



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-103329815-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-103329815-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A. solicita la autorización de nuevos rótulos, prospecto e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada TUZEPTA / TRASTUZUMAB, forma farmacéutica: POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION INTRAVENOSA, autorizada por el certificado N° 59.095.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto N° 150/92.

Que en IF-2019-107763801-APN-DECBR#ANMAT obra el Informe Técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º. - Autorízanse a la firma MONTE VERDE S.A. los nuevos rótulos, prospecto e información para el

paciente presentados para la especialidad medicinal denominada TUZEPTA / TRASTUZUMAB, forma farmacéutica: POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION INTRAVENOSA, autorizada por el certificado N° 59.095.

ARTÍCULO 2°.- Acéptase el texto de rótulos que consta en el Anexo IF-2019-113692538-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Acéptase el texto de prospecto que consta en el Anexo IF-2019-113689537-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4°.- Acéptase el texto de información para el paciente que consta en el Anexo IF-2019-113689372-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5°.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición y Anexos; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-103329815-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.02.06 18:29:51 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.02.06 18:30:19 -03:00



PROYECTO DE PROSPECTO

TUZEPTA®
Trastuzumab 440 mg
Polvo para concentrado para solución para infusión
Frasco ampolla multidosis

Industria India

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN

Trastuzumab inyectable:

Cada frasco-ampolla contiene 440 mg de trastuzumab.

Excipientes: L-Histidina, L-Histidina clorhidrato monohidratada, Polietilenglicol 3350, D-sorbitol y ácido clorhídrico/hidróxido de sodio en cantidad necesaria.

Agua bacteriostática para inyección (diluyente):

Por cada 1 ml contiene: Alcohol bencílico 1,1% v/v, Agua para inyección cantidad suficiente.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal

Clasificación ATC: L01XC03

INDICACIONES

Cáncer de mama metastásico (CMM):

Tuzepta está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico (CMM) HER2 positivo.

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

- en combinación con paclitaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y en

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



los cuales no esté indicado un tratamiento con antraciclinas.

- en combinación con docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.
- en combinación con un inhibidor de la aromatasas para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con CMM y receptor hormonal positivo, que no hayan sido previamente tratadas con trastuzumab.

Cáncer de mama precoz (CMP):

Tuzepta está indicado para el tratamiento de cáncer de mama precoz (CMP) en pacientes adultos con HER2 positivo:

- después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si procede).
- después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- en combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino
- en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguido de tratamiento en adyuvancia con Tuzepta para enfermedad localmente avanzada (incluyendo enfermedad inflamatoria) o tumores > 2 cm de diámetro.

Tuzepta debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer de mama metastásico o cáncer de mama precoz, cuyos tumores sobreexpresen HER2 o tengan amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado.

Cáncer gástrico metastásico (CGM):

Tuzepta en combinación con capecitabina o 5-fluoracilo y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o unión gastroesofágica metastásico, HER2-positivo, que no hayan recibido un tratamiento previo para metástasis.

Tuzepta debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer gástrico metastásico (CGM), cuyos tumores sobreexpresen HER2, definida por IHQ2+ y confirmada por un resultado SISH o FISH o por un resultado IHQ3+. Se deben emplear métodos de valoración exactos y validados.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Trastuzumab se une con una alta afinidad y especificidad al subdominio IV, una región yuxtamembrana del dominio extracelular de HER2. La

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



unión del trastuzumab a HER2 inhibe la vía de señalización de HER2 independiente del ligando y previene la división proteolítica de su dominio extracelular, un mecanismo de activación de HER2. Como resultado Trastuzumab ha demostrado, tanto en estudios *in vitro* como en animales, que inhibe la proliferación de células humanas tumorales que sobreexpresan HER2. Además, trastuzumab es un potente mediador de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células (ADCC). Se ha demostrado *in vitro*, que la ADCC mediada por trastuzumab se ejerce preferentemente sobre células que sobreexpresan HER2 si se compara con células cancerosas que no sobreexpresan HER2.

FARMACOCINÉTICA

La biodisponibilidad de trastuzumab no se modifica con la edad ni con los valores de creatinina sérica, aunque no fue estudiada específicamente en pacientes con insuficiencia renal.

El estado de equilibrio se alcanza aproximadamente a las 27 semanas, con una $C_{\text{máx}}$ de 225 $\mu\text{g/ml}$ y una mediana de C_{min} de 68,9 $\mu\text{g/ml}$, para pacientes con CMM y CMP y de 132 mg/ml y 27,6 mg/ml respectivamente para pacientes con CGM.

El volumen de distribución del compartimiento central (V_c) y periférico (V_p) fue aproximadamente de 3,02 l y 2,68 l respectivamente.

La farmacocinética de trastuzumab es no lineal y su clearance disminuye con el aumento de la dosis. El clearance típico para un peso corporal de 68 kg es de 0,241 l/día.

La vida media es de 28-38 días y posteriormente el período de lavado es de hasta 27 semanas (190 días o 5 vidas medias de eliminación).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Es obligatorio realizar el test para estudiar el HER2 antes de iniciar la terapia. El tratamiento con Tuzecta únicamente debe iniciarlo un especialista con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica, y debe ser administrado por un profesional sanitario.

La formulación de Tuzecta intravenosa no está prevista para la administración subcutánea y se debe administrar solamente mediante infusión intravenosa.

Para evitar errores de medicación, es importante comprobar la etiqueta del frasco-ampolla para asegurar que el medicamento que se está preparando y administrando es trastuzumab y no trastuzumab emtansina.

Cáncer de mama metastásico (CMM)

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11,562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



Dosificación cada 3 semanas:

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

Dosificación semanal:

La dosis de inicio recomendada es de 4 mg/kg de peso. La dosis semanal de mantenimiento recomendada es de 2 mg /kg de peso, comenzando una semana después de la dosis de inicio.

Administración en combinación con docetaxel o paclitaxel:

En los estudios clínicos, paclitaxel o docetaxel se administraron el día siguiente a la primera dosis de trastuzumab. Si la dosis era bien tolerada, paclitaxel o docetaxel se administraban inmediatamente después de las posteriores dosis de trastuzumab.

Administración en combinación con un inhibidor de la aromataasa:

En un estudio clínico, trastuzumab y anastrozol se administraron desde el día 1. No hubo restricciones en el tiempo relativo de administración entre trastuzumab y anastrozol.

Cáncer de mama precoz (CMP)

Dosificación semanal y cada 3 semanas:

En la pauta cada tres semanas la dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

En la pauta semanal se debe administrar una dosis inicial de 4 mg/kg seguida de 2 mg/kg cada semana, de forma concomitante con paclitaxel tras quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida.

Cáncer gástrico metastásico (CGM)

Dosificación cada 3 semanas:

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

Duración del tratamiento

Los pacientes con CMM o CGM deben ser tratados con Tuzcepta hasta progresión de la enfermedad.

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

Reducción de la dosis

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11,562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



Los pacientes pueden continuar la terapia durante los periodos reversibles de mielosupresión inducida por quimioterápicos, pero deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles complicaciones debidas a la neutropenia durante estos periodos.

Consulte los prospectos de paclitaxel, docetaxel o inhibidor de la aromatasas para información sobre cómo reducir o retrasar las administraciones de estos medicamentos.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) desciende ≥ 10 puntos respecto al valor inicial y hasta por debajo del 50 %, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más, o si se ha desarrollado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática se debe considerar seriamente interrumpir el tratamiento con Tuzexpta, a menos que los beneficios para un paciente concreto sean considerados mayores que los riesgos. Tales pacientes deben ser derivados para su evaluación y seguimiento por un cardiólogo.

Dosis omitidas u olvidadas

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

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

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

Uso en poblaciones especiales

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

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



Población pediátrica

No hay un uso relevante de trastuzumab en la población pediátrica.

Forma de administración

La dosis de inicio de Tuzepa se debe administrar como infusión intravenosa durante 90 minutos.

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

Si la dosis de inicio es bien tolerada, las dosis siguientes pueden administrarse en infusión de 30 minutos.

Para consultar las instrucciones de reconstitución de la formulación de Tuzepa, ver "MANIPULACIÓN Y PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN".

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al trastuzumab, a las proteínas murinas o a cualquiera de los excipientes.
- Disnea grave en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requiera oxígeno suplementario.

ADVERTENCIAS

Generales

La terapia con trastuzumab se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer.

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

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

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



Disfunción cardíaca

La terapia con trastuzumab aumenta el riesgo de ICC (New York Heart Association [NYHA] clase II - IV) o disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes que reciben trastuzumab solo o en combinación con paclitaxel, en particular tras el tratamiento con una antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Estos eventos pueden ser de moderados a graves y pueden estar asociados con muerte. Se debe tener precaución al tratar a pacientes con un mayor riesgo cardiaco (por ejemplo, hipertensión, enfermedad arterial coronaria documentada, ICC, FEVI <55%, edad avanzada).

Los pacientes candidatos al tratamiento con trastuzumab, especialmente aquellos tratados previamente con antraciclina y ciclofosfamida (AC), deben ser sometidos a una evaluación cardíaca basal, incluyendo la historia clínica y examen físico, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y/o angiografía radioisotópica (MUGA) o resonancia magnética. La monitorización puede ayudar a identificar a pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Las evaluaciones cardiológicas se deben repetir cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento, hasta 24 meses después de la última administración de trastuzumab. Se debe efectuar una cuidadosa evaluación del beneficio-riesgo antes de decidir el tratamiento con trastuzumab.

Trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de interrumpir el tratamiento. Los pacientes que reciben antraciclina después de suspender trastuzumab, pueden tener un mayor riesgo de cardiotoxicidad. Si fuera posible, se debe evitar el tratamiento basado en antraciclina hasta 7 meses después de interrumpir trastuzumab y vigilar cuidadosamente la función cardíaca si se utilizan antraciclina.

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

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



No se ha estudiado de forma prospectiva la seguridad tras continuar o reanudar el tratamiento con trastuzumab en pacientes que presenten disfunción cardíaca. Si el porcentaje de FEVI desciende ≥ 10 puntos respecto al valor inicial y la FEVI por debajo del 50 %, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más, o se ha desarrollado una ICC sintomática, se debe considerar seriamente suspender el tratamiento con Tuzcepta, a menos que los beneficios para un paciente concreto sean considerados mayores que los riesgos.

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

No se debe administrar Tuzcepta y antraciclinas simultáneamente en combinación para el tratamiento de CMM.

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

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

Los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiera tratamiento con medicamentos, antecedentes de ICC o existencia de ICC (NYHA Clase II-IV), FEVI $<55\%$, otras miocardiopatías, arritmia cardíaca que requiera tratamiento con

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 / MP 14128
MONTE VERDE S.A.



medicamentos, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, hipertensión mal controlada y con derrame pericárdico con compromiso hemodinámico fueron excluidos de los estudios clínicos con trastuzumab como adyuvante y neoadyuvante en el cáncer de mama precoz y, por lo tanto, el tratamiento no se puede recomendar en estos pacientes.

No se debe administrar Tuzcepta y antraciclinas simultáneamente en combinación para el tratamiento adyuvante del CMP.

En pacientes con CMP elegibles para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, Tuzcepta debe ser administrado simultáneamente con antraciclinas solo en pacientes no tratados previamente con quimioterapia y solo con regímenes de antraciclinas a dosis bajas es decir, dosis máximas acumulativas de doxorubicina 180 mg/m² o epirubicina 360 mg/m².

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

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han notificado reacciones graves asociadas a la infusión de trastuzumab las cuales incluyen: disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, disminución de la saturación de oxígeno, anafilaxia, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema. Se puede utilizar medicación previa para reducir el riesgo de aparición de estos acontecimientos. La mayoría de estas reacciones ocurren durante o dentro de las 2,5 horas siguientes al comienzo de la primera infusión. Si aparece una reacción a la infusión, se debe interrumpir o administrarse de forma más lenta y el paciente debe ser monitorizado hasta la resolución de todos los síntomas observados. Estos síntomas pueden ser tratados con un analgésico/antipirético como meperidina o paracetamol, o un antihistamínico como difenhidramina. La mayoría de los pacientes presentaron resolución de los síntomas y posteriormente recibieron infusiones adicionales de trastuzumab. Las reacciones graves se trataron satisfactoriamente con terapia de apoyo como: oxígeno, beta-agonistas y corticoides. En raras ocasiones, estas reacciones se asocian a una trayectoria clínica que culmina con la muerte del paciente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de una reacción fatal a la infusión. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



tratados con Tuzcepta.

También se ha notificado una mejora inicial seguida de un deterioro clínico y reacciones tardías con un rápido deterioro clínico. Se han producido fallecimientos en horas y hasta una semana después de la infusión. En muy raras ocasiones, los pacientes han experimentado la aparición de síntomas relacionados con la infusión y síntomas pulmonares más de seis horas después del inicio de la infusión de trastuzumab. Los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de un inicio tardío de las reacciones de hipersensibilidad y deben ser instruidos para contactar con su médico si aparecen estos síntomas.

Toxicidad pulmonar

Se han comunicado reacciones pulmonares graves con el uso de trastuzumab. Estas reacciones han sido mortales en algunas ocasiones.

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

PRECAUCIONES

Mujeres en edad fértil

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Tuzcepta y durante al menos 7 meses después de finalizado el mismo.

Embarazo

No se sabe si trastuzumab puede dañar al feto cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. Los estudios de reproducción con animales hechas con trastuzumab no revelaron evidencia de alteración de la fertilidad o daño al feto.

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN/11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



Se debe evitar la administración de trastuzumab a las mujeres embarazadas, a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto.

Entre mujeres embarazadas que recibieron trastuzumab se han informado casos de: oligohidramnios, alteraciones en el crecimiento y/o función renal en asociación con oligohidramnios (algunos de ellos asociados con hipoplasia pulmonar fatal), anomalías esqueléticas y muerte neonatal.

Las mujeres que quedaran embarazadas durante el tratamiento deben ser informadas de que es posible un daño al feto. Si una mujer embarazada se trata con trastuzumab debe realizarse un seguimiento estrecho y por un equipo multidisciplinario. Se debe monitorear a las mujeres expuestas al trastuzumab durante el embarazo para detectar oligohidramnios.

Lactancia

La IgG humana se secreta en la leche humana y el potencial de daño al lactante es desconocido. No hay información sobre si el trastuzumab se secreta en la leche humana.

Las mujeres no deben dar el pecho durante el tratamiento con trastuzumab y hasta 7 meses después de la última dosis.

Efectos sobre la habilidad de conducir y utilizar máquinas

El efecto de trastuzumab sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es nulo o insignificante. Los pacientes deben ser advertidos de no conducir y utilizar máquinas si están experimentando síntomas relacionados con la infusión hasta que los mismos disminuyan.

Interacciones

No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica con trastuzumab en los seres humanos. En los estudios clínicos, no se observaron interacciones clínicamente significativas entre trastuzumab y las medicaciones concomitantes utilizadas.

Inmunogenicidad

En estudios clínicos con trastuzumab solo o combinado con quimioterapia, se detectaron anticuerpos humanos anti-trastuzumab en un solo paciente, sin que tuviera manifestaciones alérgicas.

No existen datos disponibles de inmunogenicidad para trastuzumab en cáncer gástrico.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más graves y/o comunes reportadas con

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



trastuzumab son: disfunción cardiaca, reacciones relacionadas con la infusión e hipersensibilidad, toxicidad hematológica (en particular neutropenia), infecciones y toxicidad pulmonar.

Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$) y muy raras ($<1/10.000$) y no conocida, cuando la frecuencia no se puede estimar con los datos disponibles. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

En la Tabla 1 siguiente se presentan las reacciones adversas notificadas en relación con el uso de trastuzumab intravenoso, solo o en combinación con quimioterapia.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e Infestaciones	Muy frecuentes	Infección, nasofaringitis
	Frecuentes	Sepsis neutropénica, cistitis, Herpes zoster, gripe, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, erisipela, celulitis, faringitis
	Poco frecuentes	sepsis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	No conocida	Progresión de la neoplasia maligna, progresión de la neoplasia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia febril, anemia, neutropenia, disminución del recuento de células blancas/ leucopenia, trombocitopenia
	No conocida	Hipoprotrombinemia, trombocitopenia inmune
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad
	No conocida	⁺ Reacción anafiláctica, ⁺ shock anafiláctico
Trastornos del metabolismo y de la	Muy frecuentes	Disminución/pérdida de peso, anorexia

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



nutrición	No conocida	Hiperpotasemia
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Insomnio
	Frecuentes	Ansiedad, depresión, pensamiento anormal
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	¹ Temblor, vértigo, cefalea, parestesia, disgeusia
	Frecuentes	Neuropatía periférica, hipertensión, somnolencia, ataxia
	Raras	Paresia
	No conocida	Edema cerebral
Trastornos oculares	Muy frecuentes	Conjuntivitis, aumento del lagrimeo
	Frecuentes	Sequedad ocular
	No conocida	Hemorragia retiniana
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Sordera
Trastornos cardiacos	Muy frecuentes	¹ Disminución de la presión sanguínea, ¹ aumento de la presión sanguínea, ¹ latido irregular del corazón, ¹ palpitaciones, ¹ aleteo cardiaco, disminución de la fracción de eyección*
	Frecuentes	⁺ Fallo cardiaco (congestivo), ⁺ taquiarritmia supraventricular, cardiomiopatía
	Poco frecuentes	Derrame pericárdico
	No conocida	Shock cardiogénico, pericarditis, bradicardia, ritmo de galope
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Sofocos
	Frecuentes	⁺ Hipotensión, vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	⁺ Sibilancias, ⁺ disnea, tos, epistaxis, rinorrea
	Frecuentes	⁺ Neumonía, asma, alteración pulmonar, ⁺ derrame pleural
	Raras	Neumonitis
	No conocida	⁺ Fibrosis pulmonar, ⁺ dificultad respiratoria, ⁺ fallo respiratorio, ⁺ infiltración pulmonar, ⁺ edema pulmonar agudo, ⁺ síndrome

FARM. KARINA A. FLORES
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 MN 11.567 - MP 14128
 MONTE VERDE S.A.



		respiratorio agudo, +broncoespasmo, +hipoxia, +descenso en la saturación de oxígeno, edema laríngeo, ortopnea, edema pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea, vómitos, náuseas, hinchazón labial, dolor abdominal, dispepsia, constipación, estomatitis
	Frecuentes	Pancreatitis, hemorroides, sequedad bucal
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Lesión traumática hepatocelular, hepatitis, dolor con la palpación del hígado, lesión hepatocelular
	Raras	Ictericia
	No conocida	Fallo hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Eritema, rash, hinchazón de cara, alopecia, alteración de las uñas, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar
	Frecuentes	Acné, sequedad de piel, equimosis, hiperhidrosis, erupción maculopapular, prurito, onicoclasia, dermatitis
	Poco frecuentes	Urticaria
	No conocida	Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia, tensión muscular, mialgia
	Frecuentes	Artritis, dolor de espalda, dolor óseo, espasmos musculares, dolor de cuello, dolor en una extremidad
Trastornos renales y Urinarios	Frecuentes	Trastorno renal
	No conocida	Glomerulonefritis membranosa, glomerulonefropatía, fallo renal
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	No conocida	Oligohidramnios, hipoplasia renal, hipoplasia pulmonar

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Inflamación de la mama/mastitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Muy frecuentes	Astenia, dolor torácico, escalofrío, fatiga, síntomas gripales, reacción relacionada con la infusión, dolor, fiebre, inflamación de la mucosa, edema periférico
	Frecuentes	Malestar, edema
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes	Contusión
<p>*Indica reacciones adversas que han sido comunicados asociados a un desenlace de muerte. ¹Indica reacciones adversas que han sido comunicados mayoritariamente asociados con reacciones relacionadas con la infusión. Los porcentajes específicos para estas reacciones no están disponibles. *Observado con la quimioterapia combinada seguida de antraciclina y combinado con taxanos.</p>		

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay información acerca de sobredosis en los estudios clínicos en humanos. En los estudios clínicos, no se han administrado dosis únicas de trastuzumab solo mayores a 10 mg/kg. Las dosis hasta este nivel fueron bien toleradas.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

MANIPULACIÓN Y PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN

- Se deben utilizar métodos asépticos adecuados.
- Debe ser evitado el uso de otros disolventes de reconstitución.
- La forma de reconstitución se describe a continuación:

Reconstitución del polvo para solución:

Reconstituir cada frasco-ampolla de 440 mg de Trastuzumab TUZEPTA con 20 ml de Agua Bacteriostática para Inyección, conteniendo alcohol bencílico 1,1% como conservante para producir una solución de dosis múltiple que contenga 21 mg/ml de trastuzumab. En pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, reconstituir con 20 ml de agua estéril para inyección sin conservante para obtener una solución de un solo uso.

Utilizar la técnica aséptica apropiada al realizar los siguientes pasos de reconstitución:

- Utilizando una jeringa estéril, inyectar lentamente los 20 ml de diluyente en el frasco-ampolla que contiene el taco liofilizado de Trastuzumab. El flujo de diluyente debe dirigirse al taco liofilizado.
- Agitar suavemente el frasco-ampolla para ayudar a la reconstitución. NO SACUDIR.
- La formación de espuma ligera del producto puede estar presente tras la reconstitución. Dejar reposar el frasco-ampolla durante aproximadamente 5 minutos.
- Los productos farmacéuticos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el contenedor lo permitan. Inspeccionar visualmente por partículas y decoloración. La solución debe ser transparente a ligeramente opalescente e incolora a amarillo pálido, libre de partículas visibles.

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.362 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



Cada frasco-ampolla reconstituido contiene ~21mg/ml de trastuzumab con pH ~6,0.

Dilución:

- Determinar la dosis (mg) de Trastuzumab [ver Posología y Modo de Administración]. Calcule el volumen de la solución de Trastuzumab reconstituida de 21 mg/ml, retirar esta cantidad del frasco-ampolla y agregar a una bolsa de infusión que contenga 250 ml de Cloruro de Sodio al 0,9%. **NO USAR SOLUCIÓN DE DEXTROSA (5%)**.
- Invertir la bolsa suavemente para mezclar la solución.

INCOMPATIBILIDADES

No se debe mezclar o diluir con otros productos excepto con los mencionados bajo “Manipulación y preparación de la solución”.

No diluir con solución glucosada, ya que causa agregación de las proteínas.

CONSERVACIÓN

Mantener entre 2 y 8° C antes de la reconstitución.

Almacenar lejos de la luz.

Los frascos-ampolla no deben utilizarse después de la fecha de caducidad impresa en el mismo.

Periodo de validez de la solución de 440 mg reconstituida:

Un frasco-ampolla de trastuzumab reconstituido con agua bacteriostática para inyección, es estable durante 28 días después de la reconstitución cuando se almacena refrigerado entre 2° y 8° C. Desechar cualquier solución reconstituida de dosis múltiple restante después de 28 días.

La solución de Trastuzumab para infusión diluida en bolsas cloruro de polivinilo o de polietileno que contengan solución de cloruro de sodio 0,9%, se debe almacenar entre 2° y 8° C durante no más de 24 horas anteriores al uso.

Un frasco-ampolla de trastuzumab reconstituido con agua para inyección sin conservante (no suministrado) debe ser usado inmediatamente y cualquier porción no utilizada debe ser descartada. No congelar TUZEPTA después de la reconstitución o dilución.

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



PRESENTACIÓN

Cada estuche contiene 1 frasco-ampolla de Trastuzumab polvo para concentrado para solución para infusión intravenosa + 1 frasco-ampolla de agua bacteriostática para inyección (diluyente).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO
ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE
REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD**

CERTIFICADO N°: 59.095

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A., representante en Argentina de BIOCON LIMITED.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: BIOCON LIMITED Plot No 2-4, Phase IV, Bommasandra-Jigani Link Road, Bommasandra Post, Bangalore 560 099, India.

Fecha de última revisión:

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.362 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO TUZEPTA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.30 12:43:38 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.30 12:43:54 -03:00



**PROYECTO DE RÓTULO DEL ENVASE PRIMARIO
POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA**

**TUZEPTA®
TRASTUZUMAB 440 MG/FRASCO-AMPOLLA
Polvo para concentrado para solución para infusión intravenosa
Frasco-ampolla multidosis**

Industria India

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN:

Cada frasco-ampolla contiene:
Trastuzumab 440 mg, Excipientes c.s.

Polvo liofilizado para reconstituir con 20mL de Agua bacteriostática para inyección (diluyente), provista en el estuche. 1 mL de la solución reconstituida contiene 21 mg de Trastuzumab.

Almacenar a temperatura entre 2-8° C y lejos de la luz.
No congelar la solución reconstituida y usar la solución dentro de los 28 días luego de la reconstitución almacenada a 2-8° C.

Mantener fuera del alcance de los niños.

ELABORADO POR: BIOCON LIMITED, India

PARA: MONTE VERDE S.A., representante en Argentina de BIOCON LIMITED.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

CERTIFICADO N°: 59.095

VENCIMIENTO:

LOTE:

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.

PROYECTO DE RÓTULO DEL ENVASE PRIMARIO

AGUA BACTERIOSTATICA PARA INYECCIÓN (DILUYENTE)



**AGUA BACTERIOSTATICA PARA INYECCIÓN
(Diluyente)**

Industria India
20mL

COMPOSICION:

Por cada 1 mL contiene:

Alcohol benzilico 1,1% v/v ; Agua para inyección c.s.

Este material debe ser utilizado como diluyente en Trastuzumab polvo para concentrado para solución para infusión intravenosa, provisto en este estuche.

Almacenar a temperatura entre 2-8° C.

ELABORADO POR: BIOCON LIMITED, India

PARA: MONTE VERDE S.A., representante en Argentina de BIOCON LIMITED.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

CERTIFICADO N°: 59.095

VENCIMIENTO:

LOTE:

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.

PROYECTO DE RÓTULO



TUZEPTA®
TRASTUZUMAB 440 MG/FRASCO-AMPOLLA
Polvo para concentrado para solución para infusión intravenosa
Frasco-ampolla multidosis

Industria India
Archivada

Venta Bajo Receta

CONTENIDO: Cada estuche contiene 1 frasco-ampolla de Trastuzumab polvo para concentrado para solución para infusión intravenosa + 1 frasco-ampolla de agua bacteriostática para inyección (diluyente)

COMPOSICIÓN:

Trastuzumab inyectable:

Cada frasco-ampolla contiene 440 mg de trastuzumab.

Excipientes: L-Histidina, L-Histidina clorhidrato monohidratada, Polietilenglicol 3350, D-sorbitol y ácido clorhídrico/hidróxido de sodio en cantidad necesaria.

Agua bacteriostática para inyección (diluyente):

Por cada 1 mL contiene: Alcohol bencílico 1,1% v/v, Agua para inyección, cantidad suficiente.

Polvo liofilizado para reconstituir con 20mL de Agua bacteriostática para inyección (diluyente), provista en este estuche. 1 mL de la solución reconstituida contiene 21 mg de Trastuzumab.

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura entre 2-8° C y lejos de la luz.

No congelar la solución reconstituida y utilizar la solución dentro de los 28 días después de la reconstitución cuando se almacena a 2-8°C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO
ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE
REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**



**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD**

CERTIFICADO N°: 59.095

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A., representante en Argentina de
BIOCON LIMITED.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de
Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: BIOCON LIMITED Plot No 2-4, Phase IV,
Bommasandra-Jigani Link Road, Bommasandra Post, Bangalore 560 099,
India.

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 / MP 14128
MONTE VERDE S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULOS TUZEPTA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.30 12:49:54 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.30 12:49:55 -03:00



INFORMACIÓN PARA PACIENTE

TUZEPTA®
Trastuzumab 440 mg
Polvo para concentrado para solución para infusión
Frasco-ampolla multidosis

Industria India

Venta Bajo Receta Archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dársele a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

- 1- ¿Qué es TUZEPTA y para qué se utiliza?
- 2- Antes de usar TUZEPTA
- 3- ¿Cómo utilizar TUZEPTA?
- 4- Posibles eventos adversos
- 5- Conservación del envase
- 6- Información adicional

1-¿QUÉ ES TUZEPTA Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

TUZEPTA contiene como sustancia activa trastuzumab, el cual es un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales reconocen específicamente a proteínas o antígenos. El trastuzumab está diseñado para unirse selectivamente a un antígeno llamado receptor del factor 2 de crecimiento epidérmico humano (HER2). El HER2 se encuentra en grandes cantidades en la superficie de algunas células cancerosas y estimula el crecimiento de éstas células. Cuando trastuzumab se une al HER2, se frena el crecimiento de estas células, provocándoles la muerte.

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11,562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



Su médico puede prescribir TUZEPTA para el tratamiento del cáncer de mama o gástrico cuando:

- tenga cáncer de mama precoz, con niveles altos de una proteína llamada HER2.
- tenga cáncer de mama metastásico con niveles altos de HER2. Se puede prescribir TUZEPTA en combinación con los medicamentos quimioterápicos paclitaxel o docetaxel como primer tratamiento para el cáncer de mama metastático o se puede prescribir sólo si otros tratamientos no han tenido éxito. También se utiliza en combinación con otros medicamentos llamados inhibidores de la aromatasa en pacientes con altos niveles de HER2 y receptor hormonal positivo para el cáncer de mama metastásico (cáncer que es sensible a la presencia de hormonas sexuales femeninas).
- tenga cáncer gástrico metastásico con niveles altos de HER2, y se combine con otros medicamentos para el cáncer como capecitabina o 5-fluorouracilo y cisplatino.

2- ANTES DE USAR TUZEPTA

No use TUZEPTA si:

- Es alérgico a trastuzumab, a proteínas murinas (de ratón) o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Tiene problemas respiratorios graves en reposo debido a su tumor o si necesita tratamiento con oxígeno.

Tenga especial cuidado:

El tratamiento con trastuzumab solo o junto con un taxano puede afectar al corazón, especialmente si ha recibido alguna vez una antraciclina. Los efectos pueden ser de moderados a graves y pueden producir la muerte. Por lo tanto, deberá revisar su función cardíaca antes, durante (cada tres meses) y después (hasta entre dos o cinco años) del tratamiento con TUZEPTA. Si desarrolla cualquier signo de insuficiencia cardíaca, (bombeo inadecuado de la sangre por el corazón), le revisarán cómo funciona su corazón más frecuentemente (cada seis a ocho semanas), puede que reciba tratamiento

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



para la insuficiencia cardíaca o puede tener que interrumpir el tratamiento con TUZEPTA.

Informe a su médico antes de que le administren TUZEPTA si:

- Ha tenido insuficiencia cardíaca, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad de las válvulas del corazón (soplo cardíaco) o tensión alta, ha tomado cualquier medicamento para la tensión arterial alta o esté tomando actualmente cualquier medicamento para la tensión arterial alta.
- Ha recibido en alguna ocasión o actualmente está recibiendo un medicamento llamado doxorubicina o epirubicina (medicamentos para tratar el cáncer). Estos medicamentos (o cualquier otra antraciclina) pueden dañar el músculo cardíaco y aumentar el riesgo de tener problemas en el corazón al ser tratado con trastuzumab.
- Siente que le falta el aire, especialmente si está recibiendo actualmente un taxano. trastuzumab puede causar dificultad para respirar, especialmente cuando se administra por primera vez. Esto podría ser más grave si usted ya tiene sensación de falta de aire. En muy raras ocasiones, pacientes con dificultades respiratorias graves antes del tratamiento, han fallecido cuando se les administró trastuzumab.
- En alguna ocasión ha tenido cualquier otro tratamiento para el cáncer.

Si recibe TUZEPTA junto con cualquier otro medicamento para tratar el cáncer, como paclitaxel, docetaxel, un inhibidor de la aromataasa, capecitabina, 5-fluoracilo o cisplatino, debe leer también los prospectos de estos medicamentos.

Tenga en cuenta que:

No se recomienda el tratamiento con TUZEPTA en menores de 18 años.

Debe informar a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluyendo los

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



adquiridos con o sin receta, productos naturales o herbales y suplementos vitamínicos.

Pueden pasar 7 meses hasta que trastuzumab se elimine totalmente del cuerpo. Por lo tanto, si va a tomar cualquier nuevo medicamento dentro de los 7 meses siguientes a la finalización del tratamiento, debe comentar a su médico que ha sido tratado con TUZEPTA.

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con TUZEPTA y durante al menos 7 meses después de finalizar el tratamiento. Su médico le explicará los riesgos y beneficios de tomar trastuzumab durante el embarazo. En raras ocasiones, se ha observado una disminución del líquido que rodea al bebé en desarrollo dentro del útero (líquido amniótico) en mujeres embarazadas a las que se les administró trastuzumab. Esto puede ser perjudicial para el bebé que tiene en su útero y se ha asociado con el desarrollo incompleto, pudiendo resultar en la muerte del feto.

No debe amamantar a su bebé durante la terapia con TUZEPTA y hasta 7 meses después de la última dosis, ya que trastuzumab puede llegar a su bebé a través de su leche.

No se sabe si trastuzumab puede afectar su capacidad de conducir un vehículo o manejar maquinas. Sin embargo, en caso que experimente síntomas durante el tratamiento, tales como escalofríos o fiebre, no debe conducir o usar maquinaria hasta que estos síntomas desaparezcan.

3- ¿CÓMO UTILIZAR TUZEPTA?

Antes de empezar el tratamiento con TUZEPTA su médico determinará la cantidad de HER2 en su tumor. Sólo serán tratados con TUZEPTA los pacientes con gran cantidad de HER2.

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14.128
MONTE VERDE S.A.



TUZEPTA debe ser administrado únicamente por un médico o enfermero en un medio hospitalario. Su médico le prescribirá una dosis y un régimen de tratamiento adecuado para usted. La dosis de TUZEPTA depende de su peso corporal

La formulación de TUZEPTA intravenosa no es para administración subcutánea y se debe administrar solamente por vía intravenosa.

La formulación intravenosa de TUZEPTA se administra como infusión intravenosa (“goteo”) directamente en vena. La primera dosis de su tratamiento se administra en unos 90 minutos y será observado por un profesional sanitario mientras se le administra, por si aparece alguna reacción adversa. Si la dosis inicial ha sido bien tolerada, las dosis siguientes pueden administrarse en 30 minutos. El número de infusiones que puede recibir dependerá de su respuesta al tratamiento. Su médico le informará sobre este tema.

Para evitar errores de medicación, es importante comprobar la etiqueta del frasco-ampolla para asegurar que el medicamento que se está preparando y administrando es TUZEPTA (trastuzumab) y no trastuzumab emtansina.

Para cáncer de mama precoz, cáncer de mama metastásico y cáncer gástrico metastásico, TUZEPTA se administrará cada 3 semanas. TUZEPTA también se puede administrar una vez por semana, para cáncer de mama metastásico.

Si interrumpe el tratamiento con TUZEPTA

No interrumpa el tratamiento con este medicamento sin hablar primero con su médico. Todas las dosis se deben administrar en el momento adecuado cada semana o cada tres semanas (dependiendo de su pauta de dosis). Esto ayuda a que su medicamento funcione adecuadamente.

Pueden pasar hasta 7 meses para que trastuzumab se elimine de su cuerpo. Por lo tanto puede que su médico decida continuar revisando la función de su corazón, incluso después de finalizar su tratamiento.

Si recibe más TUZEPTA del que debiera

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ARQUERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, trastuzumab puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Algunos de estos efectos adversos pueden ser graves y requerir hospitalización.

Algunos de los efectos adversos que puede tener pueden ser debidos a su cáncer de mama. Si se le administra TUZEPTA en combinación con quimioterapia, algunos de los efectos pueden también deberse a la propia quimioterapia.

Durante la administración de una infusión de trastuzumab pueden producirse escalofríos, fiebre y otros síntomas similares a la gripe. Esto es muy frecuente.

Otros síntomas relacionados con la infusión son: sensación de malestar (náuseas), vómitos, dolor, aumento de la tensión muscular y agitación, dolor de cabeza, mareos, dificultad respiratoria, respiración sibilante (silbidos), disminución o aumento de la tensión arterial, alteraciones del ritmo cardíaco (palpitaciones, arritmias o latido cardíaco irregular), hinchazón de la cara y labios, erupción y sensación de cansancio. Algunos de estos síntomas pueden ser graves y algunos pacientes han fallecido.

Estos efectos aparecen principalmente en la primera infusión intravenosa (“goteo” en vena) y durante las primeras horas después del comienzo de la infusión. Suelen ser transitorios. Un profesional sanitario le controlará durante la infusión y, durante al menos seis horas, tras el comienzo de la primera infusión y durante dos horas después del comienzo del resto de las

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTEVERDE S.A.



infusiones. Si tiene alguna reacción, le podrán administrar la infusión más lentamente o interrumpir la infusión y pueden darle un tratamiento para contrarrestar los efectos adversos. La infusión puede continuar una vez que se hayan mejorado sus síntomas.

Ocasionalmente, los síntomas comienzan después de 6 horas tras el comienzo de la infusión. Si le ocurre esto, contacte inmediatamente con su médico. Algunas veces, los síntomas pueden mejorar y empeorar más tarde.

Otros efectos adversos pueden presentarse en cualquier momento durante el tratamiento con trastuzumab y no sólo relacionados con la infusión. A veces se pueden dar problemas en el corazón durante el tratamiento y ocasionalmente después de interrumpir el tratamiento, y éstos pueden ser graves. Estos efectos incluyen debilitamiento del músculo cardíaco que posiblemente pueda provocar insuficiencia cardíaca, así como inflamación (hinchazón, enrojecimiento, calor y dolor) de la capa que envuelve el corazón y alteración del ritmo cardíaco. Esto puede producir síntomas tales como:

- Dificultad para respirar (incluso si ocurre por las noches),
- Tos,
- Retención de líquidos (hinchazón) de las piernas o de los brazos,
- Palpitaciones (arritmias o latido cardíaco irregular).

Su médico le hará un seguimiento del corazón periódicamente durante y después del tratamiento, pero debe avisar a su médico inmediatamente en caso de que note alguno de los síntomas antes descritos.

Si usted experimenta alguno de estos síntomas cuando su tratamiento con trastuzumab haya finalizado, debe consultar a su médico y le informará de que ha sido tratado previamente con TUZEPTA.

Los efectos adversos muy frecuentes asociados al uso de trastuzumab son: infecciones, diarrea, constipación, ardor de estómago (dispepsia), debilidad, erupción en la piel (rash cutáneo), dolor torácico, dolor abdominal, dolor de articulaciones, recuento bajo de glóbulos rojos y glóbulos blancos sanguíneos a veces con fiebre, dolor muscular,

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



conjuntivitis, lagrimeo, hemorragia nasal, secreción nasal, caída del cabello, temblor, sofocos, mareos, alteración de las uñas,

Otros efectos adversos frecuentes asociados al uso de trastuzumab son: reacciones alérgicas, entumecimiento u hormigueo en los dedos de las manos y pies, sequedad de boca y de la piel, infecciones de garganta, sequedad de ojos, infecciones de vejiga y en la piel, sudor, herpes, sensación de debilidad y malestar, inflamación de la mama, ansiedad, inflamación del páncreas o del hígado, depresión, trastornos renales, pensamiento anormal, incremento del tono o tensión muscular (hipertonía), pérdida de apetito, pérdida de peso, alteración del gusto, asma, infección en los pulmones, dolor en los brazos y/o en las piernas, alteración pulmonar, erupción en la piel con picazón, dolor de espalda, sensación de sueño (somnolencia), hematomas, dolor de cuello, dolor de huesos, hemorroides, acné, picazón y calambres en las piernas.

Con poca frecuencia se han reportado: sordera, erupción en la piel con ampollas e infección en la sangre.

Raramente pueden aparecer: debilidad, ictericia e inflamación/cicatrización de los pulmones.

Otros efectos adversos notificados con el uso de trastuzumab pero que no se ha podido estimar su frecuencia incluyen:

Coagulación anormal de la sangre o insuficiencia en la coagulación, reacciones anafilácticas, niveles altos de potasio en sangre, edema cerebral, inflamación o hemorragias en el fondo de ojo, shock, inflamación del revestimiento del corazón, disminución de la frecuencia cardiaca, ritmo cardiaco anormal, dificultad para respirar, insuficiencia respiratoria, acumulación aguda de líquido en los pulmones, estrechamiento agudo de las vías respiratorias, niveles anormales bajos de oxígeno en sangre, dificultad para respirar estando acostado, daño o insuficiencia hepática, inflamación de la cara, labios y garganta, insuficiencia renal, niveles anormalmente bajos de fluidos que rodean al feto en el útero, inflamación de la garganta.

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MIN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico.

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta del frasco.

Conservar a 2 – 8°C antes de la reconstitución.
Almacenar lejos de la luz.

Un frasco-ampolla de trastuzumab reconstituido con agua bacteriostática para inyección, es estable durante 28 días después de la reconstitución cuando se almacena refrigerado entre 2° y 8 °C. La solución de trastuzumab para infusión diluida en bolsas de cloruro de polivinilo o polietileno que contengan solución de cloruro de sodio 0,9% se debe almacenar entre 2 – 8°C durante no más de 24 hs antes de usar.

Deseche cualquier solución reconstituida de dosis múltiple restante después de 28 días. Un frasco-ampolla de trastuzumab reconstituido con agua para inyección sin conservante (no suministrado) debe ser usado inmediatamente y cualquier porción no utilizada debe ser descartada.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

6- INFORMACIÓN ADICIONAL

Cada envase contiene:

El principio activo es trastuzumab. Cada frasco-ampolla contiene 440 mg de trastuzumab que se disuelve en 20 ml de agua bacteriostática para inyección. La solución resultante contiene aproximadamente 21 mg/ml de trastuzumab.

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



Los demás componentes son: L-Histidina, L-Histidina clorhidrato monohidratada, Polietilenglicol 3350, D-sorbitol y ácido clorhídrico/hidróxido de sodio en cantidad necesaria.

PRESENTACIÓN:

Cada estuche contiene 1 frasco-ampolla de Trastuzumab polvo para concentrado para solución para infusión intravenosa + 1 frasco-ampolla de agua bacteriostática para inyección (diluyente)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRINGENTE CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°: 59.095

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A., representante en Argentina de BIOCON LIMITED.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: BIOCON LIMITED Plot No 2-4, Phase IV, Bommasandra-Jigani Link Road, Bommasandra Post, Bangalore 560 099, India.

Fecha de última revisión:

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INFO PACIENTE TUZEPTA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.30 12:43:20 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.30 12:43:22 -03:00