tablas presentan los pronósticos de exposición farmacocinética para las poblaciones involucradas (con los percentiles 5° y 95°) y los valores de los parámetros farmacocinéticos en el caso de concentraciones clínicamente significativas (C_{\max} y C_{\min}) para pacientes con cáncer de mama y para pacientes con AGC, que han sido tratados con regímenes de dosificación autorizados administrados semanalmente y cada 3 semanas.

Pronósticos de exposición farmacocinética prevista del ciclo 1 para las poblaciones involucradas (con promedio de percentiles 5° a 95°) para el régimen de tratamiento intravenoso en pacientes con cáncer de mama y pacientes con AGC

Posología	Tipo de tumor primitivo	N	C_{\min} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{día/mL}$)
8 mg/kg + 6 mg/kg cada tres semanas	MBC/EBC	1195	29.4 (5.8-59.5)	178 (117-291)	1373 (736-2245)
	AGC	274	23.1 (6.1-50.3)	132 (84.2-225)	1109 (588-1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg semanales	MBC/EBC	1195	37.7 (12.3-70.9)	88.3 (58-144)	1066 (586-1754)

Pronóstico de exposición farmacocinética prevista al estado de equilibrio de las poblaciones involucradas (con percentiles 5° – 95°) para el régimen de tratamiento intravenoso en los pacientes que presentan cáncer de mama y pacientes que presentan AGC

Posología	Tipo de tumor primario	N	$C_{\min,ss}$ (µg/mL)	$C_{\max,ss}$ (µg/mL)	AUC _{ss} (µg.día/mL)	Intervalo para alcanzar el estado de equilibrio (semana)	Intervalo de aclaramiento total en el estado de equilibrio (L/día)
8 mg/kg + 6 mg/kg cada tres semanas	MBC/EBC	1195	47.4 (5-115)	179 (107-309)	1794 (673-3618)	12	0.173-0.283
	AGC	274	32.9 (6.1-88.9)	131 (72.5-251)	1338 (557-2875)	9	0.189-0.337
4 mg/kg + 2 mg/kg semanales	MBC/EBC	1195	66.1 (14.9-142)	109 (51.0-209)	1765 (647-3578)	12	0.201-0.244

Metabolismo

No aplica

Eliminación

Eliminación completa de Trastuzumab: El período de eliminación de Trastuzumab ha sido evaluado utilizando el modelo farmacocinético poblacional correspondiente después de la administración intravenosa y subcutánea. Los resultados de estas simulaciones sugieren que las concentraciones séricas de Trastuzumab son <1 µg/mL en al menos el 95% de los pacientes 7 meses después de la última dosis (aproximadamente 3% de la $C_{\min,ss}$ prevista para la población correspondiente y aproximadamente 97% de eliminación completa).

Antígeno HER2 circulante

Cáncer de mama: concentraciones medibles del dominio extracelular circulante del receptor HER2 ("shed antigen") se han detectado en el suero de 64% de los pacientes con cáncer de mama con sobreexpresión de HER2 (hasta 1880 ng/mL; media = 11 ng/mL). Los pacientes cuya tasa inicial de antígeno HER2 circulante era más elevada tenían sobre todo concentraciones séricas mínimas más débiles de Trastuzumab. Después de una administración semanal, la mayor parte de pacientes que tenían tasas elevadas del antígeno circulante han obtenido las concentraciones séricas deseadas de Trastuzumab hasta la 6ta semana. No se ha encontrado ninguna relación importante entre la tasa inicial del antígeno circulante y la eficacia clínica.

No se dispone de datos concernientes a las cantidades del antígeno HER2 circulante en pacientes con cáncer gástrico o cáncer de la unión esófago-gástrica.

Linealidad/no linealidad

Un modelo con dos compartimentos, con eliminación paralela lineal y no lineal del compartimento central reflejó el perfil de concentración-tiempo de trastuzumab. Debido a la eliminación no lineal, el aclaramiento total aumentó a medida que disminuyeron las concentraciones. En caso de cáncer de mama (MBC/EBC), el aclaramiento lineal fue de 0.127 L/día y 0.176 L/día en el caso de AGC. La tasa de eliminación máxima (V_{\max}) fue de 8.81 mg/día en caso de eliminación no lineal y la constante de Michaelis-Menten (K_m) fue de 8.92 mg/L. El volumen en el compartimento central fue de 2.62 L en pacientes con cáncer de mama y 3.63 L en pacientes con AGC.

Cinética para cierto grupo de pacientes

Trastornos de la función hepática

No se han realizado estudios farmacocinéticos detallados en pacientes con insuficiencia hepática.

Trastornos de la función renal

No se han realizado estudios farmacocinéticos detallados en pacientes con insuficiencia renal. En un análisis farmacocinético poblacional, se ha demostrado que la insuficiencia renal no afecta la cinética de trastuzumab.

La cinética farmacológica de trastuzumab no se vio afectada por la creatinina sérica.

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios farmacocinéticos detallados en pacientes de edad avanzada.

La edad de los pacientes no influyó en la farmacocinética de trastuzumab.

3.3 Datos preclínicos

Farmacología de seguridad / toxicidad a largo plazo (o toxicidad por administración repetida)

Trastuzumab fue bien tolerado por ratones (especies que no se unen a los anticuerpos) y monos cynomolgus (especies de unión a anticuerpos) en estudios de toxicidad a dosis única y múltiple de hasta 6 meses. No se han identificado signos de toxicidad aguda o crónica.

Se llevaron a cabo dos estudios de toxicidad no clínica para determinar los efectos cardiotóxicos de Herceptin con macacos cangrejeros (monos cynomolgus).

Los efectos de Herceptin se han estudiado en animales con daño cardíaco evidente causado por el tratamiento previo con doxorrubicina. Después del final del tratamiento con Herceptin, no se reveló ninguna modificación de los parámetros que evocan la necrosis de células miocárdicas. Los resultados mostraron cambios en un parámetro, la distancia entre el punto E de mitigación de la válvula mitral y el septum (EPSS), aunque no al nivel de los otros dos parámetros, la fracción de acortamiento (FS) y el acortamiento circunferencial de las fibras (Vcf), que habría provocado un trastorno de la función cardíaca.

En un estudio, los efectos adversos del tratamiento combinando la doxorrubicina y Herceptin sobre la función cardíaca, así como los eritrocitos y los leucocitos se han comparado con los mismos efectos de la monoterapia con cada uno de los dos medicamentos. Los efectos adversos del tratamiento combinado tenían un grado de severidad un poco más elevado y de una duración un poco más larga que la monoterapia de doxorrubicina. La monoterapia con Herceptin no parece tener ningún efecto adverso.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad para evaluar el potencial carcinogénico de Herceptin.

Toxicidad sobre la reproducción

Los estudios de reproducción en monos cynomolgus con dosis hasta 25 veces la dosis de mantenimiento semanal de 2 mg/kg de Herceptin utilizado en los seres humanos no han mostrado signos de reducción de la fertilidad femenina. La influencia sobre la fertilidad de los animales machos no ha sido estudiada. En los estudios de teratogenicidad, la toxicidad al final de la gestación y el paso transplacentario no proporcionaron ninguna indicación de toxicidad reproductiva.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 Lista de excipientes

Polvo liofilizado: clorhidrato de L-histidina, L-histidina, α,α -trehalosa dihidrato, polisorbato 20 y agua para inyectables.

Solvente: alcohol bencílico y agua para inyectables.

4.2 Incompatibilidades

No se ha observado incompatibilidad entre Herceptin y las bolsas de perfusión en el cloruro de polivinilo, en polietileno o en polipropileno.

La utilización de soluciones de glucosa (5%) está prohibida, dado que produce agregación de proteína.

No habiéndose realizado ningún estudio de tolerancia, Herceptin no se debe mezclar ni diluir con otros medicamentos.

4.3 Período de validez
48 meses

El producto no deberá ser utilizado si la fecha de expiración (EXP), que figura en el envase del producto, no se encuentra vigente.

4.4 Precauciones especiales de conservación
Estabilidad después de la apertura

Herceptin 440 mg para inyecciones múltiples

Estabilidad de la solución reconstituida

La solución de Herceptin reconstituida con agua bacteriostática para preparaciones inyectables suministrado con el vial de Herceptin 440 mg es estable durante 28 días a una temperatura entre 2 °C y 8 °C. Contiene un conservante y por ende es adecuado para múltiples inyecciones. Cualquier residuo de la solución reconstituida debe desecharse después de 28 días.

Para administrar Herceptin a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico [véase la sección 2.4: Herceptin para inyecciones múltiples (alcohol bencílico)]. Herceptin debe reconstituirse con agua pura estéril para preparaciones inyectables y solo una dosis de Herceptin por vial debe ser extraído. La solución reconstituida con agua esterilizada para preparaciones inyectables debe usarse inmediatamente. Eliminar cualquier residuo.

No congelar la solución reconstituida.

Estabilidad de la solución para perfusión de Herceptin 440 mg lista para usar

La estabilidad física y química de la solución para perfusión de Herceptin lista para usar (diluida en una solución de cloruro de sodio al 0,9%) está demostrada durante 24 horas a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C, luego durante 24 horas a temperaturas de hasta 30 °C.

Por razones microbiológicas, la solución para perfusión de Herceptin debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento están sujetos a responsabilidad del usuario. La vida útil no debe exceder las 24 horas a una temperatura entre 2°C y 8 °C.

Observaciones particulares concernientes al almacenamiento

Conservar en refrigeración (2-8 °C).
Mantener fuera del alcance de los niños.

4.5 Naturaleza y contenido del envase

Caja que contiene 1 vial de polvo liofilizado de Herceptin® 440 mg + 1 vial con 20 mL de solvente.

4.6 Precauciones especiales de uso, manipulación y eliminación

Observaciones concernientes a la manipulación

Instrucciones concernientes a la manipulación de viales de Herceptin para inyecciones múltiples.

Preparación para el uso:

Es necesario operar en las condiciones asépticas adecuadas. El contenido de cada vial de Herceptin debe reconstituirse con 20 mL de agua bacteriostática para preparaciones inyectables que contiene alcohol bencílico al 1.1%. Se obtiene de esta manera una solución de 21 mg de Trastuzumab por mL para inyecciones múltiples con un pH de 6.0 en promedio. Evitar usar otras soluciones para reconstitución.

Para la preparación de una dosis única, el agua para preparaciones inyectables (no suministrado) puede también utilizarse en caso de hipersensibilidad al alcohol bencílico. Tales preparaciones deben utilizarse de inmediato y todo residuo se debe desechar. El uso de otros solventes debe evitarse.

Durante la reconstitución de Herceptin y la dilución para la obtención de la solución para perfusión, conviene evitar agitar y cualquier formación excesiva de espuma con el fin de prevenir eventuales precipitados que reducirían la cantidad disuelta de Herceptin. Evitar igualmente colocar con rapidez el embolo de la jeringa.

Instrucciones para la reconstitución

1. Con ayuda de una jeringa estéril, inyectar lentamente 20 mL de agua bacteriostática para inyectables sobre el liofilizado de Herceptin para solución para perfusión a diluir contenida en el vial.
2. Inclinar suavemente el vial de derecha a izquierda. No agitar.

No es raro que se forme una ligera capa de espuma durante el proceso de reconstitución. También conviene dejar reposar el vial durante unos cinco minutos en promedio después de la reconstitución. La solución no debería contener partículas visibles.

La preparación reconstituida se presenta bajo la forma de una solución translúcida incolora a amarillenta.

Observaciones concernientes a la manipulación de viales de Herceptin para inyección única e inyecciones múltiples

Dilución de la solución reconstituida

El volumen de una solución reconstituida para tratar al paciente se determina de la siguiente manera:

- Basado en una dosis inicial de 4 mg de Trastuzumab/kg de peso corporal y de dosis de 2 mg de Trastuzumab / kg de peso corporal administradas cada semana:

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

- Basado en una dosis inicial de 8 mg de Trastuzumab/kg de peso corporal y de dosis posteriores de 6 mg de Trastuzumab / kg de peso corporal administrados cada tres semanas:

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

El volumen adecuado de la solución reconstituida debe retenerse en el vial (ya sea un vial de 150 mg para inyección única o un vial de 440 mg para inyecciones múltiples) usando una aguja y jeringa estéril, y se introduce en una bolsa para perfusión que contiene 250 mL de solución de cloruro de sodio al 0.9%. No utilice soluciones de glucosa (5%) (Véase la sección 4.2). La bolsa debe ser invertida con precaución para evitar la formación de espuma al mezclarse la solución.

Durante la preparación de la solución a diluir y de la solución para perfusión lista para usar, siempre se debe tener cuidado de asegurar la esterilidad de las soluciones.

Conviene verificar visualmente, antes de la administración, que los medicamentos de uso parenteral no presenten partículas en suspensión ni coloración.

Una vez preparada, la perfusión se debe utilizar de inmediato, si la dilución se ha efectuado en condiciones asépticas, se puede conservar refrigerada entre 2 y 8°C durante 24 horas.

Observaciones concernientes a la eliminación

Al final del tratamiento o después de su vencimiento, devuelva el medicamento no utilizado en su envase original, a la persona que lo emitió (médico o farmacéutico) para su correcta eliminación

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se recomienda consignar claramente el nombre comercial de Herceptin y el número de lote en el expediente del paciente. La sustitución por otro medicamento biológico requiere la autorización del médico prescriptor previa verificación de data de intercambiabilidad. Los datos que figuran en la presente información profesional sólo se aplican a Herceptin.

Se recomienda consultar al médico o químico farmacéutico, según proceda, para cualquier aclaración sobre la utilización del producto.

Fecha de revisión: **Febrero 2024**

Producto biológico: guárdese fuera del alcance de los niños
