

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

HERCEPTIN® SC 600

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Trastuzumab

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución

El frasco ampola contiene

Trastuzumab 600 mg

Vehículo c.s. 5 mL

Anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 de origen ADN recombinante expresado en células de ovario de hámster chino (CHO).

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Herceptin SC 600 está indicado para el tratamiento de cáncer de mama metastásico con tumores que sobreexpresan la proteína HER2:

- Como monoterapia para el tratamiento de las pacientes que han recibido uno o más regímenes quimioterapéuticos para la enfermedad metastásica.
- En combinación con paclitaxel o docetaxel para el tratamiento de las pacientes que no han recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica.
- En combinación con un inhibidor de aromatasa para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico positivo a receptores hormonales.

Cáncer de mama temprano (CMT)

Herceptin SC 600 está indicado para el tratamiento de cáncer de mama temprano HER2 positivo:

- Después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y/o la radioterapia (si aplica).
- Después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- En combinación con quimioterapia adyuvante con docetaxel y carboplatino.
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de Herceptin SC 600 adyuvante para cáncer de mama localmente avanzado (incluyendo inflamatorio) o tumores > de 2 cm de diámetro.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Código ATC: L01XC03

Farmacocinética

La farmacocinética de trastuzumab dado como una dosis fija 600 mg de Herceptin SC 600 (subcutáneo) administrada cada 3 semanas se comparó con la de Herceptin IV dado como una dosis de carga basada en el peso de 8 mg/kg seguido de 6 mg/kg como dosis de mantenimiento administrados cada tres semanas (c/3 sem) en el estudio fase III BO22227. Los resultados farmacocinéticos del criterio de valoración co-primario para la farmacocinética y la concentración mínima de trastuzumab en el ciclo 8, mostraron la no inferioridad para el brazo de Herceptin SC 600 con dosis fija de 600 mg administrada cada 3 semanas en comparación con el brazo de Herceptin IV con dosis ajustada al peso corporal administrada cada 3 semanas. El análisis de los valores séricos de trastuzumab en el ciclo 1 confirma que no se requiere dosis de carga al utilizar la dosis fija 600 mg Herceptin SC 600, a diferencia de cuando se utiliza Herceptin IV con dosificación basada en el peso.

La concentración promedio de trastuzumab observada durante la fase de tratamiento neoadyuvante, en el punto de medición predosis del ciclo 8, fue más elevada en el grupo de trastuzumab SC que en el grupo de trastuzumab IV del estudio, con valores observados para la media de 78.7 µg/mL (Desviación estándar (DE): 43.9 µg/mL) en comparación con 57.8 µg/mL (Desviación estándar: 30.3 µg/mL). Durante la fase adyuvante del tratamiento, en el punto de medición predosis del ciclo 13, la media observada en los valores de $C_{\text{Mínima}}$ terapéutica fue 90.4 µg/mL (DE: 41.9 µg/mL) y 62.1 µg/mL (DE: 37.1 µg/mL), respectivamente en los grupos SC e IV del estudio. Mientras las concentraciones estacionarias con las formulaciones IV o SC se alcanzan aproximadamente en el ciclo 8, se observó que las concentraciones con la formulación SC tendían a aumentar ligeramente hasta el ciclo 13. La concentración mínima promedio de trastuzumab en el ciclo previo a la administración del ciclo 18 fue de 90.7 µg/mL, similar a la de ciclo 13, lo que sugiere que no hubo ningún aumento adicional después del ciclo 13.

La mediana de $T_{\text{máx}}$ posterior al ciclo 7 de la formulación SC fue de aproximadamente 3 días, con alta variabilidad (rango 1-14 días). La $C_{\text{máx}}$ promedio, fue más baja en la formulación de trastuzumab SC (149 µg/mL), como se esperaba, que en el grupo IV (valor final de la infusión: 221 µg/mL).

El $ABC_{0-21 \text{ días}}$ después de la dosis del ciclo 7 fue aproximadamente 10% más alta en el grupo de trastuzumab SC en comparación con el grupo IV, con ABC promedio de 2268 µg/mL · día y 2056 µg/mL · día, para los grupos SC e IV, respectivamente. Con las formulaciones IV y SC, el peso corporal tuvo una influencia en los valores pre dosis de C_{min} y $ABC_{0-21 \text{ días}}$. En pacientes con peso corporal (PC), por debajo de 51 kg (percentil 10), la media de ABC en estado estacionario de trastuzumab después de la dosis del ciclo 7 fue aproximadamente 80% más alta después de la aplicación subcutánea que después del tratamiento intravenoso, mientras que en el grupo con PC más alto por encima de 90 kg (percentil 90) ABC en estado estacionario fue un 20% menor después de la aplicación subcutánea que después del tratamiento intravenoso. A través de subconjuntos de peso corporal, pacientes que recibieron Herceptin SC 600 tenían valores de concentración pre-dosis de trastuzumab y valores de $ABC_{0-21 \text{ días}}$ que eran comparables o superiores a la observada en pacientes que recibieron trastuzumab IV. Los análisis de regresión logística múltiple no mostraron correlación de la FC (farmacocinética) de trastuzumab con la respuesta patológica completa (RPC) o seguridad (EA, eventos adversos), por lo que el ajuste de la dosis según peso corporal no se requiere.

Se construyó un modelo FC de la población con eliminación paralela lineal o no lineal del compartimento central mediante datos FC agrupados de trastuzumab SC y IV del estudio de fase III BO22227 a fin de describir las concentraciones FC observadas después de la administración IV y SC en la población de pacientes con CMT. Se estimó que la biodisponibilidad de la formulación subcutánea

fue de 77.1% y la constante de la tasa de absorción de primer orden se calculó en 0.4 día⁻¹. La depuración lineal fue de 0.111 L/día y el volumen del compartimento central (V_c) fue de 2.91 L. Los parámetros de eliminación no lineal Michaelis-Menten fueron 11.9 mg/día y 33.9 mg/L para V_{max} y la constante de Michaelis-Menten (K_m), respectivamente. Los valores de exposición de los parámetros de farmacocinética de la población pronosticadas (con los percentiles 5 - 95) para los regímenes SC para cada 3 semanas en pacientes con cáncer de mama temprano se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 1. Valores de exposición de farmacocinética de la población pronosticadas (con los percentiles 5 - 95) para el régimen de 600 mg SC C/3 sem en pacientes con CMT

Tipo de tumor primario y régimen	Ciclo	N	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	ABC ($\mu\text{g.día/mL}$)
CMT 600 mg SC c/3 sem	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)

Lavado de trastuzumab

El periodo de tiempo de lavado de trastuzumab se evaluó después de la administración de Herceptin IV y Herceptin SC 600 utilizando los respectivos modelos farmacocinéticos. Los resultados de estas simulaciones indican que al menos el 95% de los pacientes alcanzan concentraciones séricas de trastuzumab que son $<1\mu\text{g/mL}$ (aproximadamente el 3% de la población pronosticada $C_{min, ss}$, o aproximadamente 97% de lavado) a los 7 meses después de la última dosis.

Farmacocinética en poblaciones especiales

No se han realizado estudios de farmacocinética detallados en pacientes geriátricos y en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios de farmacocinética detallados en pacientes con insuficiencia renal. En un análisis farmacocinético de la población, se demostró que la insuficiencia renal no afecta la distribución de trastuzumab.

Pacientes geriátricos

Se ha demostrado que la edad no tiene ningún efecto sobre la eliminación de trastuzumab (ver sección Dosis y vía de administración - Uso en poblaciones especiales).

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano, dirigido de forma selectiva al dominio extracelular de la proteína del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Este anticuerpo es un isotipo IgG₁ que contiene regiones estructurales humanas que se complementan

con las regiones determinantes de un anticuerpo anti-p185-HER2 murino que se enlaza al receptor HER2.

El proto-oncogen HER2 o c-erbB2 codifica para una única proteína transmembranal receptora de 185 kDa, que se encuentra estructuralmente relacionada con el receptor del factor de crecimiento epidérmico. En un 15 - 20% de los cánceres de mama primarios, se ha encontrado sobreexpresión del gen HER2. Una consecuencia de la amplificación del gen HER2 es un incremento en la expresión de la proteína HER2 en la superficie de las células tumorales, lo cual da como resultado una proteína HER2 constitutivamente activa.

Los estudios indican que las pacientes con cáncer de mama cuyos tumores presentan una amplificación o sobreexpresión de HER2 tienen una supervivencia libre de enfermedad (SLE), más corta que la de aquellos que presentan tumores sin amplificación o sobreexpresión de HER2.

Tanto en los estudios *in vitro* como en la experimentación animal, se ha comprobado que el trastuzumab inhibe la proliferación de las células tumorales humanas con sobreexpresión de HER2. Se ha demostrado *in vitro* que la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA; o por sus siglas en inglés ADCC) mediada por el trastuzumab afecta más a las células cancerosas con sobreexpresión de HER2 que a las células cancerosas sin sobreexpresión de HER2.

Estudios clínicos/Eficacia

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Formulación intravenosa

En los ensayos clínicos, trastuzumab se ha utilizado en TETM régimen monoterapéutico en pacientes con cáncer de mama metastásico, cuyos tumores sobreexpresaran HER2, y que habían progresado tras un o más esquemas quimioterapéuticos contra la enfermedad metastásica.

También se ha utilizado trastuzumab en los ensayos clínicos asociado a paclitaxel o una antraciclina (doxorubicina o epirubicina) más ciclofosfamida como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2.

Las pacientes que habían recibido previamente tratamiento adyuvante con antraciclinas, recibieron paclitaxel (175 mg/m² en infusión de 3 horas) con o sin trastuzumab. Las pacientes pudieron ser tratadas con trastuzumab hasta la progresión de su enfermedad.

Se ha obtenido una tasa de respuesta tumoral global del 15% y una supervivencia media de 13 meses, al utilizar trastuzumab en régimen monoterapéutico como tratamiento de segunda o tercera línea en mujeres con cáncer de mama metastásico y sobreexpresión de HER2.

El uso de trastuzumab en combinación con paclitaxel como tratamiento de primera línea en mujeres con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2, prolonga significativamente el tiempo promedio de la progresión de la enfermedad, en comparación con las pacientes que reciben el tratamiento con paclitaxel solamente. El incremento del tiempo promedio en la progresión de la enfermedad de las pacientes tratadas con Herceptin y paclitaxel es de 3.9 meses (6.9 meses *versus* 3.0 meses). La respuesta tumoral y la tasa de supervivencia al cabo de un año también se incrementaron para la combinación de trastuzumab y paclitaxel con respecto a paclitaxel solo.

En un ensayo clínico controlado y aleatorizado, también se ha estudiado trastuzumab en asociación con docetaxel como tratamiento de primera línea de mujeres con cáncer de mama metastásico. La

asociación de trastuzumab y docetaxel elevó significativamente la tasa de respuesta (61% versus 34%) y prolongó el tiempo promedio de la progresión de la enfermedad (en 5.6 meses) en comparación con las pacientes tratadas con docetaxel solo. En comparación con docetaxel en monoterapia, el tiempo promedio de la supervivencia también aumentó significativamente con esta asociación (31.2 versus 22.7 meses).

Tratamiento combinado con trastuzumab y anastrozol

Se ha estudiado trastuzumab en combinación con anastrozol para tratamiento de primera línea de cáncer de mama metastásico en pacientes con sobreexpresión de HER2, positivo a receptores hormonales (p. ej., receptores a estrógenos (RE) y/o receptores a progesterona (RP). El tiempo de supervivencia libre de progresión de enfermedad se duplicó en el brazo del estudio de trastuzumab más anastrozol (4.8 meses *versus* 2.4 meses) en comparación con anastrozol solo. Para los otros parámetros, la mejora observada para la combinación fue: respuesta global (16.5% *versus* 6.7%), tasa de beneficio clínico (42.7% *versus* 27.9%); tiempo hasta la progresión (4.8 meses *versus* 2.4 meses). Para el tiempo de respuesta y duración de respuesta no se pudo registrar una diferencia entre ambos brazos. La supervivencia media global se extendió por 4.6 meses para pacientes en el brazo con tratamiento combinado. La diferencia no fue estadísticamente significativa, sin embargo, más de la mitad de los pacientes en el brazo de anastrozol solo cruzaron al régimen con trastuzumab después de la progresión de la enfermedad. Cincuenta y dos por ciento de los pacientes en tratamiento con trastuzumab más anastrozol sobrevivieron por al menos 2 años en comparación con 45% en tratamiento de anastrozol solo.

Formulación intravenosa

Cáncer de mama temprano (CMT)

Trastuzumab como tratamiento adyuvante, fue investigado en cuatro estudios clínicos fase III multicéntricos y aleatorizados:

- El ensayo clínico BO16348 para comparar uno y dos años de administración de trastuzumab cada tres semanas con sólo observación en pacientes que padecían cáncer de mama temprano HER2 positivo tras cirugía, quimioterapia convencional y radioterapia (si procedía). Además, se realizó una comparación de dos años de tratamiento con Herceptin versus un año de tratamiento con Herceptin. A las pacientes asignadas al grupo de trastuzumab se les administró una dosis de carga de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg cada tres semanas durante uno o dos años.
- Los estudios NCCTG N9831 y NSAPB-B31 se analizaron conjuntamente, fueron diseñados para investigar la utilidad clínica de la combinación de tratamiento con trastuzumab IV con paclitaxel después de la quimioterapia AC. Además, el estudio NCCTG N9831 investigó la adición de trastuzumab a la quimioterapia AC-paclitaxel en pacientes con cáncer de mama temprano HER2 después de la cirugía.
- El estudio BCIRG 006 fue diseñado para investigar la combinación de tratamiento con trastuzumab IV con docetaxel o bien después de la quimioterapia AC o en combinación con docetaxel y carboplatino, en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo después de la cirugía.

El cáncer de mama temprano en el estudio BO16348 se limitó a adenocarcinoma de mama operable, primario, invasivo, con tumores con ganglios axilares positivos o negativos de al menos 1 cm de diámetro.

Los resultados del estudio BO16348 en relación con la eficacia se resumen en la tabla siguiente:

Tabla 2. Resultados de eficacia (estudio BO16348): Resultados a los 12 meses* y 8 años de la mediana de seguimiento**

Parámetro	<u>Mediana de seguimiento a los 12 meses</u>		<u>Mediana de seguimiento a los 8 años</u>	
	<u>Observación N=1693</u>	<u>Herceptin 1 año N = 1693</u>	<u>Observación N= 1697 ***</u>	<u>Herceptin 1 año N = 1702***</u>
Supervivencia libre de enfermedad (SLE)				
- Núm. de pacientes con evento	219 (12.9%)	127 (7.5%)	<u>570 (33.6%)</u>	<u>471 (27.7%)</u>
- Núm. de pacientes sin evento	1474 (87.1%)	1566 (92.5%)	<u>1127 (66.4%)</u>	<u>1231 (72.3%)</u>
<u>Valor p en comparación con la observación</u>	< 0.0001		< 0.0001	
<u>Índice de riesgo en comparación con la observación</u>	0.54		<u>0.76</u>	
Supervivencia libre de recurrencia (SLR)				
- Núm. de pacientes con evento	208 (12.3%)	113 (6.7%)	<u>506 (29.8%)</u>	<u>399 (23.4%)</u>
- Núm. de pacientes sin evento	1485 (87.7%)	1580 (93.3%)	<u>1191 (70.2%)</u>	<u>1303 (76.6%)</u>
<u>Valor p en comparación con la observación</u>	< 0.0001		< 0.0001	
<u>Índice de riesgo en comparación con la observación</u>	0.51		<u>0.73</u>	
Supervivencia libre de enfermedad a distancia (SLED)				
- Núm. de pacientes con evento	184 (10.9%)	99 (5.8%)	<u>488 (28.8%)</u>	<u>399 (23.4%)</u>
- Núm. de pacientes sin evento	1508 (89.1%)	1594 (94.6%)	<u>1209 (71.2%)</u>	<u>1303 (76.6%)</u>
<u>Valor p en comparación con la observación</u>	< 0.0001		< 0.0001	
<u>Índice de riesgo en comparación con la observación</u>	0.50		<u>0.76</u>	
Supervivencia global (SG; muerte)				
- Núm. de pacientes con evento	40 (2.4%)	31 (1.8%)	<u>350 (20.6%)</u>	<u>278 (16.3%)</u>
- Núm. de pacientes sin evento	1653 (97.6%)	1662 (98.2%)	<u>1347 (79.4%)</u>	<u>1424 (83.7%)</u>

<u>Valor p en comparación con la observación</u>	0.24	<u>0.0005</u>
<u>Índice de riesgo en comparación con la observación</u>	0.75	<u>0.76</u>

* El punto de medición coprimario de SLE de 1 año vs. la observación cumplieron con el límite estadístico predefinido

** Análisis final (incluyendo el cruce del 52% de los pacientes provenientes del brazo de observación de Herceptin

*** Existe una discrepancia en el tamaño general de la muestra debido a un pequeño número de pacientes que fueron aleatorizados después de la fecha de corte para el análisis de la mediana de seguimiento a los 12 meses

Los resultados de eficacia del análisis provisional de eficacia cruzaron el límite estadístico pre especificado en el protocolo para la comparación de 1 año de Herceptin vs. la observación. Después de una mediana de seguimiento a los 12 meses, el índice de riesgo (IR) de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue de 0.54 (IC del 95% 0.44, 0.67), que se traduce en un beneficio absoluto, en términos de supervivencia sin enfermedad a los 2 años, de 7.6 puntos porcentuales (85.8% versus 78.2%) a favor del grupo con Herceptin.

Se realizó un análisis final después del seguimiento con una mediana de 8 años, que mostró que el tratamiento con Herceptin por 1 año se asocia con una reducción del riesgo del 24% en comparación con la observación únicamente (IR=0.76, IC del 95% 0.67, 0.86). Esto se traduce en un beneficio absoluto en términos de un índice de supervivencia libre de enfermedad de 8 años de 6.4 puntos porcentuales a favor del tratamiento con Herceptin por 1 año.

En este análisis final, el aumento en la duración del tratamiento con Herceptin por dos años no mostró ningún beneficio adicional sobre el tratamiento de 1 año [IR de SLE en la población por intención de tratamiento (ITT) de 2 años vs. 1 año = 0.99 (IC del 95%: 0.87, 1.13), valor P =0.90 e IR de SG = 0.98 (0.83, 1.15); valor P = 0.78]. La tasa de disfunción cardíaca asintomática aumentó en el brazo de tratamiento de 2 años (8.1% vs. 4.6% en el brazo de tratamiento de 1 año). Más pacientes experimentaron al menos un evento adverso grado 3 o 4 en el brazo de tratamiento de 2 años (20.4%) en comparación con el brazo de tratamiento de 1 año (16.3%).

En el análisis conjunto de los estudios NCCTG N9831 y NSAPB-B31, el cáncer de mama temprano se limitaba a las mujeres con cáncer de mama operable con alto riesgo, definido como HER2-positivo y ganglios linfáticos axilares positivos o HER2-positivo y ganglios linfáticos negativo con características de alto riesgo (tamaño del tumor >1 cm y el tamaño de RE negativo o del tumor > 2 cm, independientemente de su estado hormonal). Herceptin se administró en combinación con paclitaxel, después de quimioterapia AC. Paclitaxel se administró de la siguiente forma:

- paclitaxel intravenoso - 80 mg/m² como infusión IV continua, administrado cada semana durante 12 semanas o
- paclitaxel intravenoso- 175 mg/m² como infusión IV continua, administrado cada 3 semanas por 4 ciclos (día 1 de cada ciclo).

Tabla 3. Resumen de Resultados de eficacia del análisis conjunto de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831 al momento del análisis definitivo SLE*

Parámetro	AC→P (n=1679)	AC→PH (n=1672)	Valor P versus AC→P	Razón de riesgos versus AC→P (95% IC)
Supervivencia libre de enfermedad	261 (15.5)	133 (8.0)	< 0.0001	

No. de pacientes con evento (%)				0.48 (0.39, 0.59)
Recurrencia a distancia No. de pacientes con evento (%)	193 (11.5)	96 (5.7)	< 0.0001	0.47 (0.37, 0.60)
Muerte (evento SG): No. de pacientes con evento (%)	92 (5.5)	62 (3.7)	0.014**	0.67 (0.48, 0.92)

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

* En la duración mediana de seguimiento de 1.8 años para los pacientes en el grupo de AC → P y 2.0 años para los pacientes en el brazo de AC → PH

** El valor de p para la SG no cruzó la frontera estadística previamente especificado para la comparación de AC → PH vs AC → P

En el punto de medición primario, supervivencia libre de enfermedad (SLE), la adición de Herceptin a la quimioterapia de paclitaxel proporcionó una disminución de 52% en el riesgo de recurrencia de enfermedad. La razón de riesgos se traduce en un beneficio absoluto, en términos de índice de sobrevida libre de enfermedad a 3 años, de 11.8 puntos porcentuales (87.2% *versus* 75.4%) a favor del grupo AC→PH (Herceptin).

El análisis final planeado de supervivencia global del análisis conjunto de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831 se realizó cuando habían ocurrido 707 muertes (mediana de seguimiento de 8.3 años en el grupo AC → PH). El tratamiento con AC → PH resultó en una mejoría estadísticamente significativa en la SG en comparación con AC → P (IR = 0.64 estratificada; IC del 95% [0.55, 0.74]; log Rank p-valor < 0.0001). A los 8 años, se estimó que la tasa de supervivencia fue del 86.9% en el grupo de AC → PH y el 79.4% en el grupo de AC → P, un beneficio absoluto de 7.4% (IC del 95%: 4.9%, 10.0%).

Los resultados finales de la supervivencia global del análisis conjunto de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831 se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 4. Análisis de supervivencia general final del análisis conjunto de los ensayos NSABP B-31 y NCCTG N9831

Parámetro	AC→P (N=2032)	AC→PH (N=2031)	Valor de p versus AC→P	Cociente de riesgos versus AC→P (95% CI)
Muerte (evento SG): No. Pacientes con evento (%)	418 (20.6%)	289 (14.2%)	< 0.0001	0.64 (0.55, 0.74)

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

En el estudio BCIRG 006, de cáncer de mama temprano positivo a HER2 se limitó a los pacientes con ganglios linfáticos positivos o pacientes ganglios negativos de alto riesgo, que se definen como no afección de los ganglios linfáticos (pN0), y por lo menos 1 de los siguientes factores: tamaño del tumor mayor de 2 cm., receptores de estrógeno o progesterona negativos, grado histológico y/o nuclear 2-3, o edad menor de 35 años. Herceptin se administró en combinación con docetaxel, después de quimioterapia AC (AC-DH); o bien, en combinación con docetaxel y carboplatino (DCarbH).

Docetaxel se administró de la siguiente forma:

- vía intravenosa (100 mg/m² como infusión IV durante 1 hora) administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos (día 2 del primer ciclo de docetaxel, después el día 1 de cada ciclo subsiguiente) o
- vía intravenosa (75 mg/m² como infusión IV durante 1 hora) administrado cada 3 semanas durante 6 ciclos (día 2 del ciclo 1, después el día 1 de cada ciclo).

Después de la terapia de docetaxel se administró carboplatino (en ABC diana = 6 mg/ mL/min) mediante infusión IV durante 30-60 minutos, repetido cada 3 semanas hasta un total de 6 ciclos.

Los resultados de eficacia del estudio BCIRG 006 se sintetizan en las siguientes tablas.

Tabla 5. Resumen del análisis de eficacia AC→D versus AC→DH (Estudio BCIRG 006)

Parámetro	AC→D (N=1073)	AC→DH (N=1074)	Valor P versus AC→D (rango log)	Razón de riesgos versus AC→D (IC 95%)
Supervivencia libre de enfermedad				
No. pacientes con evento	195	134	< 0.0001	0.61 (0.49, 0.77)
Recurrencia a distancia				
No. pacientes con evento	144	95	< 0.0001	0.59 (0.46, 0.77)
Supervivencia global (Muerte)				
No. pacientes con evento	80	49	0.0024	0.58 (0.40, 0.83)

AC→D = doxorubicina más ciclofosfamida, seguida de docetaxel; AC→DH = doxorubicina más ciclofosfamida, seguida de docetaxel más trastuzumab; IC = intervalo de confianza

Tabla 6. Resumen del análisis de eficacia AC→D versus DCarbH (Estudio BCIRG 006)

Parámetro	AC→D (N=1073)	DCarbH (N=1075)	Valor P versus AC→D (rango log)	Razón de riesgos versus AC→D (IC 95%)
Supervivencia libre de enfermedad				
No. pacientes con evento	195	145	0.0003	0.67 (0.54, 0.83)
Recurrencia a distancia				
No. pacientes con evento	144	103	0.0008	0.65 (0.50, 0.84)
Muerte (Evento SG)				
No. pacientes con evento	80	56	0.0182	0.66 (0.47, 0.93)

AC→D = AC→D = doxorubicina más ciclofosfamida, seguida de docetaxel; DCarbH = docetaxel, carboplatino y trastuzumab; IC= intervalo de confianza

En el estudio BCIRG 006, para el punto de medición primario, SLE, la razón de riesgos se traduce en un beneficio absoluto, en términos de índice de supervivencia libre de enfermedad a 3 años, de 5.8 puntos porcentuales (86.7% *versus* 80.9%) a favor del grupo de AC→DH (Herceptin SC 600) y 4.6 puntos porcentuales (85.5% *versus* 80.9%) a favor del grupo DCarbH (Herceptin) en comparación con AC→D.

En el punto de medición secundario de sobrevida global, el tratamiento de AC→DH redujo el riesgo de muerte un 42% en comparación con AC→D (razón de riesgos 0.58 [IC 95%: 0.40, 0.83] p = 0.0024, prueba de rango logarítmico) y el riesgo de muerte se redujo en un 34% para pacientes tratados con DCarbH comparado con pacientes tratados con AC→D (razón de riesgos 0.66 [IC 95%: 0.47, 0.93], p = (0.0182). En el estudio BCIRG 006 en el segundo análisis preliminar, habían muerto 185 pacientes aleatorizados: 80 pacientes (7.5%) en el grupo AC→D, 49 pacientes (4.6%) en el grupo AC→DH y 56

pacientes (5.2%) en el grupo DCarbH. La mediana de duración del seguimiento fue de 2.9 años en el grupo AC→D y 3.0 años en ambos grupos, AC→DH y DCarbH.

En el ámbito neoadyuvante-adyuvante, Herceptin se evaluó en dos estudios fase 3.

- Estudio MO16432 investigó un total de 10 ciclos de quimioterapia neoadyuvante [una antraciclina y un taxano (AP+H seguido por P+H, seguido por CMF+H) en forma concomitante con Herceptin neoadyuvante-adyuvante o quimioterapia neoadyuvante sola, seguido de trastuzumab IV adyuvante hasta una duración total de tratamiento de 1 año) en pacientes con cáncer de mama recién diagnosticados avanzado localmente (Estadio III) o inflamatorio HER2 positivo.
- El estudio BO22227 se diseñó para demostrar la no inferioridad del tratamiento de Herceptin subcutáneo versus Herceptin intravenoso con base en puntos de medición co-primarios farmacocinética y de eficacia (trastuzumab C_{min} pre-dosis ciclo 8, y rango de respuesta patológica completa [RPC] al momento de la cirugía, respectivamente). Los pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, operable o localmente avanzado (Ca de mama LA), incluyendo cáncer de mama inflamatorio, recibieron ocho ciclos de Herceptin IV o Herceptin SC 600, en forma concomitante con quimioterapia (docetaxel seguido de FEC), seguido por cirugía y continuación de terapia de Herceptin IV o SC, de acuerdo con la aleatorización original, por otros 10 ciclos para un total de un año de tratamiento.

Los resultados de eficacia del estudio MO16432 se resumen en la tabla de a continuación. La mediana de la duración del seguimiento en el brazo de trastuzumab IV fue de 3.8 años.

Tabla 7. Panorama del análisis de eficacia del estudio MO16432

Parámetro	Quimioterapia + trastuzumab IV (n=115)	Quimioterapia sola (n=116)	
Supervivencia libre de eventos (SLEv)			Razón de riesgo (IC de 95%)
No. de pacientes con evento	46	59	0.65 (0.44, 0.96) p=0.0275
Respuesta patológica completa total (RPCT)* (IC de 95%)	40% (31.0, 49.6)	20.7% (13.7, 29.2)	p=0.0014

* definido como la ausencia de cualquier cáncer invasivo en ambas mamas o ganglios axilares

Para el objetivo primario SLEv, la adición de trastuzumab a la quimioterapia neoadyuvante seguida por trastuzumab adyuvante por una duración total de 52 semanas resultó en una reducción del 35% en el riesgo de recurrencia/progresión de la enfermedad. La razón de riesgo se traduce en un beneficio absoluto, en términos de supervivencia libre de eventos la tasa estimada de 3 años estima 13 puntos porcentuales (65% *versus* 52%) a favor del brazo de trastuzumab.

Formulación subcutánea

En el estudio BO22227, el análisis de eficacia de los criterios de valoración coprimario, RPC, definidos como ausencia de células neoplásicas invasivas en mama, proporcionó índices de 40.7% (IC 95%: 34.7, 46.9) en el grupo de Herceptin IV y 45.4% (IC 95%: 39.2%, 51.7%) en el grupo de trastuzumab SC, una diferencia de 4.7% a favor del grupo de Herceptin SC 600. El límite inferior para el intervalo

de confianza de un solo lado de 97.5%, para la diferencia en los índices RPC fue -4.0, mientras que el margen de no inferioridad definido fue -12.5%, estableciendo la no inferioridad de Herceptin SC 600 para el criterio de valoración co-primario.

Tabla 8. Resumen de la respuesta patológica completa (RPC). Estudio BO22227 HannaH.

	Herceptin IV (n=263)	Herceptin SC 600 (N=260)
RPC (ausencia de células neoplásicas invasoras en la mama)	107 (40.7%)	118 (45.4%)
Sin respuesta	156 (59.3%)	142 (54.6%)
IC del 95% exacto para la tasa de RPC ¹	34.7 : 46.9	(39.2; 51.7)
Diferencia en RPC (brazo SC menos brazo IV)	4.70	
Límite inferior de un lado IC 97.5%, para la diferencia en RPC ²	-4.0	

¹ Intervalo de confianza para una muestra binomial utilizando el método de Pearson-Clopper

² Corrección de continuidad de Anderson y Houck (1986) se ha utilizado en este cálculo

Los análisis con seguimiento a largo plazo de una duración media superior a 40 meses apoyaron la no inferioridad de la eficacia de Herceptin SC 600 en comparación con Herceptin IV con resultados comparables de ambos para la SLEv y la SG (3 años en las tasas de SLEv en el 73% en el brazo de Herceptin IV y del 76% en el grupo de Herceptin SC 600, y de 3 años en las tasas de SG en el 90% en el brazo de Herceptin IV y el 92% en el brazo de Herceptin SC 600).

Para la no inferioridad del objetivo co-primario FC, el valor C_{min} trastuzumab en estado estacionario al final del tratamiento del ciclo 7, ver *Farmacocinética y Farmacodinamia - Farmacocinética*.

El análisis final en una mediana de seguimiento superior a 70 meses mostró una SLEv y SG similar entre los pacientes que recibieron Herceptin IV y los que recibieron Herceptin SC 600. La tasa de SLEv a 6 años fue de 65% en ambos brazos (población ITT: IR=0.98 [IC 95%: 0.74; 1.29]) y la tasa SG, 84% en ambos brazos (población ITT: IR=0.94 [IC 95%: 0.61; 1.45]).

Inmunogenicidad

En el estudio del ámbito neoadyuvante-adyuvante, para cáncer de mama temprano (Estudio BO22227) en una mediana de seguimiento superior a 70 meses, 10.1% (30/296) de los pacientes del grupo tratado con Herceptin IV y 15.9% (47/295) de los pacientes que recibieron Herceptin SC 600 desarrollaron anticuerpos contra trastuzumab. Los anticuerpos neutralizantes anti-trastuzumab se detectaron en muestras postbasales en 2 de 30 pacientes tratados con Herceptin IV y 3 de 47 pacientes tratados con Herceptin SC 600.

La relevancia clínica de estos anticuerpos no se conoce. La presencia de anticuerpos contra trastuzumab no tuvo impacto en la farmacocinética, eficacia [determinada por respuesta patológica completa (RPC)], supervivencia libre de eventos (SLEv) y seguridad [determinada mediante la incidencia de reacciones relacionadas con la administración (RRA)] de Herceptin IV y SC.

6. CONTRAINDICACIONES

Herceptin SC 600 está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a trastuzumab o a cualquier otro componente de la fórmula.

Su uso debe evitarse durante el embarazo (ver sección Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia).

Herceptin SC 600 no deberá administrarse de forma concomitante con antraciclinas, ni a pacientes con disnea de reposo debida a complicaciones de malignidad avanzada o comorbilidades.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, la denominación distintiva, así como el número de lote del producto administrado debe ser registrado claramente en el expediente del paciente.

El tratamiento con Herceptin SC 600 debe iniciarse siempre bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Reacciones relacionadas a la aplicación (RRAs)

Con Herceptin SC 600 se sabe que ocurren reacciones relacionadas con la aplicación (ver sección Reacciones secundarias y adversas).

Las RRAs pueden ser clínicamente difíciles de distinguir de las reacciones de hipersensibilidad.

Puede usarse premedicación para reducir el riesgo de ocurrencia de RRAs.

En general, la administración de Herceptin SC 600 fue bien tolerada. La mayoría de las reacciones (RRAs) relacionadas con el lugar de inyección fueron de intensidad grado 1 y 2. Sin embargo, se debe prestar atención ya que se han reportado reacciones relacionadas con la infusión (RRIs) TETM con la formulación intravenosa, que incluyen disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, reducción en la saturación de oxígeno y dificultad respiratoria, taquicardia supraventricular y urticaria. Se deberá vigilar en los pacientes la presencia de RRAs.

Los pacientes deben ser observados los primeros 60 minutos posteriores a la primera inyección y durante 30 minutos después de las siguientes inyecciones, por si se llegará a presentar alguna RRA.

Estas RRAs se pueden tratar con un analgésico/antipirético como meperidina o paracetamol, o con un antihistamínico como difenhidramina. Las reacciones serias que se han presentado con la formulación intravenosa, han sido tratadas exitosamente con medidas de apoyo como la administración de oxígeno, beta-agonistas o corticosteroides. En casos muy raros, estas reacciones se han asociado a un curso clínico que culmine fatalmente. El riesgo de una reacción fatal puede incrementarse en las pacientes que han experimentado disnea de reposo por las complicaciones propias de la enfermedad avanzada o a comorbilidades. Estos pacientes no deben ser tratados con Herceptin SC 600.

Reacciones pulmonares

Se han reportado efectos secundarios pulmonares severos con el uso de la formulación intravenosa en el entorno post-comercialización. Estos eventos ocasionalmente han tenido un resultado fatal y pueden ocurrir como parte de una reacción relacionada con la infusión o con un inicio tardío. Asimismo, se han reportado casos de enfermedad pulmonar intersticial incluyendo infiltrados pulmonares, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, neumonía intersticial, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria.

Los factores de riesgo asociados con enfermedad pulmonar intersticial (neumonitis) incluyen terapia previa o concomitante con otras terapias conocidas antineoplásicas tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo debido a complicaciones de malignidad

avanzada y comorbilidades pueden tener un riesgo mayor 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.

Disfunción cardíaca

Consideraciones generales

Pacientes tratados con Herceptin SC 600 tienen un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de la *New York Heart Association* [NYHA]) o disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes que recibieron terapia con Herceptin SC 600 solo o en combinación con taxanos seguido de régimen quimioterapéutico que contiene antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). Esta reacción puede ser de moderada a severa y se ha asociado a casos de muerte (ver sección Reacciones secundarias y adversas). Además, se debe tener precaución con los pacientes en tratamiento que presentan un mayor riesgo cardíaco, por ejemplo, hipertensión, enfermedad de arterias coronarias documentada, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), disfunción diastólica y edad avanzada.

Las simulaciones del modelo farmacocinético de la población estudiada indican que trastuzumab puede permanecer en la circulación hasta por 7 meses después de suspender el tratamiento con trastuzumab (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia – Farmacocinética). Los pacientes que reciben antraciclinas después de suspender Herceptin SC 600 pueden tener un mayor riesgo de disfunción cardíaca.

Si es posible, los médicos deberán evitar la terapia a base de antraciclinas hasta por 7 meses después de suspender Herceptin SC 600. Si se emplean antraciclinas, se deberá monitorear cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

Los candidatos a tratamiento con Herceptin SC 600, especialmente aquellos con exposición previa a una antraciclina, se deberán someter a valoración cardíaca basal, incluyendo historia clínica, examen físico, electrocardiograma y ecocardiograma o ventriculografía nuclear (MUGA, *multigated acquisition scanning*). El monitoreo puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollan disfunción cardíaca, incluyendo signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Valoraciones cardíacas, iguales a las realizadas antes de iniciar tratamiento se deberán repetir cada 3 meses durante el tratamiento y después de su discontinuación cada 6 meses hasta 24 meses después de la última administración de Herceptin SC 600. Se debe efectuar una cuidadosa evaluación del beneficio-riesgo antes de decidir el tratamiento con Herceptin SC 600.

Si la FEVI (fracción de eyección ventricular izquierda) disminuye 10 puntos con respecto al valor basal y a menos del 50%, Herceptin SC 600 se deberá aplazar y se repetirá la valoración dentro de un intervalo de 3 semanas. Si no mejora la FEVI, o ha disminuido aún más o se ha desarrollado una insuficiencia cardíaca congestiva clínicamente significativa, se deberá considerar ampliamente la discontinuación de Herceptin SC 600, a menos que se estime que los beneficios para el paciente superan los riesgos.

Los pacientes que desarrollan disfunción cardíaca asintomática se pueden beneficiar de un monitoreo más frecuente (por ejemplo, cada 6-8 semanas). Si el paciente muestra una disminución continua de la función ventricular izquierda; pero sigue siendo asintomático; el médico deberá considerar la discontinuación de la terapia al menos que el beneficio individual para el paciente sea mayor al riesgo.

No se ha estudiado prospectivamente la seguridad para continuar o reanudar Herceptin SC 600 en pacientes que experimentan disfunción cardíaca. Si durante la terapia de Herceptin SC 600 se

desarrolla insuficiencia cardíaca sintomática, se deberá tratar con los medicamentos estándar para insuficiencia cardíaca (IC). En los estudios pivotaes, la mayoría de los pacientes que desarrollaron IC o disfunción cardíaca asintomática, mejoraron con el tratamiento estándar de IC a base de un inhibidor de enzima convertidora de angiotensina (ECA) o bloqueador del receptor de angiotensina (BRA) y un beta bloqueador. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos y evidencia de un beneficio clínico con el tratamiento de Herceptin SC 600 continuaron con él sin presentar eventos cardíacos clínicos adicionales.

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Herceptin SC 600 y las antraciclinas no se deberán administrar concomitantemente en el tratamiento de cáncer de mama metastásico.

Cáncer de mama temprano (CMT)

En los pacientes con CMT, las valoraciones cardíacas, tal como se realizaron antes del inicio del tratamiento, se deberán repetir cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses después de la discontinuación del tratamiento, hasta 24 meses después de la última administración de Herceptin SC 600. En los pacientes que reciben quimioterapia que contiene antraciclinas, se recomienda monitoreo adicional y se deberá realizar anualmente hasta por 5 años después de la última administración de Herceptin SC 600; o más tiempo, si se observa una disminución continua en la FEVI.

Los pacientes con antecedentes de infarto agudo al miocardio (IAM), angina de pecho que requiere medicamento, antecedentes o presencia de ICC (NYHA II-IV), otras cardiomiopatías, arritmia cardíaca que requiere medicación, enfermedad valvular cardíaca clínicamente significativa, hipertensión poco controlada (hipertensión controlada con un medicamento estándar elegible) y derrame pericárdico con compromiso hemodinámico se excluyeron de los estudios clínicos de trastuzumab adyuvante en cáncer de mama.

Tratamiento adyuvante

Herceptin SC 600 y antraciclinas no se deberán administrar concomitantemente en el ámbito de tratamiento adyuvante.

Se observó un incremento en la incidencia de eventos cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando se administró trastuzumab IV después de quimioterapia con antraciclina en comparación con la administración de un esquema sin antraciclinas a base de docetaxel y carboplatino en pacientes con CMT. La incidencia fue más pronunciada cuando trastuzumab IV se administró simultáneamente con taxanos que cuando se administró secuencialmente después de taxanos. Independientemente del esquema empleado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos ocurrieron durante los primeros 18 meses.

Los factores de riesgo para un evento cardíaco identificados en cuatro grandes estudios adyuvantes incluyen: edad avanzada (>50 años), FEVI baja en la medición basal (<55%) o disminución de la FEVI de 10 – 15 puntos, ya sea antes o después del inicio del tratamiento con paclitaxel, del tratamiento de Herceptin SC 600 o del uso previo o concomitante con medicamentos antihipertensivos. En los pacientes que reciben Herceptin SC 600 después de completar quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció con una dosis acumulada más alta de antraciclina administrada antes del inicio de Herceptin SC 600 y un índice de masa corporal más elevado (IMC >25 kg/m²).

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En los pacientes con CMT elegibles para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, se deberá emplear con precaución Herceptin SC 600 en forma concomitante con antraciclinas y únicamente en pacientes sin

tratamiento previo con quimioterapia. Las máximas dosis acumulativas de los esquemas de antraciclinas en dosis bajas no deberán exceder de 180 mg/m² (doxorubicina) o 360 mg/m² (epirubicina).

Si los pacientes se trataron concomitantemente con antraciclinas en dosis bajas y Herceptin SC 600 en el ámbito neoadyuvante, no se deberá administrar quimioterapia citotóxica adicional después de la cirugía.

La experiencia clínica en el ámbito neoadyuvante-adyuvante es limitada en pacientes mayores de 65 años de edad.

Efectos de la hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20)

La información preclínica de hialuronidasa humana recombinante no muestra riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, incluidos los criterios de valoración de seguridad farmacológica.

Efectos en la capacidad de conducir o de manejar maquinaria

Herceptin SC 600 tiene una mínima influencia en la capacidad para conducir o manejar maquinaria. Pueden producirse mareos y somnolencia durante el tratamiento con Herceptin SC 600 (ver sección Reacciones secundarias y adversas). Los pacientes que experimenten síntomas relacionados a la aplicación deben ser advertidos de no manejar o utilizar maquinaria hasta que los síntomas desaparezcan completamente.

Uso en poblaciones especiales

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de Herceptin SC 600 en pacientes pediátricos menores a 18 años de edad no ha sido establecida.

Uso geriátrico

Los datos sugieren que la disposición de Herceptin SC 600 no se altera con base en la edad (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia – Farmacocinética en poblaciones especiales).

Deterioro renal

En un análisis de farmacocinética poblacional, el deterioro renal no mostró afectar la biodisponibilidad de trastuzumab.

Deterioro hepático

Sin datos para reportar.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Fertilidad

No es conocido si Herceptin SC 600 puede afectar la capacidad reproductiva. Estudios de reproducción animal no revelaron evidencia de alteración de la fertilidad o daño fetal (ver sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

Anticoncepción

Las mujeres con potencial de embarazo deben ser notificadas para utilizar un método efectivo de anticoncepción durante el tratamiento con Herceptin SC 600 y por los 7 meses posteriores a que el tratamiento haya concluido (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia-Farmacocinética).

Embarazo

Se han reportado casos de crecimiento y/o falla renal en asociación con oligohidramnios, algunos asociados con hipoplasia pulmonar letal para el feto, en mujeres embarazadas que recibieron Herceptin SC 600 en la etapa de comercialización.

Herceptin SC 600 debe evitarse durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre sea mayor que el riesgo potencial para el feto.

Las mujeres que se embaracen deben ser advertidas de la posibilidad de daño para el feto. Si una mujer embarazada es tratada con Herceptin SC 600, o si una paciente se embaraza mientras está recibiendo Herceptin SC 600 o 7 meses después de la última dosis de Herceptin SC 600 es deseable realizar un estrecho control por un equipo multidisciplinario.

Lactancia

Se desconoce si Herceptin SC 600 es secretado en la leche humana. Dado que la IgG humana se secreta en la leche, y desconociéndose el daño potencial para el niño, debe evitarse la lactancia durante el tratamiento con Herceptin SC 600 y durante los 7 meses posteriores a la finalización del tratamiento (ver sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad-Lactancia).

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Estudios clínicos

La tabla 9 resume las reacciones adversas al medicamento (RAMs) que han sido reportadas en relación al uso de Herceptin SC 600 solo o en combinación con quimioterapia en estudios clínicos pivotales. Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto visto en los estudios clínicos pivotales.

Como Herceptin SC 600 es comúnmente usado con otros agentes quimioterapéuticos y radioterapia se dificulta a menudo cerciorarse de la relación causal de un evento adverso a un medicamento/radioterapia.

La categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa al medicamento está basada en la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy raro ($< 1/10,000$), no conocido (no puede ser estimado de los datos disponibles). Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 9. Resumen de las reacciones adversas al medicamento que ocurrieron en pacientes tratados con Herceptin SC 600 en estudios clínicos

Clase órgano/sistema	Evento adverso *	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Muy común
	Infección	Muy común
	Influenza	Común
	Sepsis neutropénica	Común
	Faringitis	Común
	Sinusitis	Común
	Rinitis	Común
	Infección del tracto respiratorio superior	Común
	Infección del tracto urinario	Común
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy común
	Trombocitopenia	Muy común
	Neutropenia febril	Muy común
	Decremento del conteo de leucocitos/leucopenia	Muy común
	Neutropenia	Muy común
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Común
	Choque anafiláctico	Raro
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Pérdida de peso	Muy común
	Aumento de peso	Muy común
	Pérdida del apetito	Muy común
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy común
	Depresión	Común
	Ansiedad	Común
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Muy común
	Dolor de cabeza	Muy común
	Parestesia	Muy común
	Hipoestesia	Muy común
	Disgeusia	Muy común
	Hipertonía	Común
	Neuropatía periférica	Común
	Somnolencia	Común
Trastornos oculares	Incremento del lagrimeo	Muy común
	Conjuntivitis	Muy común
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	No común
Trastornos cardíacos	Fracción de eyección disminuida	Muy común
	⁺¹ Taquiarritmia supraventricular	Común
	⁺ Enfermedad cardíaca (congestiva)	Común
	Miocardiopatía	Común
	¹ Palpitación	Común
	Derrame pericárdico	No común
Trastornos vasculares	Linfedema	Muy común
	Bochornos	Muy común
	⁺¹ Hipotensión	Común

Clase órgano/sistema	Evento adverso *	Frecuencia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Hipertensión	Común
	Vasodilatación	Común
	*Disnea	Muy común
	Epistaxis	Muy común
	Dolor orofaríngeo	Muy común
	Tos	Muy común
	Rinorrea	Muy común
	Asma	Común
	Enfermedades de pulmón	Común
	*Derrame pleural	Común
	Neumonía	Común
	Neumonitis	No común
	Sibilancias	No común
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy común
	Vómito	Muy común
	Náusea	Muy común
	Dolor abdominal	Muy común
	Dispepsia	Muy común
	Estreñimiento	Muy común
	Estomatitis	Muy común
Trastornos hepatobiliares	Daño hepatocelular	Común
	Ictericia	Raro
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Muy común
	Erupción	Muy común
	Alopecia	Muy común
	Síndrome de eritrodisestesia palmar plantar	Muy común
	Alteraciones de las uñas	Muy común
	Acné	Común
	Dermatitis	Común
	Piel seca	Común
	Hiperhidrosis	Común
	Erupción maculopapular	Común
	Prurito	Común
	Onicoclasia	Común
	Urticaria	No común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy común
	Mialgia	Muy común
	Artritis	Común
	Dolor de espalda	Común
	Dolor de huesos	Común
	Espasmos musculares	Común
	Dolor de cuello	Común
	Dolor de extremidades	Común
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Muy común
	Dolor torácico	Muy común
	Escalofríos	Muy común

Clase órgano/sistema	Evento adverso *	Frecuencia
	Fatiga	Muy común
	Enfermedad similar a la influenza	Muy común
	Reacciones relacionadas con la aplicación	Muy común
	Dolor	Muy común
	Pirexia	Muy común
	Edema periférico	Muy común
	Inflamación de mucosas	Muy común
	Edema	Común
	Dolor en la zona de inyección**	Común
	Malestar	Común
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Onicopatías	Muy común

* Las reacciones adversas al medicamento (RAMs) fueron identificadas como los eventos que ocurrieron con al menos una diferencia del 2% en comparación con el grupo de control en al menos uno de los estudios clínicos aleatorizados más importantes.

** El dolor en el sitio de inyección se identificó como una reacción adversa en el estudio BO22227 en el brazo SC. Las RAM se agregaron a la categoría apropiada de clase de órgano/sistema y se presentan en una sola tabla según la incidencia más alta observada en cualquiera de los principales ensayos clínicos.

+ Denota las reacciones adversas que se han notificado en relación con un resultado mortal.

¹ Indica las reacciones adversas que se presentan en gran parte en asociación con reacciones relacionadas con la aplicación. Los porcentajes específicos para éstos no están disponibles.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca congestiva (Clase NYHA II-IV) es una reacción adversa común a Herceptin. Se ha asociado con desenlace fatal. En pacientes tratados con Herceptin IV se han observado signos y síntomas de disfunción cardíaca, tales como disnea, ortopnea, aumento de tos, edema pulmonar, galope S₃ o reducción de la fracción de eyección ventricular (ver sección Precauciones generales).

Cáncer de mama metastásico

Dependiendo de los criterios utilizados para definir la disfunción cardíaca, la incidencia en los estudios pivotaes metastásicos varió entre el 9% y el 12% en el grupo tratado con trastuzumab + paclitaxel, en comparación con el 1% - 4% para el grupo que recibió paclitaxel solo. Para la monoterapia con trastuzumab, la tasa fue del 6% - 9%. La tasa más elevada de disfunción cardíaca fue observada en las pacientes que estaban recibiendo trastuzumab + antraciclina/ciclofosfamida (27%) y fue significativamente más elevada que la tasa reportada para el grupo tratado con antraciclina/ciclofosfamida sola (7% - 10%). En un estudio posterior con control prospectivo de la función cardíaca, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática fue del 2.2% en las pacientes tratadas con trastuzumab y docetaxel, comparado con el 0% en las que recibieron docetaxel solo. La mayoría de los pacientes (79%) que desarrollaron disfunción cardíaca en estos estudios experimentó una mejoría después de recibir tratamiento estándar para ICC.

Cáncer de mama temprano (ámbito adyuvante)

En tres estudios clínicos pivotaes de trastuzumab adyuvante administrado en combinación con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca grado 3/4 (ICC sintomática) fue similar en los

pacientes a los que se administró quimioterapia sola y en los pacientes a los que se administró trastuzumab secuencial a un taxano (0.3 - 0.4%). Se observó un índice más elevado en los pacientes a los que se administró trastuzumab concomitante con un taxano (2.0%). A 3 años, el índice de eventos cardíacos en pacientes que recibieron AC→P (doxorubicina más ciclofosfamida seguida de paclitaxel) + H (trastuzumab) se estimó en 3.2%, en comparación con 0.8% en los pacientes tratados con AC→P. No se observó incremento en la incidencia acumulativa de eventos cardíacos durante el seguimiento adicional hasta a 5 años.

A 5.5 años, los índices de eventos cardíacos sintomáticos o FEVI fueron 1.0%, 2.3% y 1.1% en los grupos de tratamiento AC→D (doxorubicina más ciclofosfamida, seguida por docetaxel), AC→DH (doxorubicina más ciclofosfamida, seguida por docetaxel más trastuzumab) y DCarbH (docetaxel, carboplatino y trastuzumab), respectivamente. Para ICC sintomática (NCI-CTC grado 3-4), los índices a 5 años fueron 0.6%, 1.9% y 0.4% en los grupos de tratamiento AC→D, AC→DH, y DCarbH, respectivamente. El riesgo general de desarrollar eventos cardíacos sintomáticos fue bajo y similar en los pacientes de los grupos AC→D y DCarbH; en relación a ambos grupos, AC→D y DCarbH; hubo un incremento en el riesgo de desarrollar un evento cardíaco sintomático en los pacientes del grupo AC→DH, siendo discernible por un aumento continuo del índice acumulativo de eventos cardíacos sintomáticos o FEVI hasta de 2.3% en comparación con aproximadamente 1% en los dos grupos de comparador AC→D y DCarbH).

Cuando se administró trastuzumab después de completar la quimioterapia adyuvante, se observó insuficiencia cardíaca NYHA clase III-IV en 0.6% de los pacientes del grupo de un año después de una mediana de seguimiento de 12 meses. Después de una mediana de seguimiento de 3.6 años, la incidencia de ICC severa y disfunción ventricular izquierda posterior a terapia de trastuzumab de 1 año permaneció baja en 0.8% y 9.8%, respectivamente.

En el estudio BO16348 después de una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC grave (III y IV según la NYHA) en el grupo de tratamiento de trastuzumab por un año fue del 0.8% y la tasa de disfunción ventricular izquierda sintomática y asintomática leve fue del 4.6 %.

La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de por lo menos dos valores de FEVI consecutivos del $\geq 50\%$ después del evento) fue evidente en el caso del 71.4% de los pacientes tratados con Herceptin SC 600. La reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda sintomática y asintomática leve se demostró en el 79.5 % de los pacientes. Aproximadamente el 17% de los eventos relacionados con disfunción cardíaca ocurrieron después de finalizar Herceptin SC 600.

En los análisis conjuntos de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831, con una mediana de seguimiento de 8.1 años en el grupo de AC→PH (doxorubicina más ciclofosfamida, seguidas por paclitaxel más trastuzumab), la incidencia por paciente de disfunción cardíaca de nueva aparición, determinada por la FEVI, permaneció sin cambios en comparación con el análisis realizado a una mediana de seguimiento de 2.0 años en el grupo de AC→PH: 18.5% de los pacientes de AC→PH con disminución de la FEVI de $\geq 10\%$ hasta menos de 50%. Se reportó reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda en el 64.5% de los pacientes que experimentaron una ICC sintomática en el grupo AC→PH, siendo asintomática en el último seguimiento, y con una recuperación total o parcial de la FEVI en el 90.3%.

Cáncer de mama temprano (ámbito neoadyuvante-adyuvante)

En el estudio pivotal MO16432 Herceptin IV se administró de manera concomitante con quimioterapia neoadyuvante con tres ciclos de doxorubicina (una dosis acumulativa de 180 mg/m²). La incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue 1.7% en el grupo de tratamiento con Herceptin IV.

En el estudio pivotal BO22227, Herceptin SC 600 se administró de manera concomitante con la quimioterapia neoadyuvante que contenía cuatro ciclos de epirubicina (dosis acumulada de 300 mg / m²); a una mediana de seguimiento de más de 70 meses, la incidencia de insuficiencia cardíaca/insuficiencia cardíaca congestiva fue del 0.3% en el grupo de Herceptin administrado por vía IV y 0.7% en el grupo de Herceptin SC 600. En pacientes con bajo peso (<59 kg) la dosis fija utilizada en el grupo de Herceptin SC 600 no se asoció con un mayor riesgo de episodios cardíacos o disminución significativa de la FEVI.

Toxicidad hematológica

Cáncer de mama

La toxicidad hematológica no es frecuente tras la administración de trastuzumab IV como monoterapia a pacientes con enfermedad metastásica. Se han observado leucopenia, trombocitopenia y anemia de grado 3 según la clasificación de la OMS, en < 1 % de las pacientes. No se ha observado toxicidad de grado 4 de la clasificación de OMS. Hubo un incremento en la toxicidad hematológica grado 3 y 4 de la clasificación de la OMS en pacientes tratados con la combinación trastuzumab más paclitaxel, con respecto a las pacientes que estaban recibiendo paclitaxel solo (34 % *versus* 21 %). La toxicidad hematológica también aumentó en las pacientes que recibieron trastuzumab y docetaxel en comparación con las tratadas con docetaxel solo (32% *versus* 22% con neutropenia de grado 3 – 4, según los criterios comunes de toxicidad del NCI-CTC). La incidencia de neutropenia febril/sepsis neutropénica también creció en las pacientes tratadas con trastuzumab y docetaxel (23% *versus* 17% en las que recibieron docetaxel solo).

De acuerdo con los criterios NCI-CTC, en el estudio BO16348 hubo un 0.4% de pacientes tratadas con trastuzumab IV que experimentaron un cambio de 3 o 4 grados del valor basal, frente al 0.6% en el grupo de observación.

Reacciones relacionadas con la aplicación (RRAs) e hipersensibilidad

En ensayos clínicos se observaron RRAs tales como escalofríos y/o fiebre, disnea, hipotensión, sibilancia, broncoespasmo, taquicardia, saturación reducida de oxígeno y dificultad respiratoria se observaron en todos los estudios clínicos de Herceptin y para las formulaciones tanto de IV como de SC (ver sección Precauciones generales).

Las RRAs pueden ser clínicamente difíciles de distinguir de las reacciones de hipersensibilidad.

El índice de RRAs de todos los grados varió entre los estudios dependiendo de la indicación, de si se administró Herceptin en forma concomitante o como monoterapia y de la metodología para la recopilación de datos.

En CMM, el índice de reacciones relacionadas con la infusión varió de 49% a 54% en el grupo de Herceptin IV en referencia a 36% a 58% en el grupo del comparador (el cual pudo haber incluido otra quimioterapia). Las severas (grado 3 y mayor) variaron de 5% a 7% en el grupo con Herceptin en comparación con 5 a 6% en el grupo del comparador.

En CMT, el índice de RRAs varió de 18% a 54% en el grupo que contenía Herceptin en referencia a 6% a 50% en el grupo del comparador (el cual pudo haber incluido otra quimioterapia). Las severas (grado 3 y mayor) variaron de 0.5% a 6% en el grupo con Herceptin en comparación con 0.3% a 5 % en el grupo del comparador.

En el ámbito neoadyuvante-adyuvante del tratamiento de CMT (BO22227), el índice de RRAs coincidió con lo anterior y fue de 37.2% en el grupo Herceptin IV a 47.8% en el grupo Herceptin SC 600, los

eventos graves (grado 3) fueron 2.0% y 1.7% en los grupos IV y SC, respectivamente durante la fase de tratamiento. No hubo RRAs grado 4 o 5.

Se observaron reacciones anafilactoides en casos aislados.

Toxicidad hepática y renal

Cáncer de mama

Se ha observado toxicidad hepática de grado 3 o 4 de la clasificación de la OMS en el 12% de las pacientes tras la administración de Herceptin SC 600 como monoterapia contra la enfermedad metastásica. Esta toxicidad fue asociada con la progresión de la enfermedad en el hígado en el 60% de estas pacientes.

La toxicidad hepática de grado 3 o 4 de la clasificación de OMS fue observada menos frecuentemente en las pacientes que recibieron trastuzumab y paclitaxel en comparación con las pacientes que recibieron paclitaxel solo (7 % vs 15 %). No se ha detectado toxicidad renal de grado 3 o 4 de la clasificación de la OMS.

En un análisis farmacocinético de la población, la insuficiencia renal no demostró afectar la distribución de trastuzumab.

Diarrea

Cáncer de mama

De las pacientes tratadas con monoterapia contra la enfermedad metastásica de trastuzumab el 27% experimentaron diarrea. Además, se observó un incremento en la incidencia de diarrea de media a moderada intensidad, en las pacientes que recibieron Herceptin en combinación con paclitaxel con respecto a las pacientes que recibieron paclitaxel solo.

En el estudio BO16348, el 8% de las pacientes tratadas con trastuzumab presentaron diarrea durante el primer año de tratamiento.

Infecciones

Se ha registrado un incremento en la incidencia de infecciones, principalmente infecciones leves de las vías respiratorias altas de poca importancia clínica, entre pacientes tratados con Herceptin.

Descripción de reacciones adversas relacionadas con la formulación subcutánea

Reacciones relacionadas a hialuronidasa

La información preclínica de hialuronidasa humana recombinante no muestra riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, incluidos los criterios de valoración de seguridad farmacológica. Estudios de toxicología reproductiva con rHuPH20 revelaron toxicidad embrionofetal en ratones con alta exposición sistémica, pero no mostraron potencial teratogénico.

Inmunogenicidad de la hialuronidasa

En el tratamiento de cáncer de mama temprano (neoadyuvancia-adyuvancia) 16.3% (48/295) de los pacientes tratados con Herceptin SC 600 desarrollaron anticuerpos contra el excipiente hialuronidasa (rHuPH20) independientemente de la presencia de anticuerpos en el momento basal. No se detectaron anticuerpos neutralizantes anti-rHuPH20.

La relevancia clínica de estos anticuerpos no se conoce, sin embargo, la farmacocinética, eficacia (determinados por la respuesta patológica completa [RPC]) o la seguridad, determinada por la ocurrencia de reacciones relacionadas con la administración (RRAs) de Herceptin SC 600 no parecen ser afectadas negativamente por estos anticuerpos.

Intercambio del tratamiento entre las fórmulas de Herceptin IV y Herceptin SC 600 y viceversa

El estudio MO22982 investigó el intercambio de la formulación de Herceptin IV a Herceptin SC 600 y viceversa en pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo, con el objetivo primario de evaluar la preferencia del paciente entre Herceptin IV o Herceptin SC 600. En este estudio se investigaron 2 cohortes (una que usó el frasco ampola de Herceptin SC 600 y una que usó Herceptin SC 600 en Dispositivo de inyección única (SID) empleando un diseño de 2 grupos con entrecruzamiento con pacientes aleatorizados a una de dos diferentes secuencias de tratamiento con Herceptin c/3 sem: (Herceptin IV (ciclos 1-4) → Herceptin SC 600 (ciclos 5-8), o SC (ciclos 1-4) → IV (ciclos 5-8)). Los pacientes eran nuevos al tratamiento con Herceptin IV (20.3%) o expuestas previamente a Herceptin IV (79.7%) como parte del tratamiento adyuvante en curso para cáncer de mama temprano HER2 positivo. En general, los intercambios entre las fórmulas de Herceptin IV a Herceptin SC 600 y viceversa fueron bien tolerados.

Las tasas de los eventos adversos serios, eventos adversos grado 3 y suspensiones del tratamiento debido a los eventos adversos fueron bajas (<5%) antes del intercambio (ciclos 1-4) y estas fueron similares posterior al intercambio (ciclos 5-8). No se reportaron eventos adversos de grado 4 o grado 5.

Seguridad y tolerabilidad de Herceptin SC 600 en pacientes con cáncer de mama temprano

El estudio MO28048 investigó la seguridad y tolerabilidad de Herceptin SC 600 como tratamiento adyuvante para pacientes con cáncer de mama temprano HER2 en cualquiera de las cohortes de Herceptin, ya fuese Herceptin SC 600 frasco ampola (N=1868 pacientes, incluidos 20 pacientes que recibieron terapia neoadyuvante) o cohorte Herceptin SC 600 SID (N=710 pacientes, incluidos 21 pacientes que recibieron terapia neoadyuvante). El análisis primario incluyó pacientes con una mediana de seguimiento de hasta 23.7 meses, sin nuevas señales de seguridad. Los resultados fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de Herceptin IV y Herceptin SC 600. Además, el tratamiento de los pacientes con peso corporal menor al de la dosis fija de Herceptin SC 600 en cáncer de mama temprano no se asoció con un mayor riesgo de seguridad, eventos adversos severos y eventos adversos graves, en comparación con los pacientes de mayor peso corporal. Los resultados del estudio BO22227, en una mediana de seguimiento superior a 70 meses (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia - Estudios clínicos) también fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido para Herceptin IV y Herceptin SC 600, y no se observaron nuevas señales de seguridad.

Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas al medicamento han sido identificadas con la experiencia posterior a la comercialización de Herceptin SC 600.

Tabla 10. Reacciones adversas notificadas en la post-comercialización

Clase órgano/sistema	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Hipoprotrombinemia Trombocitopenia inmune
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafilactoide Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos oculares	Madarosis
Trastornos cardíacos	Choque cardiogénico Taquicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo Disminución de la saturación de oxígeno Insuficiencia respiratoria Enfermedad pulmonar intersticial Infiltración pulmonar Síndrome de dificultad respiratoria aguda Dificultad respiratoria Fibrosis pulmonar Hipoxia Edema laríngeo
Trastornos renales y urinarios	Glomerulonefropatía Insuficiencia renal
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Hipoplasia pulmonar Hipoplasia renal Oligohidramnios

Eventos adversos

La Tabla 11 indica los eventos adversos que históricamente han sido reportados en pacientes que han recibido tratamiento con trastuzumab. Como no hay evidencia de una asociación causal entre trastuzumab y estos eventos, no se consideran previstos para la presentación de informes regulatorios.

Tabla 11. Eventos adversos

Clase órgano/sistema	Evento adverso
Infecciones e infestaciones	Meningitis Bronquitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucemia
Trastornos del sistema nervioso	Trastorno cerebrovascular Letargo Coma
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Hipo Disnea de esfuerzo
Trastornos gastrointestinales	Gastritis Pancreatitis

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios	Disuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor de las mamas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Molestia en el pecho

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

No se han realizado estudios formales de interacción con Herceptin SC 600 en seres humanos. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre Herceptin SC 600 y los medicamentos concomitantes utilizados en ensayos clínicos (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia - Farmacocinética).

En los estudios en los que se administró Herceptin SC 600 en combinación con docetaxel, carboplatino o anastrozol, la farmacocinética de estos medicamentos no se alteró ni alteró la farmacocinética de Herceptin SC 600.

Las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina (y sus principales metabolitos 6- α hidroxil-paclitaxel, OH-P, y doxorubicinol, DOL) no se alteraron por la presencia de trastuzumab. Sin embargo, trastuzumab podría aumentar la exposición general 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 está claro. No se observó cambio alguno en las concentraciones de trastuzumab en presencia de paclitaxel y doxorubicina.

Los resultados de un subestudio de interacción farmacológica que evaluó la farmacocinética de capecitabina y cisplatino cuando se usó con o sin trastuzumab sugirieron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo 5-FU) de capecitabina no se vio afectada por el uso concomitante de cisplatino o por el uso concomitante de cisplatino más trastuzumab. Sin embargo, la capecitabina misma mostró concentraciones más altas y una semivida más larga cuando se combinó con trastuzumab. Los datos también sugirieron que la farmacocinética del cisplatino no se ve afectada por el uso concomitante de capecitabina o por el uso concomitante de capecitabina más trastuzumab.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Se ha observado leucopenia, trombocitopenia, anemia y neutropenia

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Trastuzumab SC fue bien tolerado en conejos (especies no vinculantes) y monos cynomolgus (especie de unión) en los estudios de toxicidad de dosis simple y dosis repetidas, respectivamente.

Carcinogénesis

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad para establecer el potencial carcinógeno de Herceptin SC 600.

Teratogénesis

Se han llevado a cabo estudios sobre la reproducción en monos *Cynomolgus* con dosis de Herceptin hasta 25 veces superiores a la dosis semanal de mantenimiento en el ser humano, de 2 mg/kg, sin que se evidenciara daño fetal. Sin embargo, al evaluar el riesgo de toxicidad reproductiva en humanos, es importante considerar el significado de la forma del receptor HER2 de los roedores en el desarrollo embrionario normal, así como la muerte embrionaria en ratones mutantes sin este receptor. Se observó transferencia placentaria de trastuzumab durante la fase temprana (días 20 - 50 de la gestación) y tardía (días 120 - 150 de la gestación) en el periodo de desarrollo fetal.

Fertilidad

En un estudio con monos *Cynomolgus* en período de reproducción, con dosis de Herceptin 25 veces superiores a las de mantenimiento semanal en el ser humano que es de 2 mg/kg, no se observó evidencia relevante de que trastuzumab tenga influencia en la fertilidad.

Lactancia

En un estudio con monos *Cynomolgus*, con dosis de Herceptin 25 veces superiores a las de mantenimiento semanal en el ser humano que es de 2 mg/kg, de los días 120 a 150 de embarazo, se observó que trastuzumab es secretado en la leche post-parto. La exposición de trastuzumab en el útero y la presencia de trastuzumab en el suero de monos lactantes no se ha asociado con ninguna reacción adversa sobre su crecimiento o desarrollo desde el nacimiento hasta el primer mes de edad.

Efectos de la hialuronidasa sobre la fertilidad

Un estudio de dosis única en conejos y un estudio de toxicidad de dosis repetidas de 13 semanas en monos *Cynomolgus* se llevaron a cabo. El estudio en conejos se realizó para examinar específicamente aspectos de tolerancia local. El estudio de 13 semanas en monos se realizó para confirmar que el cambio en la vía de administración y el uso del nuevo excipiente hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20) no tuviera un efecto sobre las características de seguridad Herceptin SC 600. Herceptin SC 600 fue bien tolerado a nivel local y sistémico.

La hialuronidasa se encuentra en la mayoría de los tejidos del cuerpo humano. Los datos no clínicos de hialuronidasa humana recombinante no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, incluidos los criterios de valoración de seguridad farmacológica. Estudios de toxicología reproductiva con rHuPH20 revelaron toxicidad embriofetal en ratones con alta-exposición sistémica, pero no mostraron potencial teratogénico.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La prueba positiva para HER2 es obligatoria para el comienzo de la terapia con Herceptin SC 600.

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico requiere el consentimiento del médico que prescribe. El riesgo-beneficio que conlleve alternar o cambiar Herceptin SC 600 con medicamentos biocomparables pero que no se consideren intercambiables, debe ser considerado cuidadosamente cuando la seguridad y la eficacia de la alternancia o cambio no hayan sido establecidas.

Herceptin SC 600 deberá ser administrado por un profesional médico calificado.

Es importante revisar la etiqueta del producto para confirmar que la formulación (Herceptin IV o Herceptin SC 600) que se administrará es consistente con lo que se prescribió al paciente.

El intercambio del tratamiento entre la fórmula de Herceptin IV y Herceptin SC 600 y viceversa utilizando los regímenes de dosis cada tres semanas (c/3 sem) se investigó en el estudio MO22982 (ver sección Reacciones secundarias y adversas – Estudios clínicos)

Con la finalidad de evitar errores en la medicación es importante verificar en la etiqueta del producto la formulación, para asegurarse que se administra Herceptin SC 600 (trastuzumab) y no Kadcyła® (trastuzumab-emtansina).

La formulación de Herceptin SC 600 **no** está propuesta para administración intravenosa y únicamente deberá administrarse por inyección subcutánea.

No se requiere dosis de carga.

La dosis fija recomendada de Herceptin SC 600 es de 600 mg cada tres semanas independientemente del peso corporal del paciente.

El sitio de inyección se deberá alternar entre el muslo derecho y el izquierdo. Las inyecciones nuevas se deberán colocar en piel sana por lo menos a 1 pulgada/2.5 cm del sitio anterior y nunca en áreas donde se presenta enrojecimiento, hematoma, sensibilidad, induración de la piel o en sitios con cualquier tipo de lesión. Durante el curso del tratamiento con Herceptin SC 600, otros medicamentos SC se deberán inyectar preferentemente en un sitio diferente.

Cuando se administra Herceptin SC 600, el tiempo de aplicación de la dosis es de 2 a 5 minutos cada tres semanas.

Duración del tratamiento

- Las pacientes con cáncer de mama metastásico (CMM) deben tratarse hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad no manejable.
- Las pacientes con cáncer de mama temprano (CMT) deben tratarse durante un año o hasta la recurrencia de la enfermedad o toxicidad no manejable, lo que ocurra primero. No se recomienda extender el tratamiento en el CMT más allá de un año (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia - Estudios clínicos/Eficacia).

Dosis perdida

Si se omite una dosis, se recomienda administrar la siguiente dosis de 600 mg (es decir, la dosis omitida) tan pronto como sea posible. El intervalo entre las dosis subsiguientes de Herceptin SC 600 no deberá ser menor a tres semanas.

Modificación de la dosis

No hubo reducción en la dosis de Herceptin SC 600 durante los estudios clínicos. Las pacientes pueden continuar el tratamiento con Herceptin SC 600 durante los periodos de mielosupresión reversible inducida por la quimioterapia, se les debe vigilar estrechamente para detectar posibles complicaciones de neutropenia durante este periodo. Deben seguirse las instrucciones específicas para reducir o mantener la dosis de quimioterapia.

Uso en poblaciones especiales

Pacientes geriátricos

Los datos sugieren que la farmacocinética de Herceptin SC 600 no es alterada con base en la edad (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia - Farmacocinética en poblaciones especiales). En los estudios clínicos, los pacientes ≥ 65 años de edad no recibieron dosis reducidas de HERCEPTIN SC 600.

Pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia de Herceptin SC 600 en pacientes < 18 años no ha sido establecida.

Manejo y eliminación:

La solución de 600 mg/5 mL está lista para su uso y no es necesario realizar una dilución.

Herceptin SC 600 debe inspeccionarse visualmente antes de la administración para asegurarse de que no haya partículas o decoloración.

La solución inyectable de Herceptin SC 600 es de un solo uso.

Una vez transferido del frasco ampula a la jeringa, el medicamento se debe usar de inmediato, desde un punto de vista microbiológico, puesto que el medicamento no contiene ningún conservador antimicrobiano.

Si no es utilizado inmediatamente, la preparación debe resguardarse en condiciones asépticas validadas y controladas.

Después de la transferencia de la solución a la jeringa, se recomienda reemplazar la aguja de transferencia por un tapón con rosca para jeringa para evitar el secado de la solución en la aguja y no comprometer la calidad del producto. La aguja de inyección hipodérmica debe estar conectada a la jeringa inmediatamente antes de la administración, seguido de ajuste del volumen de 5 mL.

Incompatibilidades

No se observaron incompatibilidades entre Herceptin SC 600 y los siguientes materiales:

- Jeringas de polipropileno o policarbonato
- Agujas de transferencia de acero inoxidable
- Jeringas de inyección
- Tapones cono luer de polietileno

Desecho de medicinas no utilizadas/expiradas

Se debe minimizar la liberación de productos farmacéuticos en el medio ambiente. Los medicamentos no deben desecharse a través de aguas residuales, y se debe evitar su desecho en los residuos caseros. Utilice “sistemas de recolección” establecidos, si están disponibles en su ubicación.

Los siguientes puntos deben cumplirse estrictamente con respecto al uso y eliminación de jeringas y otros objetos punzocortantes:

- Las agujas y jeringas nunca deben reutilizarse.
- Coloque todas las agujas y jeringas usadas en un recipiente de objetos punzocortantes (recipiente desechable a pruebas de pinchazos).

Siga los requisitos locales para la eliminación de medicamentos no utilizados/caducos o material desechable.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No se conoce ningún caso de sobredosis durante los estudios clínicos. Dosis únicas superiores a 10 mg/kg con trastuzumab IV no han sido probadas.

Se han administrado dosis únicas hasta de 960 mg con trastuzumab SC sin que hubiera reporte de efectos adversos.

15. PRESENTACIÓN

Caja de cartón con un frasco ampula con 5 mL (600 mg / 5 mL) e instructivo anexo.

16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Este medicamento no puede ser utilizado posterior a la fecha de caducidad-marcada en la etiqueta.

Almacenar los frascos ampula a 2°C - 8°C (Zonas climáticas OMS, I – IV). No congelar. Almacenar en su empaque original para proteger de la luz.

Los frascos no se deberán conservar más de 6 horas a temperatura ambiente (no almacenar a más de 25°C), podrá atemperarse en el tiempo antes señalado en una única ocasión. Si no se emplea, el producto deberá desecharse.

Consérvese la caja bien cerrada.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

- Su venta requiere receta médica.
- Este medicamento deberá ser prescrito por médicos especialistas
- Herceptin SC 600 no debe administrarse en inyección intravenosa rápida o en bolo IV
- No se deje al alcance de los niños.
- No se use en el embarazo y la lactancia.
- Literatura exclusiva para médicos.
- No se administre si ha sido congelado
- No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos
- No se agite
- Si no se administra todo el producto, deseche el sobrante.
- La información contenida en la presente IPP aplica sólo a Herceptin SC 600

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

También reporte las sospechas de reacciones adversas a través de la Unidad de Farmacovigilancia de Roche:

Tels. 5552585225, 800 821 8887

Correo: mexico.info@roche.com

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Titular del Registro:

F. Hoffmann – La Roche Ltd.

(Logo ROCHE)

Grenzacherstrasse 124,
4070 Basilea, Suiza.

Representante Legal:
Productos Roche, S.A. de C.V.
Cerrada de Bezares No. 9,
Col. Lomas de Bezares, C.P. 11910,
Miguel Hidalgo, Ciudad de México, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA

514M2015 SSA IV

® Marca Registrada

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

HERCEPTIN® SC 600

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Trastuzumab

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución

El frasco ampola contiene

Trastuzumab 600 mg

Vehículo c.s. 5 mL

Anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 de origen ADN recombinante expresado en células de ovario de hámster chino (CHO).

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Herceptin SC 600 está indicado para el tratamiento de cáncer de mama metastásico con tumores que sobreexpresan la proteína HER2:

- Como monoterapia para el tratamiento de las pacientes que han recibido uno o más regímenes quimioterapéuticos para la enfermedad metastásica.
- En combinación con paclitaxel o docetaxel para el tratamiento de las pacientes que no han recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica.
- En combinación con un inhibidor de aromatasa para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico positivo a receptores hormonales.

Cáncer de mama temprano (CMT)

Herceptin SC 600 está indicado para el tratamiento de cáncer de mama temprano HER2 positivo:

- Después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y/o la radioterapia (si aplica).
- Después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- En combinación con quimioterapia adyuvante con docetaxel y carboplatino.
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de Herceptin SC 600 adyuvante para cáncer de mama localmente avanzado (incluyendo inflamatorio) o tumores > de 2 cm de diámetro.

5. CONTRAINDICACIONES

Herceptin SC 600 está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a trastuzumab o a cualquier otro componente de la fórmula.

Su uso debe evitarse durante el embarazo (ver sección Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia).

Herceptin SC 600 no deberá administrarse de forma concomitante con antraciclinas, ni a pacientes con disnea de reposo debida a complicaciones de malignidad avanzada o comorbilidades.

6. PRECAUCIONES GENERALES

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, la denominación distintiva, así como el número de lote del producto administrado debe ser registrado claramente en el expediente del paciente.

El tratamiento con Herceptin SC 600 debe iniciarse siempre bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Reacciones relacionadas a la aplicación (RRAs)

Con Herceptin SC 600 se sabe que ocurren reacciones relacionadas con la aplicación (ver sección Reacciones secundarias y adversas).

Las RRAs pueden ser clínicamente difíciles de distinguir de las reacciones de hipersensibilidad.

Puede usarse premedicación para reducir el riesgo de ocurrencia de RRAs.

En general, la administración de Herceptin SC 600 fue bien tolerada. La mayoría de las reacciones (RRAs) relacionadas con el lugar de inyección fueron de intensidad grado 1 y 2. Sin embargo, se debe prestar atención ya que se han reportado reacciones relacionadas con la infusión (RRIs) TETM con la formulación intravenosa, que incluyen disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, reducción en la saturación de oxígeno y dificultad respiratoria, taquicardia supraventricular y urticaria. Se deberá vigilar en los pacientes la presencia de RRAs.

Los pacientes deben ser observados los primeros 60 minutos posteriores a la primera inyección y durante 30 minutos después de las siguientes inyecciones, por si se llegará a presentar alguna RRA.

Estas RRAs se pueden tratar con un analgésico/antipirético como meperidina o paracetamol, o con un antihistamínico como difenhidramina. Las reacciones serias que se han presentado con la formulación intravenosa, han sido tratadas exitosamente con medidas de apoyo como la administración de oxígeno, beta-agonistas o corticosteroides. En casos muy raros, estas reacciones se han asociado a un curso clínico que culmine fatalmente. El riesgo de una reacción fatal puede incrementarse en las pacientes que han experimentado disnea de reposo por las complicaciones propias de la enfermedad avanzada o a comorbilidades. Estos pacientes no deben ser tratados con Herceptin SC 600.

Reacciones pulmonares

Se han reportado efectos secundarios pulmonares severos con el uso de la formulación intravenosa en el entorno post-comercialización. Estos eventos ocasionalmente han tenido un resultado fatal y pueden ocurrir como parte de una reacción relacionada con la infusión o con un inicio tardío. Asimismo,

se han reportado casos de enfermedad pulmonar intersticial incluyendo infiltrados pulmonares, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, neumonía intersticial, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria.

Los factores de riesgo asociados con enfermedad pulmonar intersticial (neumonitis) incluyen terapia previa o concomitante con otras terapias conocidas antineoplásicas tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo debido a complicaciones de malignidad avanzada y comorbilidades pueden tener un riesgo mayor 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.

Disfunción cardíaca

Consideraciones generales

Pacientes tratados con Herceptin SC 600 tienen un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de la *New York Heart Association* [NYHA]) o disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes que recibieron terapia con Herceptin SC 600 solo o en combinación con taxanos seguido de régimen quimioterapéutico que contiene antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). Esta reacción puede ser de moderada a severa y se ha asociado a casos de muerte (ver sección Reacciones secundarias y adversas). Además, se debe tener precaución con los pacientes en tratamiento que presentan un mayor riesgo cardíaco, por ejemplo, hipertensión, enfermedad de arterias coronarias documentada, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), disfunción diastólica y edad avanzada.

Las simulaciones del modelo farmacocinético de la población estudiada indican que trastuzumab puede permanecer en la circulación hasta por 7 meses después de suspender el tratamiento con trastuzumab. Los pacientes que reciben antraciclinas después de suspender Herceptin SC 600 pueden tener un mayor riesgo de disfunción cardíaca.

Si es posible, los médicos deberán evitar la terapia a base de antraciclinas hasta por 7 meses después de suspender Herceptin SC 600. Si se emplean antraciclinas, se deberá monitorear cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

Los candidatos a tratamiento con Herceptin SC 600, especialmente aquellos con exposición previa a una antraciclina, se deberán someter a valoración cardíaca basal, incluyendo historia clínica, examen físico, electrocardiograma y ecocardiograma o ventriculografía nuclear (MUGA, *multigated acquisition scanning*). El monitoreo puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollan disfunción cardíaca, incluyendo signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Valoraciones cardíacas, iguales a las realizadas antes de iniciar tratamiento se deberán repetir cada 3 meses durante el tratamiento y después de su discontinuación cada 6 meses hasta 24 meses después de la última administración de Herceptin SC 600. Se debe efectuar una cuidadosa evaluación del beneficio-riesgo antes de decidir el tratamiento con Herceptin SC 600.

Si la FEVI (fracción de eyección ventricular izquierda) disminuye 10 puntos con respecto al valor basal y a menos del 50%, Herceptin SC 600 se deberá aplazar y se repetirá la valoración dentro de un intervalo de 3 semanas. Si no mejora la FEVI, o ha disminuido aún más o se ha desarrollado una insuficiencia cardíaca congestiva clínicamente significativa, se deberá considerar ampliamente la discontinuación de Herceptin SC 600, a menos que se estime que los beneficios para el paciente superan los riesgos.

Los pacientes que desarrollan disfunción cardíaca asintomática se pueden beneficiar de un monitoreo más frecuente (por ejemplo, cada 6-8 semanas). Si el paciente muestra una disminución continua de la función ventricular izquierda; pero sigue siendo asintomático; el médico deberá considerar la discontinuación de la terapia al menos que el beneficio individual para el paciente sea mayor al riesgo.

No se ha estudiado prospectivamente la seguridad para continuar o reanudar Herceptin SC 600 en pacientes que experimentan disfunción cardíaca. Si durante la terapia de Herceptin SC 600 se desarrolla insuficiencia cardíaca sintomática, se deberá tratar con los medicamentos estándar para insuficiencia cardíaca (IC). En los estudios pivotaes, la mayoría de los pacientes que desarrollaron IC o disfunción cardíaca asintomática, mejoraron con el tratamiento estándar de IC a base de un inhibidor de enzima convertidora de angiotensina (ECA) o bloqueador del receptor de angiotensina (BRA) y un beta bloqueador. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos y evidencia de un beneficio clínico con el tratamiento de Herceptin SC 600 continuaron con él sin presentar eventos cardíacos clínicos adicionales.

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Herceptin SC 600 y las antraciclinas no se deberán administrar concomitantemente en el tratamiento de cáncer de mama metastásico.

Cáncer de mama temprano (CMT)

En los pacientes con CMT, las valoraciones cardíacas, tal como se realizaron antes del inicio del tratamiento, se deberán repetir cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses después de la discontinuación del tratamiento, hasta 24 meses después de la última administración de Herceptin SC 600. En los pacientes que reciben quimioterapia que contiene antraciclinas, se recomienda monitoreo adicional y se deberá realizar anualmente hasta por 5 años después de la última administración de Herceptin SC 600; o más tiempo, si se observa una disminución continua en la FEVI.

Los pacientes con antecedentes de infarto agudo al miocardio (IAM), angina de pecho que requiere medicamento, antecedentes o presencia de ICC (NYHA II-IV), otras cardiomiopatías, arritmia cardíaca que requiere medicación, enfermedad valvular cardíaca clínicamente significativa, hipertensión poco controlada (hipertensión controlada con un medicamento estándar elegible) y derrame pericárdico con compromiso hemodinámico se excluyeron de los estudios clínicos de trastuzumab adyuvante en cáncer de mama.

Tratamiento adyuvante

Herceptin SC 600 y antraciclinas no se deberán administrar concomitantemente en el ámbito de tratamiento adyuvante.

Se observó un incremento en la incidencia de eventos cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando se administró trastuzumab IV después de quimioterapia con antraciclina en comparación con la administración de un esquema sin antraciclinas a base de docetaxel y carboplatino en pacientes con CMT. La incidencia fue más pronunciada cuando trastuzumab IV se administró simultáneamente con taxanos que cuando se administró secuencialmente después de taxanos. Independientemente del esquema empleado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos ocurrieron durante los primeros 18 meses.

Los factores de riesgo para un evento cardíaco identificados en cuatro grandes estudios adyuvantes incluyen: edad avanzada (>50 años), FEVI baja en la medición basal (<55%) o disminución de la FEVI de 10 – 15 puntos, ya sea antes o después del inicio del tratamiento con paclitaxel, del tratamiento de Herceptin SC 600 o del uso previo o concomitante con medicamentos antihipertensivos. En los pacientes que reciben Herceptin SC 600 después de completar quimioterapia adyuvante, el riesgo de

disfunción cardíaca se asoció con una dosis acumulada más alta de antraciclina administrada antes del inicio de Herceptin SC 600 y un índice de masa corporal más elevado (IMC >25 kg/m²).

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En los pacientes con CMT elegibles para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, se deberá emplear con precaución Herceptin SC 600 en forma concomitante con antraciclinas y únicamente en pacientes sin tratamiento previo con quimioterapia. Las máximas dosis acumulativas de los esquemas de antraciclinas en dosis bajas no deberán exceder de 180 mg/m² (doxorubicina) o 360 mg/m² (epirubicina).

Si los pacientes se trataron concomitantemente con antraciclinas en dosis bajas y Herceptin SC 600 en el ámbito neoadyuvante, no se deberá administrar quimioterapia citotóxica adicional después de la cirugía.

La experiencia clínica en el ámbito neoadyuvante-adyuvante es limitada en pacientes mayores de 65 años de edad.

Efectos de la hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20)

La información preclínica de hialuronidasa humana recombinante no muestra riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, incluidos los criterios de valoración de seguridad farmacológica.

Efectos en la capacidad de conducir o de manejar maquinaria

Herceptin SC 600 tiene una mínima influencia en la capacidad para conducir o manejar maquinaria. Pueden producirse mareos y somnolencia durante el tratamiento con Herceptin SC 600 (ver sección Reacciones secundarias y adversas). Los pacientes que experimenten síntomas relacionados a la aplicación deben ser advertidos de no manejar o utilizar maquinaria hasta que los síntomas desaparezcan completamente.

Uso en poblaciones especiales

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de Herceptin SC 600 en pacientes pediátricos menores a 18 años de edad no ha sido establecida.

Uso geriátrico

Los datos sugieren que la disposición de Herceptin SC 600 no se altera con base en la edad.

Deterioro renal

En un análisis de farmacocinética poblacional, el deterioro renal no mostró afectar la biodisponibilidad de trastuzumab.

Deterioro hepático

Sin datos para reportar.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Fertilidad

No es conocido si Herceptin SC 600 puede afectar la capacidad reproductiva. Estudios de reproducción animal no revelaron evidencia de alteración de la fertilidad o daño fetal (ver sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

Anticoncepción

Las mujeres con potencial de embarazo deben ser notificadas para utilizar un método efectivo de anticoncepción durante el tratamiento con Herceptin SC 600 y por los 7 meses posteriores a que el tratamiento haya concluido.

Embarazo

Se han reportado casos de crecimiento y/o falla renal en asociación con oligohidramnios, algunos asociados con hipoplasia pulmonar letal para el feto, en mujeres embarazadas que recibieron Herceptin SC 600 en la etapa de comercialización.

Herceptin SC 600 debe evitarse durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre sea mayor que el riesgo potencial para el feto.

Las mujeres que se embaracen deben ser advertidas de la posibilidad de daño para el feto. Si una mujer embarazada es tratada con Herceptin SC 600, o si una paciente se embaraza mientras está recibiendo Herceptin SC 600 o 7 meses después de la última dosis de Herceptin SC 600 es deseable realizar un estrecho control por un equipo multidisciplinario.

Lactancia

Se desconoce si Herceptin SC 600 es secretado en la leche humana. Dado que la IgG humana se secreta en la leche, y desconociéndose el daño potencial para el niño, debe evitarse la lactancia durante el tratamiento con Herceptin SC 600 y durante los 7 meses posteriores a la finalización del tratamiento (ver sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad-Lactancia).

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Estudios clínicos

La tabla 7 resume las reacciones adversas al medicamento (RAMs) que han sido reportadas en relación al uso de Herceptin SC 600 solo o en combinación con quimioterapia en estudios clínicos pivotales. Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto visto en los estudios clínicos pivotales.

Como Herceptin SC 600 es comúnmente usado con otros agentes quimioterapéuticos y radioterapia se dificulta a menudo cerciorarse de la relación causal de un evento adverso a un medicamento/radioterapia.

La categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa al medicamento está basada en la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy raro ($< 1/10,000$), no conocido (no puede ser estimado de los datos disponibles). Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1. Resumen de las reacciones adversas al medicamento que ocurrieron en pacientes tratados con Herceptin SC 600 en estudios clínicos

Clase órgano/sistema	Evento adverso *	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Muy común
	Infección	Muy común
	Influenza	Común
	Sepsis neutropénica	Común
	Faringitis	Común
	Sinusitis	Común
	Rinitis	Común
	Infección del tracto respiratorio superior	Común
	Infección del tracto urinario	Común
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy común
	Trombocitopenia	Muy común
	Neutropenia febril	Muy común
	Decremento del conteo de leucocitos/leucopenia	Muy común
	Neutropenia	Muy común
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Común
	Choque anafiláctico	Raro
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Pérdida de peso	Muy común
	Aumento de peso	Muy común
	Pérdida del apetito	Muy común
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy común
	Depresión	Común
	Ansiedad	Común
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Muy común
	Dolor de cabeza	Muy común
	Parestesia	Muy común
	Hipoestesia	Muy común
	Disgeusia	Muy común
	Hipertonía	Común
	Neuropatía periférica	Común
	Somnolencia	Común
Trastornos oculares	Incremento del lagrimeo	Muy común
	Conjuntivitis	Muy común
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	No común
Trastornos cardíacos	Fracción de eyección disminuida	Muy común
	*1Taquiarritmia supraventricular	Común
	*Enfermedad cardíaca (congestiva)	Común

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA
Herceptin® SC 600 (F.F. Solución)



Clase órgano/sistema	Evento adverso *	Frecuencia
	Miocardopatía	Común
	¹ Palpitación	Común
	Derrame pericárdico	No común
Trastornos vasculares	Linfedema	Muy común
	Bochornos	Muy común
	⁺¹ Hipotensión	Común
	Hipertensión	Común
	Vasodilatación	Común
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	⁺ Disnea	Muy común
	Epistaxis	Muy común
	Dolor orofaríngeo	Muy común
	Tos	Muy común
	Rinorrea	Muy común
	Asma	Común
	Enfermedades de pulmón	Común
	⁺ Derrame pleural	Común
	Neumonía	Común
	Neumonitis	No común
	Sibilancias	No común
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy común
	Vómito	Muy común
	Náusea	Muy común
	Dolor abdominal	Muy común
	Dispepsia	Muy común
	Estreñimiento	Muy común
	Estomatitis	Muy común
Trastornos hepatobiliares	Daño hepatocelular	Común
	Ictericia	Raro
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Muy común
	Erupción	Muy común
	Alopecia	Muy común
	Síndrome de eritrodisestesia palmar plantar	Muy común
	Alteraciones de las uñas	Muy común
	Acné	Común
	Dermatitis	Común
	Piel seca	Común
	Hiperhidrosis	Común
	Erupción maculopapular	Común
	Prurito	Común
	Onicoclasia	Común
	Urticaria	No común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy común
	Mialgia	Muy común
	Artritis	Común
	Dolor de espalda	Común
	Dolor de huesos	Común
	Espasmos musculares	Común

Clase órgano/sistema	Evento adverso *	Frecuencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor de cuello	Común
	Dolor de extremidades	Común
	Astenia	Muy común
	Dolor torácico	Muy común
	Escalofríos	Muy común
	Fatiga	Muy común
	Enfermedad similar a la influenza	Muy común
	Reacciones relacionadas con la aplicación	Muy común
	Dolor	Muy común
	Pirexia	Muy común
	Edema periférico	Muy común
	Inflamación de mucosas	Muy común
	Edema	Común
	Dolor en la zona de inyección**	Común
	Malestar	Común
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Onicopatías	Muy común

* Las reacciones adversas al medicamento (RAMs) fueron identificadas como los eventos que ocurrieron con al menos una diferencia del 2% en comparación con el grupo de control en al menos uno de los estudios clínicos aleatorizados más importantes.

** El dolor en el sitio de inyección se identificó como una reacción adversa en el estudio BO22227 en el brazo SC. Las RAM se agregaron a la categoría apropiada de clase de órgano/sistema y se presentan en una sola tabla según la incidencia más alta observada en cualquiera de los principales ensayos clínicos.

+ Denota las reacciones adversas que se han notificado en relación con un resultado mortal.

1 Indica las reacciones adversas que se presentan en gran parte en asociación con reacciones relacionadas con la aplicación. Los porcentajes específicos para éstos no están disponibles.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca congestiva (Clase NYHA II-IV) es una reacción adversa común a Herceptin. Se ha asociado con desenlace fatal. En pacientes tratados con Herceptin IV se han observado signos y síntomas de disfunción cardíaca, tales como disnea, ortopnea, aumento de tos, edema pulmonar, galope S₃ o reducción de la fracción de eyección ventricular (ver sección Precauciones generales).

Cáncer de mama metastásico

Dependiendo de los criterios utilizados para definir la disfunción cardíaca, la incidencia en los estudios pivotaes metastásicos varió entre el 9% y el 12% en el grupo tratado con trastuzumab + paclitaxel, en comparación con el 1% - 4% para el grupo que recibió paclitaxel solo. Para la monoterapia con trastuzumab, la tasa fue del 6% - 9%. La tasa más elevada de disfunción cardíaca fue observada en las pacientes que estaban recibiendo trastuzumab + antraciclina/ciclofosfamida (27%) y fue significativamente más elevada que la tasa reportada para el grupo tratado con antraciclina/ciclofosfamida sola (7% - 10%). En un estudio posterior con control prospectivo de la función cardíaca, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática fue del 2.2% en las pacientes tratadas con trastuzumab y docetaxel, comparado con el 0% en las que recibieron docetaxel solo. La

mayoría de los pacientes (79%) que desarrollaron disfunción cardíaca en estos estudios experimentó una mejoría después de recibir tratamiento estándar para ICC.

Cáncer de mama temprano (ámbito adyuvante)

En tres estudios clínicos pivotaes de trastuzumab adyuvante administrado en combinación con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca grado 3/4 (ICC sintomática) fue similar en los pacientes a los que se administró quimioterapia sola y en los pacientes a los que se administró trastuzumab secuencial a un taxano (0.3 - 0.4%). Se observó un índice más elevado en los pacientes a los que se administró trastuzumab concomitante con un taxano (2.0%). A 3 años, el índice de eventos cardíacos en pacientes que recibieron AC→P (doxorubicina más ciclofosfamida seguida de paclitaxel) + H (trastuzumab) se estimó en 3.2%, en comparación con 0.8% en los pacientes tratados con AC→P. No se observó incremento en la incidencia acumulativa de eventos cardíacos durante el seguimiento adicional hasta a 5 años.

A 5.5 años, los índices de eventos cardíacos sintomáticos o FEVI fueron 1.0%, 2.3% y 1.1% en los grupos de tratamiento AC→D (doxorubicina más ciclofosfamida, seguida por docetaxel), AC→DH (doxorubicina más ciclofosfamida, seguida por docetaxel más trastuzumab) y DCarbH (docetaxel, carboplatino y trastuzumab), respectivamente. Para ICC sintomática (NCI-CTC grado 3-4), los índices a 5 años fueron 0.6%, 1.9% y 0.4% en los grupos de tratamiento AC→D, AC→DH, y DCarbH, respectivamente. El riesgo general de desarrollar eventos cardíacos sintomáticos fue bajo y similar en los pacientes de los grupos AC→D y DCarbH; en relación a ambos grupos, AC→D y DCarbH; hubo un incremento en el riesgo de desarrollar un evento cardíaco sintomático en los pacientes del grupo AC→DH, siendo discernible por un aumento continuo del índice acumulativo de eventos cardíacos sintomáticos o FEVI hasta de 2.3% en comparación con aproximadamente 1% en los dos grupos de comparador AC→D y DCarbH).

Cuando se administró trastuzumab después de completar la quimioterapia adyuvante, se observó insuficiencia cardíaca NYHA clase III-IV en 0.6% de los pacientes del grupo de un año después de una mediana de seguimiento de 12 meses. Después de una mediana de seguimiento de 3.6 años, la incidencia de ICC severa y disfunción ventricular izquierda posterior a terapia de trastuzumab de 1 año permaneció baja en 0.8% y 9.8%, respectivamente.

En el estudio BO16348 después de una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC grave (III y IV según la NYHA) en el grupo de tratamiento de trastuzumab por un año fue del 0.8% y la tasa de disfunción ventricular izquierda sintomática y asintomática leve fue del 4.6 %.

La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de por lo menos dos valores de FEVI consecutivos del $\geq 50\%$ después del evento) fue evidente en el caso del 71.4% de los pacientes tratados con Herceptin SC 600. La reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda sintomática y asintomática leve se demostró en el 79.5 % de los pacientes. Aproximadamente el 17% de los eventos relacionados con disfunción cardíaca ocurrieron después de finalizar Herceptin SC 600.

En los análisis conjuntos de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831, con una mediana de seguimiento de 8.1 años en el grupo de AC→PH (doxorubicina más ciclofosfamida, seguidas por paclitaxel más trastuzumab), la incidencia por paciente de disfunción cardíaca de nueva aparición, determinada por la FEVI, permaneció sin cambios en comparación con el análisis realizado a una mediana de seguimiento de 2.0 años en el grupo de AC→PH: 18.5% de los pacientes de AC→PH con disminución de la FEVI de $\geq 10\%$ hasta menos de 50%. Se reportó reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda en el 64.5% de los pacientes que experimentaron una ICC sintomática en el grupo

AC→PH, siendo asintomática en el último seguimiento, y con una recuperación total o parcial de la FEVI en el 90.3%.

Cáncer de mama temprano (ámbito neoadyuvante-adyuvante)

En el estudio pivotal MO16432 Herceptin IV se administró de manera concomitante con quimioterapia neoadyuvante con tres ciclos de doxorubicina (una dosis acumulativa de 180 mg/m²). La incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue 1.7% en el grupo de tratamiento con Herceptin IV.

En el estudio pivotal BO22227, Herceptin SC 600 se administró de manera concomitante con la quimioterapia neoadyuvante que contenía cuatro ciclos de epirubicina (dosis acumulada de 300 mg / m²); a una mediana de seguimiento de más de 70 meses, la incidencia de insuficiencia cardíaca/insuficiencia cardíaca congestiva fue del 0.3% en el grupo de Herceptin administrado por vía IV y 0.7% en el grupo de Herceptin SC 600. En pacientes con bajo peso (<59 kg) la dosis fija utilizada en el grupo de Herceptin SC 600 no se asoció con un mayor riesgo de episodios cardíacos o disminución significativa de la FEVI.

Toxicidad hematológica

Cáncer de mama

La toxicidad hematológica no es frecuente tras la administración de trastuzumab IV como monoterapia a pacientes con enfermedad metastásica. Se han observado leucopenia, trombocitopenia y anemia de grado 3 según la clasificación de la OMS, en < 1 % de las pacientes. No se ha observado toxicidad de grado 4 de la clasificación de OMS. Hubo un incremento en la toxicidad hematológica grado 3 y 4 de la clasificación de la OMS en pacientes tratados con la combinación trastuzumab más paclitaxel, con respecto a las pacientes que estaban recibiendo paclitaxel solo (34 % versus 21 %). La toxicidad hematológica también aumentó en las pacientes que recibieron trastuzumab y docetaxel en comparación con las tratadas con docetaxel solo (32% versus 22% con neutropenia de grado 3 – 4, según los criterios comunes de toxicidad del NCI-CTC). La incidencia de neutropenia febril/sepsis neutropénica también creció en las pacientes tratadas con trastuzumab y docetaxel (23% versus 17% en las que recibieron docetaxel solo).

De acuerdo con los criterios NCI-CTC, en el estudio BO16348 hubo un 0.4% de pacientes tratadas con trastuzumab IV que experimentaron un cambio de 3 o 4 grados del valor basal, frente al 0.6% en el grupo de observación.

Reacciones relacionadas con la aplicación (RRAs) e hipersensibilidad

En ensayos clínicos se observaron RRAs tales como escalofríos y/o fiebre, disnea, hipotensión, sibilancia, broncoespasmo, taquicardia, saturación reducida de oxígeno y dificultad respiratoria se observaron en todos los estudios clínicos de Herceptin y para las formulaciones tanto de IV como de SC (ver sección Precauciones generales).

Las RRAs pueden ser clínicamente difíciles de distinguir de las reacciones de hipersensibilidad.

El índice de RRAs de todos los grados varió entre los estudios dependiendo de la indicación, de si se administró Herceptin en forma concomitante o como monoterapia y de la metodología para la recopilación de datos.

En CMM, el índice de reacciones relacionadas con la infusión varió de 49% a 54% en el grupo de Herceptin IV en referencia a 36% a 58% en el grupo del comparador (el cual pudo haber incluido otra

quimioterapia). Las severas (grado 3 y mayor) variaron de 5% a 7% en el grupo con Herceptin en comparación con 5 a 6% en el grupo del comparador.

En CMT, el índice de RRAs varió de 18% a 54% en el grupo que contenía Herceptin en referencia a 6% a 50% en el grupo del comparador (el cual pudo haber incluido otra quimioterapia). Las severas (grado 3 y mayor) variaron de 0.5% a 6% en el grupo con Herceptin en comparación con 0.3% a 5 % en el grupo del comparador.

En el ámbito neoadyuvante-adyuvante del tratamiento de CMT (BO22227), el índice de RRAs coincidió con lo anterior y fue de 37.2% en el grupo Herceptin IV a 47.8% en el grupo Herceptin SC 600, los eventos graves (grado 3) fueron 2.0% y 1.7% en los grupos IV y SC, respectivamente durante la fase de tratamiento. No hubo RRAs grado 4 o 5.

Se observaron reacciones anafilactoides en casos aislados.

Toxicidad hepática y renal

Cáncer de mama

Se ha observado toxicidad hepática de grado 3 o 4 de la clasificación de la OMS en el 12% de las pacientes tras la administración de Herceptin SC 600 como monoterapia contra la enfermedad metastásica. Esta toxicidad fue asociada con la progresión de la enfermedad en el hígado en el 60% de estas pacientes.

La toxicidad hepática de grado 3 o 4 de la clasificación de OMS fue observada menos frecuentemente en las pacientes que recibieron trastuzumab y paclitaxel en comparación con las pacientes que recibieron paclitaxel solo (7 % vs 15 %). No se ha detectado toxicidad renal de grado 3 o 4 de la clasificación de la OMS.

En un análisis farmacocinético de la población, la insuficiencia renal no demostró afectar la distribución de trastuzumab.

Diarrea

Cáncer de mama

De las pacientes tratadas con monoterapia contra la enfermedad metastásica de trastuzumab el 27% experimentaron diarrea. Además, se observó un incremento en la incidencia de diarrea de media a moderada intensidad, en las pacientes que recibieron Herceptin en combinación con paclitaxel con respecto a las pacientes que recibieron paclitaxel solo.

En el estudio BO16348, el 8% de las pacientes tratadas con trastuzumab presentaron diarrea durante el primer año de tratamiento.

Infecciones

Se ha registrado un incremento en la incidencia de infecciones, principalmente infecciones leves de las vías respiratorias altas de poca importancia clínica, entre pacientes tratados con Herceptin.

Descripción de reacciones adversas relacionadas con la formulación subcutánea

Reacciones relacionadas a hialuronidasa

La información preclínica de hialuronidasa humana recombinante no muestra riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, incluidos los criterios de valoración de seguridad farmacológica. Estudios de toxicología reproductiva con rHuPH20 revelaron toxicidad embriofetal en ratones con alta exposición sistémica, pero no mostraron potencial teratogénico.

Inmunogenicidad de la hialuronidasa

En el tratamiento de cáncer de mama temprano (neoadyuvancia-adyuvancia) 16.3% (48/295) de los pacientes tratados con Herceptin SC 600 desarrollaron anticuerpos contra el excipiente hialuronidasa (rHuPH20) independientemente de la presencia de anticuerpos en el momento basal. No se detectaron anticuerpos neutralizantes anti-rHuPH20.

La relevancia clínica de estos anticuerpos no se conoce, sin embargo, la farmacocinética, eficacia (determinados por la respuesta patológica completa [RPC]) o la seguridad, determinada por la ocurrencia de reacciones relacionadas con la administración (RRAs) de Herceptin SC 600 no parecen ser afectadas negativamente por estos anticuerpos.

Intercambio del tratamiento entre las fórmulas de Herceptin IV y Herceptin SC 600 y viceversa

El estudio MO22982 investigó el intercambio de la formulación de Herceptin IV a Herceptin SC 600 y viceversa en pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo, con el objetivo primario de evaluar la preferencia del paciente entre Herceptin IV o Herceptin SC 600. En este estudio se investigaron 2 cohortes (una que usó el frasco ampola de Herceptin SC 600 y una que usó Herceptin SC 600 en Dispositivo de inyección única (SID) empleando un diseño de 2 grupos con entrecruzamiento con pacientes aleatorizados a una de dos diferentes secuencias de tratamiento con Herceptin c/3 sem: (Herceptin IV (ciclos 1-4) → Herceptin SC 600 (ciclos 5-8), o SC (ciclos 1-4) → IV (ciclos 5-8)). Los pacientes eran nuevos al tratamiento con Herceptin IV (20.3%) o expuestas previamente a Herceptin IV (79.7%) como parte del tratamiento adyuvante en curso para cáncer de mama temprano HER2 positivo. En general, los intercambios entre las fórmulas de Herceptin IV a Herceptin SC 600 y viceversa fueron bien tolerados.

Las tasas de los eventos adversos serios, eventos adversos grado 3 y suspensiones del tratamiento debido a los eventos adversos fueron bajas (<5%) antes del intercambio (ciclos 1-4) y estas fueron similares posterior al intercambio (ciclos 5-8). No se reportaron eventos adversos de grado 4 o grado 5.

Seguridad y tolerabilidad de Herceptin SC 600 en pacientes con cáncer de mama temprano

El estudio MO28048 investigó la seguridad y tolerabilidad de Herceptin SC 600 como tratamiento adyuvante para pacientes con cáncer de mama temprano HER2 en cualquiera de las cohortes de Herceptin, ya fuese Herceptin SC 600 frasco ampola (N=1868 pacientes, incluidos 20 pacientes que recibieron terapia neoadyuvante) o cohorte Herceptin SC 600 SID (N=710 pacientes, incluidos 21 pacientes que recibieron terapia neoadyuvante). El análisis primario incluyó pacientes con una mediana de seguimiento de hasta 23.7 meses, sin nuevas señales de seguridad. Los resultados fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de Herceptin IV y Herceptin SC 600. Además, el tratamiento de los pacientes con peso corporal menor al de la dosis fija de Herceptin SC 600 en cáncer de mama temprano no se asoció con un mayor riesgo de seguridad, eventos adversos severos y eventos adversos graves, en comparación con los pacientes de mayor peso corporal. Los resultados

del estudio BO22227, en una mediana de seguimiento superior a 70 meses también fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido para Herceptin IV y Herceptin SC 600, y no se observaron nuevas señales de seguridad.

Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas al medicamento han sido identificadas con la experiencia posterior a la comercialización de Herceptin SC 600.

Tabla 2. Reacciones adversas notificadas en la post-comercialización

Clase órgano/sistema	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Hipoprotrombinemia
	Trombocitopenia inmune
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafilactoide
	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos oculares	Madarosis
Trastornos cardíacos	Choque cardiogénico
	Taquicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo
	Disminución de la saturación de oxígeno
	Insuficiencia respiratoria
	Enfermedad pulmonar intersticial
	Infiltración pulmonar
	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
	Dificultad respiratoria
	Fibrosis pulmonar
	Hipoxia
Trastornos renales y urinarios	Edema laríngeo
	Glomerulonefropatía
	Insuficiencia renal
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Hipoplasia pulmonar
	Hipoplasia renal
	Oligohidramnios

Eventos adversos

La tabla 3 indica los eventos adversos que históricamente han sido reportados en pacientes que han recibido tratamiento con trastuzumab. Como no hay evidencia de una asociación causal entre trastuzumab y estos eventos, no se consideran previstos para la presentación de informes regulatorios.

Tabla 3. Eventos adversos

Clase órgano/sistema	Evento adverso
Infecciones e infestaciones	Meningitis
	Bronquitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucemia
Trastornos del sistema nervioso	Trastorno cerebrovascular

	Letargo
	Coma
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Hipo
	Disnea de esfuerzo
Trastornos gastrointestinales	Gastritis
	Pancreatitis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios	Disuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor de las mamas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Molestia en el pecho

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

No se han realizado estudios formales de interacción con Herceptin SC 600 en seres humanos. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre Herceptin SC 600 y los medicamentos concomitantes utilizados en ensayos clínicos.

En los estudios en los que se administró Herceptin SC 600 en combinación con docetaxel, carboplatino o anastrozol, la farmacocinética de estos medicamentos no se alteró ni alteró la farmacocinética de Herceptin SC 600.

Las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina (y sus principales metabolitos 6- α hidroxil-paclitaxel, OH-P, y doxorubicinol, DOL) no se alteraron por la presencia de trastuzumab. Sin embargo, trastuzumab podría aumentar la exposición general 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 está claro. No se observó cambio alguno en las concentraciones de trastuzumab en presencia de paclitaxel y doxorubicina.

Los resultados de un subestudio de interacción farmacológica que evaluó la farmacocinética de capecitabina y cisplatino cuando se usó con o sin trastuzumab sugirieron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo 5-FU) de capecitabina no se vio afectada por el uso concomitante de cisplatino o por el uso concomitante de cisplatino más trastuzumab. Sin embargo, la capecitabina misma mostró concentraciones más altas y una semivida más larga cuando se combinó con trastuzumab. Los datos también sugirieron que la farmacocinética del cisplatino no se ve afectada por el uso concomitante de capecitabina o por el uso concomitante de capecitabina más trastuzumab.

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Trastuzumab SC fue bien tolerado en conejos (especies no vinculantes) y monos cynomolgus (especie de unión) en los estudios de toxicidad de dosis simple y dosis repetidas, respectivamente.

Carcinogénesis

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad para establecer el potencial carcinógeno de Herceptin SC 600.

Teratogénesis

Se han llevado a cabo estudios sobre la reproducción en monos *Cynomolgus* con dosis de Herceptin hasta 25 veces superiores a la dosis semanal de mantenimiento en el ser humano, de 2 mg/kg, sin que se evidenciara daño fetal. Sin embargo, al evaluar el riesgo de toxicidad reproductiva en humanos, es importante considerar el significado de la forma del receptor HER2 de los roedores en el desarrollo embrionario normal, así como la muerte embrionaria en ratones mutantes sin este receptor. Se observó transferencia placentaria de trastuzumab durante la fase temprana (días 20 - 50 de la gestación) y tardía (días 120 - 150 de la gestación) en el periodo de desarrollo fetal.

Fertilidad

En un estudio con monos *Cynomolgus* en período de reproducción, con dosis de Herceptin 25 veces superiores a las de mantenimiento semanal en el ser humano que es de 2 mg/kg, no se observó evidencia relevante de que trastuzumab tenga influencia en la fertilidad.

Lactancia

En un estudio con monos *Cynomolgus*, con dosis de Herceptin 25 veces superiores a las de mantenimiento semanal en el ser humano que es de 2 mg/kg, de los días 120 a 150 de embarazo, se observó que trastuzumab es secretado en la leche post-parto. La exposición de trastuzumab en el útero y la presencia de trastuzumab en el suero de monos lactantes no se ha asociado con ninguna reacción adversa sobre su crecimiento o desarrollo desde el nacimiento hasta el primer mes de edad.

Efectos de la hialuronidasa sobre la fertilidad

Un estudio de dosis única en conejos y un estudio de toxicidad de dosis repetidas de 13 semanas en monos *Cynomolgus* se llevaron a cabo. El estudio en conejos se realizó para examinar específicamente aspectos de tolerancia local. El estudio de 13 semanas en monos se realizó para confirmar que el cambio en la vía de administración y el uso del nuevo excipiente hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20) no tuviera un efecto sobre las características de seguridad Herceptin SC 600. Herceptin SC 600 fue bien tolerado a nivel local y sistémico.

La hialuronidasa se encuentra en la mayoría de los tejidos del cuerpo humano. Los datos no clínicos de hialuronidasa humana recombinante no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, incluidos los criterios de valoración de seguridad farmacológica. Estudios de toxicología reproductiva con rHuPH20 revelaron toxicidad embriofetal en ratones con alta exposición sistémica, pero no mostraron potencial teratogénico.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La prueba positiva para HER2 es obligatoria para el comienzo de la terapia con Herceptin SC 600.

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico requiere el consentimiento del médico que prescribe.

El riesgo-beneficio que conlleve alternar o cambiar Herceptin SC 600 con medicamentos biocomparables pero que no se consideren intercambiables, debe ser considerado cuidadosamente cuando la seguridad y la eficacia de la alternancia o cambio no hayan sido establecidas.

Herceptin SC 600 deberá ser administrado por un profesional médico calificado.

Es importante revisar la etiqueta del producto para confirmar que la formulación (Herceptin IV o Herceptin SC 600) que se administrará es consistente con lo que se prescribió al paciente.

El intercambio del tratamiento entre la fórmula de Herceptin IV y Herceptin SC 600 y viceversa utilizando los regímenes de dosis cada tres semanas (c/3 sem) se investigó en el estudio MO22982 (ver sección Reacciones secundarias y adversas – Estudios clínicos)

Con la finalidad de evitar errores en la medicación es importante verificar en la etiqueta del producto la formulación, para asegurarse que se administra Herceptin SC 600 (trastuzumab) y no Kadcyła® (trastuzumab-emtansina).

La formulación de Herceptin SC 600 **no** está propuesta para administración intravenosa y únicamente deberá administrarse por inyección subcutánea.

No se requiere dosis de carga.

La dosis fija recomendada de Herceptin SC 600 es de 600 mg cada tres semanas independientemente del peso corporal del paciente.

El sitio de inyección se deberá alternar entre el muslo derecho y el izquierdo. Las inyecciones nuevas se deberán colocar en piel sana por lo menos a 1 pulgada/2.5 cm del sitio anterior y nunca en áreas donde se presenta enrojecimiento, hematoma, sensibilidad, induración de la piel o en sitios con cualquier tipo de lesión. Durante el curso del tratamiento con Herceptin SC 600, otros medicamentos SC se deberán inyectar preferentemente en un sitio diferente.

Cuando se administra Herceptin SC 600, el tiempo de aplicación de la dosis es de 2 a 5 minutos cada tres semanas.

Duración del tratamiento

- Las pacientes con cáncer de mama metastásico (CMM) deben tratarse hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad no manejable.
- Las pacientes con cáncer de mama temprano (CMT) deben tratarse durante un año o hasta la recurrencia de la enfermedad o toxicidad no manejable, lo que ocurra primero. No se recomienda extender el tratamiento en el CMT más allá de un año.

Dosis perdida

Si se omite una dosis, se recomienda administrar la siguiente dosis de 600 mg (es decir, la dosis omitida) tan pronto como sea posible. El intervalo entre las dosis subsiguientes de Herceptin SC 600 no deberá ser menor a tres semanas.

Modificación de la dosis

No hubo reducción en la dosis de Herceptin SC 600 durante los estudios clínicos. Las pacientes pueden continuar el tratamiento con Herceptin SC 600 durante los periodos de mielosupresión reversible inducida por la quimioterapia, se les debe vigilar estrechamente para detectar posibles complicaciones de neutropenia durante este periodo. Deben seguirse las instrucciones específicas para reducir o mantener la dosis de quimioterapia.

Uso en poblaciones especiales

Pacientes geriátricos

Los datos sugieren que la farmacocinética de Herceptin SC 600 no es alterada con base en la edad. En los estudios clínicos, los pacientes ≥ 65 años de edad no recibieron dosis reducidas de Herceptin SC 600.

Pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia de Herceptin SC 600 en pacientes < 18 años no ha sido establecida.

Manejo y eliminación:

La solución de 600 mg/5 mL está lista para su uso y no es necesario realizar una dilución.

Herceptin SC 600 debe inspeccionarse visualmente antes de la administración para asegurarse de que no haya partículas o decoloración.

La solución inyectable de Herceptin SC 600 es de un solo uso.

Una vez transferido del frasco ampula a la jeringa, el medicamento se debe usar de inmediato, desde un punto de vista microbiológico, puesto que el medicamento no contiene ningún conservador antimicrobiano.

Si no es utilizado inmediatamente, la preparación debe resguardarse en condiciones asépticas validadas y controladas.

Después de la transferencia de la solución a la jeringa, se recomienda reemplazar la aguja de transferencia por un tapón con rosca para jeringa para evitar el secado de la solución en la aguja y no comprometer la calidad del producto. La aguja de inyección hipodérmica debe estar conectada a la jeringa inmediatamente antes de la administración, seguido de ajuste del volumen de 5 mL.

Incompatibilidades

No se observaron incompatibilidades entre Herceptin SC 600 y los siguientes materiales:

- Jeringas de polipropileno o policarbonato
- Agujas de transferencia de acero inoxidable
- Jeringas de inyección
- Tapones cono luer de polietileno

Desecho de medicinas no utilizadas/expiradas

Se debe minimizar la liberación de productos farmacéuticos en el medio ambiente. Los medicamentos no deben desecharse a través de aguas residuales, y se debe evitar su desecho en los residuos caseros. Utilice "sistemas de recolección" establecidos, si están disponibles en su ubicación.

Los siguientes puntos deben cumplirse estrictamente con respecto al uso y eliminación de jeringas y otros objetos punzocortantes:

- Las agujas y jeringas nunca deben reutilizarse.

- Coloque todas las agujas y jeringas usadas en un recipiente de objetos punzocortantes (recipiente desechable a pruebas de pinchazos).

Siga los requisitos locales para la eliminación de medicamentos no utilizados/~~e~~-caducos o material desechable.

Recomendaciones sobre almacenamiento

Este medicamento no puede ser utilizado posterior a la fecha de caducidad marcada en la etiqueta.

Almacenar los frascos ampola a 2°C - 8°C (Zonas climáticas OMS, I – IV). No congelar. Almacenar en su empaque original para proteger de la luz.

Los frascos no se deberán conservar más de 6 horas a temperatura ambiente (no almacenar a más de 25°C), podrá atemperarse en el tiempo antes señalado en una única ocasión. Si no se emplea, el producto deberá desecharse.

Consérvese la caja bien cerrada.

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No se conoce ningún caso de sobredosis durante los estudios clínicos. Dosis únicas superiores a 10 mg/kg con trastuzumab IV no han sido probadas.

Se han administrado dosis únicas hasta de 960 mg con trastuzumab SC sin que hubiera reporte de efectos adversos.

13. PRESENTACIÓN

Caja de cartón con un frasco ampola con 5 mL (600 mg / 5 mL) e instructivo anexo.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

- Su venta requiere receta médica.
- Este medicamento deberá ser prescrito por médicos especialistas
- Herceptin SC 600 no debe administrarse en inyección intravenosa rápida o en bolo IV
- No se deje al alcance de los niños.
- No se use en el embarazo y la lactancia.
- Literatura exclusiva para médicos.
- No se administre si ha sido congelado
- No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos
- No se agite
- Si no se administra todo el producto, deseche el sobrante.
- La información contenida en la presente IPP aplica sólo a Herceptin SC 600

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

También reporte las sospechas de reacciones adversas a través de la Unidad de Farmacovigilancia de Roche:

Tels. 5552585225, 800 821 8887

Correo: mexico.info@roche.com

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Titular del Registro:
F. Hoffmann – La Roche Ltd.
Grenzacherstrasse 124,
4070 Basilea, Suiza.

(Logo ROCHE)

Representante Legal:
Productos Roche, S.A. de C.V.
Cerrada de Bezares No. 9,
Col. Lomas de Bezares, C.P. 11910,
Miguel Hidalgo, Ciudad de México, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA

514M2015 SSA IV

® Marca Registrada