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

Disposición

Número: DI-2020-5640-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 31 de Julio de 2020

Referencia: 1-47-1110-567-18-3

VISTO el Expediente Nº 1-47-1110-567-18-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e l. solicita la autorización de nuevos prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada HERCEPTIN / TRASTUZUMAB, forma farmacéutica: POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION INTRAVENOSA, autorizado por el certificado N° 48.062.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos Nº 16.463, Decreto Nº 150/92.

Que de fojas 742 a 745 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 PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e l., los nuevos prospectos e información

para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada HERCEPTIN / TRASTUZUMAB, forma farmacéutica: POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION INTRAVENOSA, autorizado por el certificado N° 48.062.

ARTÍCULO 2°.- Acéptese el texto de prospecto que consta en el Anexo IF-2020-01691572-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Acéptese el texto de información para el paciente que consta en el Anexo IF-2020-01691512-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4°.- 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.

EXPEDIENTE Nº 1-47-1110-567-18-3

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.07.31 00:14:31 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.31 00:14:39 -03:00

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO N° 615

PROYECTO DE PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL

(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Herceptin®
Trastuzumab
Roche

Polvo para concentrado para solución para infusión intravenosa

Vial con 150 mg: Industria suiza
Vial con 440 mg: Industria norteamericana
Expendio bajo receta archivada

Composición

Cada vial monodosis contiene 150 mg de trastuzumab, en un excipiente compuesto por clorhidrato de L-histidina 3,36 mg, L-histidina 2,16 mg, dihidrato de α, α-trehalosa 136,2 mg y polisorbato 20: 0,60 mg.

Disolvente: No se suministra el agua para las preparaciones inyectables.

Cada vial multidosis contiene 440 mg de trastuzumab, en un excipiente compuesto por clorhidrato de L-histidina 9,9 mg, L-histidina 6,4 mg, dihidrato de α, α-trehalosa 400,0 mg y polisorbato 20: 1,8 mg.

Disolvente: Cada vial contiene agua bacteriostática para inyectables c.s.p. 20,9 ml (como disolvente) y alcohol bencílico 229,9 mg (1,1%, como conservante antimicrobiano).

Herceptin 150 mg y 440 mg es un polvo liofilizado para preparar una solución concentrada administrable en infusión de color blanco a amarillo pálido. El concentrado reconstituido de Herceptin contiene 21 mg/ml de trastuzumab.

El disolvente es un líquido límpido e incoloro.

Acción terapéutica

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

1-2020-01691572-APN-DECBR#ANMAT

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO N° 616

Indicaciones

Cáncer de Mama

Cáncer de Mama Metastásico (CMM)

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

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

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

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

Cáncer de Mama Precoz (CMP)

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

- Después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si corresponde) (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

- Después de quimioterapia adyuvante con doxorrubicina 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 Herceptin para enfermedad localmente avanzada (incluyendo enfermedad inflamatoria) o tumores > 2 cm de diámetro *(véanse Precauciones y advertencias; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas).*

IF-2020-61691572-APN-DECBR#ANMAT
LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA
Página 2 de 54

Herceptin 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 *(véanse Precauciones y advertencias; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas).*

Cáncer gástrico metastásico (CGM)

Herceptin en combinación con capecitabina o 5-fluorouracilo 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 las metástasis.

Herceptin debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer gástrico metastásico, cuyos tumores sobreexpresen HER2, definido por IHQ2+ y confirmado por un resultado SISH o FISH o por un resultado IHQ3+. Se debe emplear un método exacto y validado *(véanse Precauciones y advertencias; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas).*

Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: L01X C03.
Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal.

Propiedades farmacodinámicas

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). La sobreexpresión de HER2 se observa en el 20% - 30% de los cánceres de mama primarios.

Estudios de las tasas de positividad de HER2 en cáncer gástrico (CG), cuando se utiliza tinción inmunohistoquímica (IHQ) e hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) o hibridación *in situ* por colorimetría (CISH), han mostrado que existe una gran variación en la tasa de positividad de HER2, que oscila entre un 6,8% y un 34,0% para IHQ y entre un 7,1% y un 42,6% para FISH. Como se observó durante la incorporación de pacientes en el ensayo BO18255, la tasa general de HER2 positivo en cáncer gástrico avanzado fue del 15% para IHQ3+ e IHQ2+, o del 22,1% cuando se aplicó la definición más amplia de IHQ3+ o FISH+.

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

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.386.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2020-01691572-APN-DECBR#ANMAT

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO Nº 618

Mecanismo de acción

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

Diagnóstico de la sobreexpresión de HER2 o de la amplificación del gen HER2

Diagnóstico de la sobreexpresión de HER2 o de la amplificación del gen HER2 en cáncer de mama

Herceptin debe ser empleado únicamente en pacientes cuyos tumores sobreexpresen la proteína HER2 o presenten amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado. La sobreexpresión de HER2 puede ser detectada empleando una evaluación basada en técnicas inmunohistoquímicas (IHQ) de bloques tumorales fijados *(véase Precauciones y advertencias)* y la amplificación del gen HER2 mediante hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) o hibridación *in situ* por colorimetría (CISH) de bloques tumorales fijados. Los pacientes se elegirán para ser tratados con Herceptin si muestran fuerte sobreexpresión de HER2, descripta como una calificación 3+ por IHQ o como resultado positivo por FISH o CISH.

Para asegurar resultados exactos y reproducibles, el test debe ser realizado en un laboratorio especializado que pueda garantizar la validación de los procedimientos de valoración.

En la Tabla 1 se indica el sistema de valoración recomendado para evaluar los patrones de tinción por IHQ.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

IF-2021-01691572-APN-DECBR#ANMAT
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO N° 619

Tabla 1. Sistema de valoración recomendado para evaluar los patrones de tinción por IHQ en cáncer de mama

Puntaje	Patrón de tinción	Evaluación de la sobreexpresión de HER2
0	No se observa tinción o la tinción de membrana se registra en < 10% de las células tumorales.	Negativa
1+	Se observa una ligera/levemente perceptible tinción de la membrana en > 10% de las células tumorales. Las células se tiñen solamente en una parte de la membrana.	Negativa
2+	Se detecta una tinción completa de la membrana débil a moderada en > 10% de las células tumorales.	Dudosa
3+	Se detecta una tinción completa de la membrana intensa en > 10% de las células tumorales.	Positiva

En general, el resultado se considera positivo por FISH si la relación entre el número de copias del gen HER2 por célula tumoral es mayor o igual a 2 veces el número de copias del cromosoma 17 o bien que la cantidad de copias del gen HER2 por célula tumoral sea mayor de 4 en el caso de que no se emplee el cromosoma 17 como control.

Como norma general, se considera un resultado positivo por CISH si existen más de 5 copias del gen HER2 por núcleo en más del 50% de las células tumorales.

Para instrucciones más completas sobre la realización de los análisis y la interpretación de los resultados consulte la información incluida en los envases de ensayos FISH y CISH que hayan sido validados. Las recomendaciones oficiales sobre la prueba de HER2 pueden ser también aplicadas.

En cualquier otro método que se emplee para la evaluación de la proteína HER2 o la expresión del gen, los análisis deben ser realizados únicamente en laboratorios que puedan asegurar el uso de métodos validados y adecuados al conocimiento científico actual. Estos deberán ser inequívocamente precisos y exactos para demostrar la sobreexpresión del HER2 y deben ser capaces de distinguir entre la sobreexpresión de HER2 moderada (es decir, 2+) y fuerte (3+).

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

IF-2020-01001572-APN-DECBR#ANMAT

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067

Página 5 de 54

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO N° 620

Diagnóstico de la sobreexpresión de HER2 o de la amplificación del gen HER2 en cáncer gástrico

Sólo se deberá usar un método exacto y validado para determinar la sobreexpresión de HER2 o la amplificación del gen HER2. Se recomienda el test IHQ como primera opción y en el caso de que también se requiera conocer el status de la amplificación del gen HER2, se debe emplear hibridación *in situ* con plata (SISH) o FISH. Sin embargo, para poder evaluar en paralelo la histología y la morfología del tumor se recomienda utilizar la técnica SISH. Para asegurar los procedimientos de validación del test y la obtención de resultados exactos y reproducibles, el test debe realizarse en un laboratorio con personal entrenado para ello. Para instrucciones más completas sobre la realización de los ensayos y la interpretación de los resultados, consulte la información incluida en las pruebas para determinar HER2.

En el ensayo BO18255 (ToGA), los pacientes con tumores IHQ3+ o FISH positivos fueron definidos como HER2 positivos, y por lo tanto, fueron incluidos en el mismo. Según los resultados de ensayos clínicos, los efectos beneficiosos se limitaron a los pacientes con el nivel más alto de la sobreexpresión de la proteína HER2, considerada como una calificación 3+ por IHQ, o 2+ por IHQ y con un resultado de FISH positivo.

En un estudio comparativo (D008548) se observó un alto grado de concordancia (> 95%) entre las técnicas SISH y FISH para la detección de la amplificación del gen HER2 en pacientes con cáncer gástrico.

La sobreexpresión de HER2 debe ser detectada empleando una evaluación basada en técnicas inmunohistoquímicas (IHQ) de bloques tumorales fijados y la amplificación del gen HER2 mediante hibridación *in situ* usando SISH o FISH de bloques tumorales fijados.

En la Tabla 2 se indica el sistema de valoración recomendado para evaluar los patrones de tinción por IHQ.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.836.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2020-01691572-APN-DECBR#ANMAT
Página 6 de 54

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO N° 621

Tabla 2. Sistema de valoración recomendado para evaluar los patrones de tinción por IHQ en cáncer gástrico

Puntaje	Muestra quirúrgica – patrón de tinción	Muestra de biopsia – patrón de tinción	Evaluación de la sobreexpresión de HER2
0	No reactividad o reactividad membranosa en < 10% de las células tumorales.	No reactividad o reactividad membranosa en ninguna célula tumoral.	Negativa
1+	Reactividad membranosa débil o apenas perceptible en ≥ 10% de las células tumorales; las células son reactivas solamente en una parte de su membrana.	Agregado de células tumorales con una reactividad membranosa débil o apenas perceptible con independencia del porcentaje de células tumorales teñidas.	Negativa
2+	Reactividad membranosa completa de débil a moderada, basolateral o lateral en ≥ 10% de las células tumorales.	Agregado de células tumorales con una reactividad membranosa completa de débil a moderada, basolateral o lateral con independencia del porcentaje de células tumorales teñidas.	Dudosa
3+	Reactividad membranosa completa intensa, basolateral o lateral en ≥ 10% de las células tumorales.	Agregado de células tumorales con una reactividad membranosa completa intensa, basolateral o lateral con independencia del porcentaje de células tumorales teñidas.	Positiva

En general, el resultado se considera positivo por SISH o FISH si la relación del número de copias del gen HER2 por célula tumoral es mayor o igual a 2 veces la cantidad de copias del cromosoma 17.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2020-01691572-APN-DECBR#ANMAT

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO N° 629

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer de Mama Metastásico (CMM)

Formulación intravenosa
Se ha empleado Herceptin i.v. como monoterapia en ensayos clínicos con pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresaban HER2 después del fracaso de uno o más regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica (Herceptin i.v. solo).

También se utilizó Herceptin i.v. en ensayos clínicos en combinación con paclitaxel o docetaxel en pacientes que no habían recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica. Aquéllos con terapia adyuvante previa con antraciclinas fueron tratados con paclitaxel (175 mg/m^2 infundido en 3 horas) con o sin Herceptin i.v. En el estudio pivotal de docetaxel (100 mg/m^2 infundido en 1 hora) con o sin Herceptin i.v., el 60% de los pacientes había recibido terapia adyuvante previa con antraciclinas. Herceptin i.v. se administró hasta la progresión de la enfermedad.

No se estudió la eficacia de Herceptin i.v. en combinación con paclitaxel en pacientes que no habían recibido tratamiento adyuvante previo con antraciclinas. Sin embargo, la asociación de Herceptin i.v. más docetaxel fue eficaz en los pacientes, independientemente de que hubieran recibido o no terapia adyuvante previa con antraciclinas.

La técnica para evaluar la sobreexpresión del HER2 empleada para determinar la elegibilidad de los pacientes en los ensayos clínicos pivotales de monoterapia con Herceptin i.v. y de Herceptin i.v. más paclitaxel fue por tinción inmunohistoquímica de HER2 de material fijado de tumores de mama empleando los anticuerpos monoclonales murinos CB11 y 4D5. Los tejidos se fijaron en formalina o fijador de *Bouin*. Este ensayo clínico de investigación llevado a cabo en un laboratorio central empleaba una escala de 0 a 3+. Se incluyeron los pacientes clasificados con tinción 2+ o 3+ mientras que se excluyeron aquellos con 0 o 1+. Más del 70% de los incorporados tenían sobreexpresión 3+. Los datos sugieren que los efectos beneficiosos fueron superiores entre los pacientes con mayores niveles de sobreexpresión de HER2 (3+).

La principal técnica utilizada para determinar la positividad de HER2 en los estudios pivotales con docetaxel, con o sin Herceptin i.v., fue la inmunohistoquímica. Una minoría de los pacientes fue evaluada mediante hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH). En este estudio, el 87% de los pacientes incluidos era IHQ3+ y el 95% IHQ3+ y/o FISH positivo.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067

IF-2020-00691572-APN-DECBR#ANMAT
Página 8 de 54

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO N° 693

Dosificación semanal para Cáncer de Mama Metastásico
Los resultados de eficacia provenientes de los estudios con monoterapia y en combinación se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Resultados de eficacia provenientes de los ensayos de tratamiento con monoterapia y en combinación

Parámetros	Monoterapia	Tratamiento combinado			
	Herceptin[1] N = 172	Herceptin más paclitaxel[2] N = 68	Paclitaxel[2] N = 77	Herceptin más docetaxel[3] N = 92	Docetaxel[3] N = 94
Tasa de respuesta (IC 95%)	18% (13 - 25)	49% (36 - 61)	17% (9 - 27)	61% (50 - 71)	34% (25 - 45)
Duración de respuesta (mediana, meses) (IC 95%)	9,1 (5,6 - 10,3)	8,3 (7,3 - 8,8)	4,6 (3,7 - 7,4)	11,7 (9,3 - 15,0)	5,7 (4,6 - 7,6)
Tiempo hasta progresión (mediana, meses) (IC 95%)	3,2 (2,6 - 3,5)	7,1 (6,2 - 12,0)	3,0 (2,0 - 4,4)	11,7 (9,2 - 13,5)	6,1 (5,4 - 7,2)
Sobrevida (mediana, meses) (IC 95%)	16,4 (12,3 - n.e.)	24,8 (18,6 - 33,7)	17,9 (11,2 - 23,8)	31,2 (27,3 - 40,8)	22,74 (19,1- 30,8)

"n.e.": Indica que no pudo ser estimado o que no se ha alcanzado aún; IC: intervalo de confianza.
[1]: Estudio H0649g: subgrupo de pacientes IHQ3+.
[2]: Estudio H0648g: subgrupo de pacientes IHQ3+.
[3]: Estudio M77001: grupo completo de análisis (por intención de tratamiento); resultados a 24 meses.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 29.138.067
APODERADA

IF-2020-01691572-APN-DECBR#ANMAT
Página 9 de 54

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO N° 624

Tratamiento combinado de Herceptin i.v. y anastrozol
Herceptin i.v. ha sido estudiado en combinación con anastrozol como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de mama metastásico, que sobreexpresan HER2 y con receptor hormonal positivo (es decir, para el receptor de estrógenos [RE] y/o el receptor de progesterona [RP] en pacientes posmenopáusicas). La sobrevida libre de progresión se duplicó en el grupo de Herceptin i.v. y anastrozol comparado con el grupo de anastrozol (4,8 meses comparados con 2,4 meses). En el resto de los parámetros las mejorías observadas para la asociación se manifestaron en la respuesta global (16,5% comparado con 6,7%); en beneficio clínico (42,7 comparado con 27,9%) y en tiempo hasta progresión (4,8 meses comparado con 2,4 meses).

No se ha registrado ninguna diferencia en el tiempo hasta respuesta y en la duración de ésta, entre ambos grupos. La mediana de sobrevida global aumentó en 4,6 meses para los pacientes tratados con la combinación. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa; sin embargo, más de la mitad de los pacientes que pertenecían al grupo que sólo recibía anastrozol pasaron al tratamiento que contenía Herceptin i.v. ante la progresión de la enfermedad.

Dosificación cada 3 semanas para Cáncer de Mama Metastásico
Los resultados de eficacia procedentes de los estudios no comparativos con monoterapia y en combinación se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4. Resultados de eficacia de los ensayos no comparativos de tratamiento con monoterapia y en combinación

Parámetros	Monoterapia		Tratamiento combinado	
	Herceptin[1] N = 105	Herceptin[2] N = 72	Herceptin más paclitaxel[3] N = 32	Herceptin más docetaxel[4] N = 110
Tasa de respuesta (IC 95%)	24% (15 - 35)	27% (14 - 43)	59% (41 - 76)	73% (63 - 81)
Duración de respuesta (mediana, meses) (rango)	10,1 (2,8 - 35,6)	7,9 (2,1 - 18,8)	10,5 (1,8 - 21)	13,4 (2,1 - 55,1)
Tiempo hasta progresión (mediana, meses) (IC 95%)	3,4 (2,8 - 4,1)	7,7 (4,2 - 8,3)	12,2 (6,2 – n.e.)	13,6 (11 - 16)
Sobrevida (mediana, meses) (IC 95%)	n.e.	n.e.	n.e.	47,3 (32 – n.e.)

"n.e.": Indica que no pudo ser estimado o que no se ha alcanzado aún; IC: intervalo de confianza.
[1]Estudio WO16229, dosis de inicio 8 mg/kg seguida de 6 mg/kg, cada 3 semanas.
[2]Estudio MO16982, dosis de inicio 6 mg/kg semanal x 3; seguida de 6 mg/kg cada 3 semanas.
[3]BO15935.
[4]MO16419.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

IF-2020-[illegible]91572-APN-DECBR#ANMAT
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA
Página 10 de 54

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO Nº 695

Localizaciones de progresión
La frecuencia de la progresión en el hígado se redujo significativamente en pacientes tratados con Herceptin i.v. en combinación con paclitaxel en comparación con paclitaxel solo (21,8% frente a 45,7%; p = 0,004). Mayor cantidad de pacientes tratados con Herceptin i.v. y paclitaxel progresaron en el sistema nervioso central que aquéllos que recibieron paclitaxel solo (12,6% comparado con 6,5%; p = 0,377).

Cáncer de Mama Precoz - Tratamiento adyuvante

Formulación intravenosa
El cáncer de mama precoz se define como carcinoma invasivo, primario, no metastásico de mama.

Para adyuvancia, Herceptin i.v. se ha investigado en 4 grandes ensayos multicéntricos, aleatorizados:

- El ensayo BO16348 fue diseñado para comparar uno y dos años de tratamiento de Herceptin i.v. cada tres semanas en comparación con observación, en pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo después de cirugía, quimioterapia establecida y radioterapia (si correspondía). Además, se realizó una comparación entre el tratamiento con Herceptin i.v. de un año frente a dos años. A los pacientes asignados a Herceptin i.v. se les administró una dosis de inicio de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg cada tres semanas durante uno o dos años.

- Los ensayos NSAPB B-31 y NCCTG N9831, que comprenden un análisis conjunto, fueron diseñados para investigar la utilidad clínica de la combinación del tratamiento de Herceptin i.v. con paclitaxel después de la quimioterapia AC. Además, en el ensayo NCCTG N9831 también se evaluó la adición secuencial de Herceptin i.v. a quimioterapia AC→P en pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo después de cirugía.

- El ensayo BCIRG 006 fue diseñado para investigar la combinación del tratamiento de Herceptin con docetaxel tanto después de la quimioterapia AC como asociado con docetaxel y carboplatino en pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo después de cirugía.

El ensayo BO16348 (HERA) sobre cáncer de mama precoz se limitó a adenocarcinoma de mama invasivo, primario, operable, con ganglios axilares positivos o ganglios axilares negativos, si los tumores eran por lo menos de 1 cm de diámetro.

En el análisis conjunto de los ensayos NSAPB B-31 y NCCTG N9831, el cáncer de mama precoz se restringió a mujeres con cáncer de mama operable de alto riesgo, definido como HER2 positivo y ganglio linfático axilar positivo o HER2 positivo y ganglio linfático negativo con características de alto riesgo (tamaño del tumor > 1 cm y RE negativo o tamaño del tumor > 2 cm, independientemente del estado de receptor hormonal).

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2020-01691572-APN-DECBR#ANMAT

En el estudio BCIRG 006 HER2 positivo, el cáncer de mama precoz se limitó a pacientes con ganglio linfático positivo o a aquéllos con ganglio negativo de alto riesgo (sin compromiso de ganglio linfático [pN0], y al menos 1 de los siguientes factores: tamaño de tumor mayor de 2 cm, receptor negativo de estrógeno y progesterona, grado histológico y/o nuclear 2 – 3, o edad < 35 años).

Los resultados de eficacia del ensayo BO16348 después de una mediana de seguimiento de 12 meses* y 8 años** están resumidos en la Tabla 5.

Tabla 5. Resultados de eficacia del ensayo BO16348

Parámetros	Mediana de seguimiento 12 meses*		Mediana de seguimiento 8 años**	
	Observación N = 1.693	**Herceptin 1 año N = 1.693**	**Observación N = 1.697*** **	**Herceptin 1 año N = 1.702*** **
Sobrevida libre de enfermedad				
- N° de pacientes con evento	219 (12,9 %)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
- N° de pacientes sin evento	1.474 (87,1%)	1.566 (92,5%)	1.127 (66,4%)	1.231 (72,3%)
Valor de *p* frente observación	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio frente observación	0,54		0,76	
Sobrevida libre de recaída				
- N° de pacientes con evento	208 (12,3%)	113 (6,7%)	506 (29,8%)	399 (23,4%)
- N° de pacientes sin evento	1.485 (87,7%)	1.580 (93,3%)	1.191 (70,2%)	1.303 (76,6%)
Valor de *p* frente observación	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio frente observación	0,51		0,73	
Sobrevida libre de enfermedad a distancia				
- N° de pacientes con evento	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	399 (23,4%)
- N° de pacientes sin evento	1.508 (89,1%)	1.594 (94,6%)	1.209 (71,2%)	1.303 (76,6%)
Valor de *p* frente observación	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio frente observación	0,50		0,76	
Sobrevida global (muerte)				
- N° de pacientes con evento	40 (2,4%)	31 (1,8%)	350 (20,6%)	278 (16,3%)
- N° de pacientes sin evento	1.653 (97,6%)	1.662 (98,2%)	1.347 (79,4%)	1.424 (83,7%)
Valor de p frente observación	0,24		0,0005	
Hazard ratio frente observación	0,75		0,76	

* La variable coprimaria de SLE de 1 año frente a observación cumplió el límite estadístico predefinido.
** Análisis final (incluye el cruce de tratamiento del 52% de los pacientes del grupo de observación al de Herceptin i.v.).
*** Existe una discrepancia en el tamaño de la muestra global 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 12 meses.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.3[illegible]6.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2020-01691572-APN-DECBR#ANMAT

Los resultados del análisis intermedio de eficacia cruzaron el límite estadístico preespecificado para la comparación de 1 año de Herceptin i.v. frente a observación. Después de una mediana de seguimiento de 12 meses, el *hazard ratio* (HR) para la sobrevida libre de enfermedad (SLE) fue de 0,54% (IC del 95%: 0,44 - 0,67), lo cual, expresado en beneficio absoluto en términos de SLE a 2 años es de 7,6 puntos porcentuales (85,8% frente a 78,2%) a favor del grupo de Herceptin i.v.

El análisis final se realizó después de una mediana de seguimiento de 8 años, y mostró que 1 año de tratamiento con Herceptin i.v. está asociado con una reducción del riesgo del 24% comparada con observación solo (HR = 0,76, IC del 95%: 0,67 – 0,86). Esto se traduce en un beneficio absoluto en términos de una tasa de sobrevida libre de enfermedad a 8 años de 6,4 puntos porcentuales a favor de 1 año de tratamiento con Herceptin i.v.

En este análisis final, la prolongación del tratamiento con Herceptin i.v. a una duración de dos años no mostró beneficio adicional sobre la terapia de 1 año [HR de SLE en la población por intención de tratar (ITT) de 2 años frente a 1 año = 0,99 (IC del 95%: 0,87 – 1,13), valor de p = 0,90 y HR de SG = 0,98 (0,83 – 1,15); valor de p = 0,78]. La tasa de disfunción cardíaca asintomática se incrementó en el grupo de 2 años (8,1% frente a 4,6% en el grupo de 1 año de tratamiento). Más pacientes experimentaron al menos un evento adverso de grado 3 o 4 en el grupo de 2 años de tratamiento (20,4%) comparado con el grupo de 1 año de tratamiento (16,3%).

En los ensayos NSAPB B-31 y NCCTG N9831 Herceptin i.v. fue administrado en combinación con paclitaxel, después de quimioterapia AC.

Doxorrubicina y ciclofosfamida fueron administrados concomitantemente de la siguiente forma:

- Doxorrubicina por bolo intravenoso, 60 mg/m^2 administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos.
- Ciclofosfamida intravenoso, 600 mg/m^2 administrado en 30 minutos, cada 3 semanas durante 4 ciclos.

Paclitaxel en combinación con Herceptin i.v., se administró de la siguiente manera:

- Paclitaxel intravenoso – 80 mg/m^2 como infusión intravenosa continua, administrada cada semana durante 12 semanas.

o

- Paclitaxel intravenoso – 175 mg/m^2 como infusión intravenosa continua, administrada cada 3 semanas durante 4 ciclos (día 1 de cada ciclo).

Los resultados de eficacia del análisis conjunto de los estudios NSAPB B-31 y NCCTG N9831 en el momento del análisis definitivo de SLE* están resumidos en la Tabla 6. La mediana de duración del seguimiento fue de 1,8 años para los pacientes del grupo AC→P y de 2,0 años para aquéllos del grupo AC→PH.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.3[illegible]6.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2020-02691572-APN-DECBR#ANMAT
Página 13 de 54

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO N° 698

Tabla 6. Resumen de los resultados de eficacia del análisis conjunto de los ensayos NSAPB B-31 y NCCTG N9831 en el momento del análisis definitivo de SLE*

Parámetros	AC→P (N = 1.679)	AC→PH (N = 1.672)	*Hazard ratio* frente AC→P (IC 95%) valor p
Sobrevida libre de enfermedad - N° de pacientes con evento (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) p < 0,0001
Recaídas a distancia - N° de pacientes con evento	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37; 0,60) p < 0,0001
Muerte (casos sobrevida global) - N° de pacientes con evento (%)	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48; 0,92) p = 0,014**

A: doxorrubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; H: trastuzumab; IC = intervalo de confianza.
* Con una mediana de duración del seguimiento de 1,8 años para los pacientes en el grupo de AC→P y de 2,0 años para los pacientes en el grupo AC→PH.
** El valor de p para la SG no cruzó el límite estadístico preespecificado para la comparativa de AC→PH frente a AC→P.

Para la variable primaria sobrevida libre de enfermedad, la adición de Herceptin i.v. a paclitaxel dio lugar a un descenso del 52% del riesgo de recaídas de la enfermedad. El *hazard ratio* se traduce en un beneficio absoluto, en términos de tasa de SLE a 3 años, de 11,8 puntos porcentuales (87,2% frente a 75,4%) en el grupo AC→PH (Herceptin i.v.).

En el momento de la actualización de los datos de seguridad después de una mediana de 3,5 a 3,8 años de seguimiento, una investigación de la sobrevida libre de enfermedad reconfirma la magnitud del beneficio mostrado en el análisis definitivo de este parámetro. A pesar del cruce a Herceptin i.v. en el grupo control, la adición de Herceptin i.v. a la quimioterapia con paclitaxel causó una disminución del 52% en el riesgo de recurrencia de la enfermedad. El agregado de Herceptin i.v. a la quimioterapia con paclitaxel también generó una reducción del 37% en el riesgo de muerte.

El resultado final planificado anticipadamente de SG del análisis conjunto de los estudios NSAPB 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 originó una mejora estadísticamente significativa en SG comparada con AC→P (HR estratificado = 0,64; IC del 95%: [0,55, 0,74]; valor de p *log-rank* < 0,0001). A los 8 años, se estimó una tasa de sobrevida de 86,9% en el grupo AC→PH y de 79,4% en el grupo AC→P, con un beneficio absoluto de 7,4% (IC del 95%: 4,9%, 10,0%).

Los resultados finales de SG del análisis conjunto de los estudios NSAPB B-31 y NCCTG N9831 se resumen en la Tabla 7.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

IF-2020-01691572-APN-DECBR#ANMAT

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.130.067
APODERADA

Página 14 de 54

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO N° 629

Tabla 7. Resultados finales de la sobrevida global del análisis conjunto de los ensayos NSAPB B-31 y NCCTG N9831

Parámetro	AC→P (N = 2.032)	AC→PH (N = 2.031)	Valor de p frente a AC→P	*Hazard ratio* frente a AC→P (IC 95%)
Muerte (evento SG): - N° de pacientes con evento (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55; 0,74)

A: doxorrubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; H: trastuzumab; IC = intervalo de confianza.

Se investigó también la sobrevida libre de enfermedad (SLE) en el resultado final de SG del análisis conjunto de los ensayos NSAPB B-31 y NCCTG N9831. Los resultados de la SLE actualizados (HR estratificado = 0,61; IC del 95% [0,54, 0,69]) mostraron un beneficio de SLE similar al del análisis de sobrevida libre de enfermedad primario definitivo, a pesar de que el 24,8% de los pacientes en el grupo AC→P pasaron a recibir Herceptin i.v. A los 8 años, se estimó una tasa de SLE del 77,2% (IC del 95%: 75,4, 79,1) en el grupo de AC→PH, con un beneficio absoluto del 11,8% comparado con el grupo AC→P.

En el ensayo BCIRG 006, Herceptin i.v. fue administrado tanto en combinación con docetaxel, después de la quimioterapia (AC→DH) como asociado con docetaxel y carboplatino (DCarbH).

Docetaxel fue administrado de la siguiente forma:

- Docetaxel intravenoso – 100 mg/m^2 como infusión intravenosa durante 1 hora, administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos (día 2 del primer ciclo de docetaxel, a continuación del día 1 de cada ciclo posterior).

o

- Docetaxel intravenoso – 75 mg/m^2 como infusión intravenosa durante 1 hora, administrado cada 3 semanas durante 6 ciclos (día 2 del ciclo 1, a continuación del día 1 de cada ciclo posterior),

que fue seguido de:

- Carboplatino – ABC = 6 mg/ml/min administrado como infusión intravenosa durante 30 – 60 minutos repetido cada 3 semanas durante un total de 6 ciclos.

Herceptin i.v. fue administrado semanalmente con quimioterapia y después cada 3 semanas durante un total de 52 semanas.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.335.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2020-01691572-APN-DECBR#ANMAT
Página 15 de 54

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO N°
630

Los resultados de eficacia procedentes de BCIRG 006 están resumidos en las Tablas 8 y 9. La mediana de duración del seguimiento fue de 2,9 años en el grupo de AC→D y de 3,0 años en cada uno de los grupos AC→DH y DCarbH.

Tabla 8. Esquema de los análisis de eficacia de BCIRG 006 AC→D frente a AC→DH

Parámetros	**AC→D (N = 1.073)**	**AC→DH (N = 1.074)**	***Hazard ratio* frente AC→D (IC 95%) valor p**
Sobrevida libre de enfermedad - N° de pacientes con evento	195	134	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001
Recaídas a distancia - N° de pacientes con evento	144	95	0,59 (0,46; 0,77) p < 0,0001
Sobrevida Global (Muerte) - N° de pacientes con evento	80	49	0,58 (0,40; 0,83) p = 0,0024

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

Tabla 9. Esquema de los análisis de eficacia de BCIRG 006 AC→D frente a DCarbH

Parámetros	**AC→D (N = 1.073)**	**DCarbH (N = 1.074)**	***Hazard ratio* frente AC→D (IC 95%) valor p**
Sobrevida libre de enfermedad - N° de pacientes con evento	195	145	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Recaídas a distancia - N° de pacientes con evento	144	103	0,65 (0,50; 0,84) p = 0,0008
Sobrevida Global (Muerte) - N° de pacientes con evento	80	56	0,66 (0,47; 0,93) p = 0,0182

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

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.836.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2020-01691572-APN-DECBR#ANMAT

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO N° 631

En el ensayo BCIRG 006 para el objetivo primario sobrevida libre de enfermedad, el *hazard ratio* se traduce en un beneficio absoluto, en términos de tasa de SLE a 3 años, de 5,8 puntos porcentuales (86,7% frente a 80,9%) en el grupo AC→DH (Herceptin i.v.) y de 4,6 puntos porcentuales (85,5% frente a 80,9%) en el grupo de DCarbH (Herceptin i.v.) comparado con AC→D.

En el ensayo BCIRG 006, 213/1.075 pacientes en el grupo DCarbH (TCH), 221/1.074 pacientes en el grupo AC→DH (AC→TH) y 217/1.073 en el grupo AC→D (AC→T) tuvieron un status en la escala de Karnofsky de ≤ 90 (bien 80 o 90). No se observó beneficio en la sobrevida libre de enfermedad en este subgrupo de pacientes (*hazard ratio* = 1,16, IC del 95% [0,73 – 1,83]) para DCarbH (TCH) frente a AC→D (AC→T); (*hazard ratio* = 0,97, IC del 95% [0,60 – 1,55] para AC→DH (AC→TH) frente a AC→D).

Además, se llevó a cabo un examen exploratorio *post-hoc* de los datos del análisis conjunto (AC) de los ensayos clínicos NSABP B31/NCCTG N9831* y BCIRG 006 combinando los eventos de sobrevida libre de enfermedad y los eventos cardíacos sintomáticos y se resume en la Tabla 10.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MANGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2020-01691572-APN-DECBR#ANMAT

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO N° 639

Tabla 10. Resultados del examen exploratorio *post-hoc* del análisis conjunto de los ensayos clínicos NSAPB B-31 y NCCTG N9831* y BCIRG 006 combinando eventos de sobrevida libre de enfermedad y eventos cardíacos sintomáticos

Parámetros	AC→PH (frente AC→P) (NSABP B31 y NCCTG N9831)*	AC→DH (frente AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (frente AC→D) (BCIRG 006)
Análisis primario de eficacia de la sobrevida libre de enfermedad *hazard ratio* (IC 95%) Valor p	0,48 (0,39; 0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Análisis de eficacia del seguimiento a largo plazo** de la sobrevida libre de enfermedad *hazard ratio* (IC 95%) Valor p	0,61 (0,54; 0,69) p < 0,0001	0,72 (0,61; 0,85) p < 0,0001	0,77 (0,65; 0,90) p = 0,0011
Análisis exploratorio *post-hoc* del seguimiento a largo plazo** de la sobrevida libre de enfermedad y los eventos cardíacos sintomáticos *hazard ratio* (IC 95%)	0,67(0,60; 0,75)	0,77(0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

A: doxorrubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; D: docetaxel; Carb: carboplatino; H: trastuzumab; IC = intervalo de confianza.

* En el momento del análisis definitivo de SLE,la mediana de duración del seguimiento fue de 1,8 años en el grupo de AC→P y de 2,0 años en el grupo AC→PH.

** La mediana de duración del seguimiento a largo plazo para el análisis conjunto de los ensayos clínicos fue de 8,3 años (rango: 0,1 a 12,1) para el grupo AC→PH y 7,9 años (rango: 0,0 a 12,2) para el grupo AC→P. La mediana de duración de seguimiento a largo plazo para el ensayo BCIRG 006 fue de 10,3 años tanto en el grupo AC→D (rango: 0,0 a 12,6) como en el grupo DCarbH (rango: 0,0 a 13,1) y fue de 10,4 años (rango: 0,0 a 12,7) en el grupo AC→DH.

Cáncer de Mama Precoz - Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

Formulación intravenosa

Hasta el momento, no existen datos disponibles que comparen la eficacia de Herceptin i.v. administrado con quimioterapia en el tratamiento adyuvante con la obtenida en el tratamiento neoadyuvante/adyuvante.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.836.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2020-01691572-APN-DECBR#ANMAT

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO N° 633

Para el tratamiento neoadyuvante-adyuvante, se realizó el ensayo MO16432, multicéntrico, aleatorizado, que fue diseñado para investigar la eficacia clínica de la administración simultánea de Herceptin i.v. con quimioterapia neoadyuvante, que incluye antraciclinas y taxanos, seguido de Herceptin i.v. en adyuvancia, hasta una duración total de 1 año de tratamiento. En el ensayo se incorporó a pacientes con un diagnóstico reciente de cáncer de mama localmente avanzado (estadio III) o cáncer de mama precoz inflamatorio. Los pacientes con tumores HER2+ se aleatorizaron para recibir quimioterapia neoadyuvante simultáneamente con Herceptin i.v. neoadyuvante-adyuvante o quimioterapia neoadyuvante sola.

En el ensayo MO16432, se administró Herceptin i.v. (8 mg/kg de dosis de inicio, seguido de 6 mg/kg de mantenimiento cada 3 semanas) simultáneamente con 10 ciclos de quimioterapia neoadyuvante de la siguiente manera:

- Doxorrubicina 60 mg/m^2 y paclitaxel 150 mg/m^2, administrado cada 3 semanas durante 3 ciclos,

seguido de:

- Paclitaxel 175 mg/m^2 administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos,

seguido de:

- CMF el 1° y 8° día cada 4 semanas durante 3 ciclos,

el cual fue seguido después de cirugía de:

- Ciclos adicionales de Herceptin i.v. en adyuvancia (hasta completar 1 año de tratamiento).

Los resultados de eficacia del ensayo MO16432 se resumen en la Tabla 11. La duración mediana del seguimiento en el grupo de Herceptin i.v. fue de 3,8 años.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2020-01691572-APN-DECBR#ANMAT

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO N° 634

Tabla 11. Resultados de eficacia del ensayo MO16432

Parámetros	Quimio + Herceptin (N = 115)	Quimio sola (N = 116)	*Hazard ratio* (IC 95%) valor p
Sobrevida libre de eventos - N° de pacientes con evento	46	59	0,65 (0,44; 0,96) p = 0,0275
Total de respuesta patológica completa* (IC 95%)	40% (31,0; 49,6)	20,7% (13,7; 29,2)	p = 0,0014
Sobrevida Global - N° de pacientes con evento	22	33	0,59 (0,35; 1,02) p = 0,0555

* Definida como la ausencia de cualquier tipo de cáncer invasivo, tanto en mama como en ganglios axilares.

Se estimó un beneficio absoluto de 13 puntos porcentuales a favor del grupo de Herceptin i.v. en términos de sobrevida libre de eventos a los tres años (65% frente a 52%).

Cáncer gástrico metastásico (CGM)

Herceptin i.v. se ha estudiado en el ensayo BO18255 (ToGA) de fase III, aleatorizado, abierto, en combinación con quimioterapia frente a quimioterapia sola.

La quimioterapia se administró de la siguiente manera:

- Capecitabina – 1.000 mg/m^2 diarios, por vía oral, 2 veces por día durante 14 días, cada 3 semanas durante 6 ciclos (desde la noche del día 1 a la mañana del día 15 de cada ciclo).

o

- 5-fluorouracilo intravenoso – 800 mg/m^2 por día, en infusión intravenosa continua durante 5 días, cada 3 semanas durante 6 ciclos (del día 1 al día 5 de cada ciclo).

Cualquiera de los tratamientos anteriores se administró junto con:

- Cisplatino - 80 mg/m^2 cada 3 semanas durante 6 ciclos el primer día de cada ciclo.

Los resultados de eficacia del ensayo BO18255, se resumen en la Tabla 12.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2020-01691572-APN-DECBR#ANMAT

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO N° 635

Tabla 12. Resultados de eficacia del ensayo BO18255

Parámetros	FP N = 290	FP + H N = 294	HR (IC 95%)	Valor de p
Sobrevida global (mediana, meses)	11,1	13,8	0,74 (0,60 - 0,91)	0,0046
Sobrevida libre de progresión (mediana, meses)	5,5	6,7	0,71 (0,59 - 0,85)	0,0002
Tiempo hasta progresión de la enfermedad (mediana, meses)	5,6	7,1	0,70 (0,58 - 0,85)	0,0003
Tasa de respuesta global (%)	34,5%	47,3%	1,70[a] (1,22 - 2,38)	0,0017
Duración de respuesta (mediana, meses)	4,8	6,9	0,54 (0,40 - 0,73)	< 0,0001

FP+H: Fluoropirimidina/cisplatino + Herceptin i.v.
FP: Fluoropirimidina/cisplatino.
[a] = *Odds ratio.*

Los pacientes que fueron incorporados en el ensayo, que no habían sido tratados previamente para el adenocarcinoma de estómago o unión gastroesofágica HER2 positivo, localmente avanzado o recurrente y/o metastásico e inoperable, no eran susceptibles de tratamiento curativo. La variable principal de eficacia fue la sobrevida global, definida como el tiempo desde la fecha de distribución al azar hasta la fecha de fallecimiento por cualquier causa. En el momento del análisis, un total de 349 pacientes aleatorizados habían fallecido: 182 (62,8%) en el grupo control y 167 (56,8%) en el grupo de tratamiento. La mayoría de los decesos fueron debidos a eventos relacionados con el cáncer subyacente.

Análisis posteriores por subgrupos indican que el efecto positivo del tratamiento está limitado a aquellos tumores con mayores niveles de proteína HER2 (IHQ 2+/FISH+ o IHQ 3+). La mediana de sobrevida global para el grupo con alta expresión de HER2 fue de 11,8 meses comparado con 16 meses (*hazard ratio* = 0,65, IC 95% [0,51 - 0,83]) y la mediana de sobrevida libre de progresión fue de 5,5 meses comparado con 7,6 meses (*hazard ratio* = 0,64, IC 95% [0,51 - 0,79]) para FP comparado con FP+H, respectivamente. Para la sobrevida global, el *hazard ratio* fue de 0,75, IC 95% [0,51 - 1,11]) en el grupo de IHQ2+/FISH+ y de 0,58, IC 95% [0,41 - 0,81] en el grupo de IHQ3+/FISH+.

En un examen exploratorio por subgrupos llevado a cabo en el ensayo BO18255 (ToGA) no se observó un beneficio aparente en la sobrevida global con la adición de Herceptin i.v. en pacientes con ECOG PS 2 en el estado basal (*hazard ratio* = 0,96, IC 95% [0,51 - 1,79]), con enfermedad no medible [*hazard ratio* = 1,78, IC 95% [0,87 - 3,66]) y con enfermedad localmente avanzada [*hazard ratio* = 1,20, IC 95% [0,29 - 4,97]).

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2020-01691572-APN-DECBR#ANMAT
Página 21 de 54

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO N° 636

Pacientes pediátricos

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar resultados de ensayos realizados con Herceptin i.v. en los diferentes grupos de población pediátrica en cáncer de mama y cáncer gástrico *(véase Posología y formas de administración, Pacientes pediátricos).*

Propiedades farmacocinéticas

Formulación intravenosa

La farmacocinética de trastuzumab se evaluó en un modelo de análisis farmacocinético poblacional utilizando datos agrupados de 1.582 sujetos, incluyendo pacientes con CMM, CMP, CGA, HER2 positivo u otros tipos de tumor y voluntarios sanos, que recibieron Herceptin i.v. en 18 ensayos clínicos de fases I, II y III. Un modelo de dos compartimientos de eliminación paralela lineal y no lineal desde el compartimiento central describió el perfil concentración-tiempo de trastuzumab.

Debido a la eliminación no lineal, el clearance total aumentó con la disminución de la concentración. Por lo tanto, no se puede deducir un valor constante de la vida media de trastuzumab. El $t_{½}$ disminuye con la disminución de las concentraciones dentro de un intervalo de dosis *(véase Tabla 15).* Pacientes con CMM y CMP tuvieron parámetros farmacocinéticos (por ejemplo, clearance [Cl], volumen del compartimiento central [V_c]) y valores de exposición en estado estacionario ($C_{mín}$, $C_{máx}$ y ABC) similares a los obtenidos en la población predictora. El clearance lineal fue de 0,136 litros/día para CMM, 0,112 litros/día para CMP y 0,176 litros/día para CGA. Los valores de los parámetros de eliminación no lineal fueron 8,81 mg/día para la tasa de eliminación máxima ($V_{máx}$) y 8,92 µg/ml para la constante de *Michaelis-Menten* (K_m) para los pacientes con CMM, CMP y CGA. El volumen del compartimiento central fue de 2,62 litros para los pacientes con CMM y CMP y de 3,63 litros para pacientes con CGA. En el modelo farmacocinético poblacional final, además del tipo de tumor primario, peso corporal, aspartato aminotransferasa y albúmina en sangre fueron identificadas como covariables estadísticamente significativas que afectaban la exposición a trastuzumab. Sin embargo, la magnitud del efecto de estas covariables en la exposición a trastuzumab indica que no es probable que estas covariables tengan un efecto clínicamente significativo en las concentraciones de trastuzumab.

Los valores de exposición farmacocinética de la población predictora (mediana con 5 – 95 percentiles) y los valores de los parámetros farmacocinéticos a concentraciones clínicamente relevantes ($C_{máx}$ y $C_{mín}$) para los pacientes con CMM, CMP y CGA tratados con los regímenes posológicos aprobados de cada 3 semanas y cada semana, se muestran en la Tabla 13 (ciclo 1), Tabla 14 (en estado estacionario) y Tabla 15 (parámetros farmacocinéticos).

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2020-01691572-APN-DECBR#ANMAT

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO N° 637

Tabla 13. Valores de exposición farmacocinética del ciclo 1 de la población predictora (mediana con 5 – 95 percentiles) para regímenes posológicos de Hercpetin i.v. en pacientes con CMM, CMP y CGA

Regímenes	Tipo de tumor primario	N	$C_{mín}$ (µg/ml)	$C_{máx}$ (µg/ml)	ABC (µg.día/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg cada 3 semanas	CMM	805	28,7 (2,9 – 46,3)	182 (134 – 280)	1.376 (728 – 1.998)
	CMP	390	30,9 (18,7 – 45,5)	176 (127 – 227)	1.390 (1.039 – 1.895)
	CGA	274	23,1 (6,1 – 50,3)	132 (84,2 – 225)	1.109 (588 – 1.938)
4 mg/kg + 2 mg/kg cada semana	CMM	805	37,4 (8,7 – 58,9)	76,5 (49,4– 144)	1.073 (597 – 1.584)
	CMP	390	38,9 (25,3 – 58,8)	76,0 (54,7 – 104)	1.074 (783 – 1.502)

Tabla 14. Valores de exposición farmacocinética en el estado estacionario de la población predictora (con 5 – 95 percentiles) para regímenes posológicos de Herceptin i.v. en pacientes con CMM, CMP y CGA

Regímenes	Tipo de tumor primario	N	$C_{mín, ee}$ (µg/ml)	$C_{máx, ee}$ (µg/ml)	$ABC_{ee, 0\text{-}21\ días}$ (µg.día/ml)	Tiempo para el estado estacionario (semana)***
8 mg/kg + 6 mg/kg cada 3 semanas	CMM	805	44,2 (1,8 – 85,4)	179 (123 – 266)	1.736 (618 – 2.756)	12
	CMP	390	53,8 (28,7 – 85,8)	184 (134 – 247)	1.927 (1.332 – 2.771)	15
	CGA	274	32,9 (6,1 – 88,9)	131 (72,5 – 251)	1.338 (557 – 2.875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg cada semana	CMM	805	63,1 (11,79 -107)	107 (54,2 – 164)	1.710 (581 – 2.715)	12
	CMP	390	72,6 (46 – 109)	115 (82,6 – 160)	1.893 (1.309 -2.734)	14

* $C_{mín,ee} – C_{min}$ en el estado estacionario.
** $C_{máx,ee} = C_{máx}$ en el estado estacionario.
*** Tiempo hasta el 90% del estado estacionario.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2020-01691572-APN-DECBR#ANMAT

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO N° 638

Tabla 15. Valores de los parámetros farmacocinéticos en el estado estacionario de la población predictora para regímenes posológicos de Herceptin i.v. en pacientes con CMM, CMP y CGA

Regímenes	Tipo de tumor primario	N	Rango de Cl total desde $C_{máx,ee}$ hasta $C_{mín,ee}$ (litros/día)	Rango de $t_{½}$ desde $C_{máx,ee}$ hasta $C_{mín,ee}$ (día)
8 mg/kg + 6 mg/kg cada 3 semanas	CMM	805	0,183 – 0,302	15,1 – 23,3
	CMP	390	0,158 – 0,253	17,5 – 26,6
	CGA	274	0,189 – 0,337	12,6 – 20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg cada semana	CMM	805	0,213 -0,259	17,2 – 20,4
	CMP	390	0,184 – 0,221	19,7 – 23,2

Lavado de trastuzumab

El período de tiempo de lavado de trastuzumab se evaluó después de la administración intravenosa semanal o cada 3 semanas utilizandoel modelo farmacocinético poblacional. Los resultados de estas simulaciones indican que por lo menos el 95% de los pacientes alcanzarán concentraciones que son < 1 µg/ml (aproximadamente 3% de la $C_{mín,ee}$, de la población predictora, o alrededor del 97% del lavado) en los siete meses posteriores a la última dosis.

HER2-ECD circulante (Shed)

El análisis exploratorio de las covariables con información en solo un subconjunto de pacientes indicó que los pacientes con mayor nivel de HER2-ECD circulante tuvieron un clearance no lineal ONmás rápido (menor K_m) ($p < 0,0001$). Había una correlación entre el antígeno circulante y los niveles de SGOT/AST; parte del impacto del antígeno circulante en el clearance se puede explicar por los niveles de SGOT/AST.

Se observó que los niveles basales de HER2-ECD *(shed)* en pacientes con CGM eran comparables a los de los pacientes con CMM y CMP y no se observó ningún efecto aparente sobre el clearance de trastuzumab.

Farmacocinética en poblaciones especiales

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

Población pediátrica
No hay un uso relevante de Herceptin i.v. en la población pediátrica.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2020-01691572-APN-DECBR#ANMAT
Página 24 de 54

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO N°
.....

Datos preclínicos sobre seguridad

Formulación intravenosa

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

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

Posología y formas de administración

General

Es obligatorio realizar el test para estudiar el HER2 antes de iniciar la terapia (*véanse Precauciones y advertencias; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*). El tratamiento con Herceptin i.v. únicamente debe iniciarse por un especialista con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica (*véase Precauciones y advertencias*), y debe ser administrado solamente por un profesional de la salud.

El reemplazo por cualquier otro agente biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor. Se debe tener precaución cuando no se cuente con datos disponibles del cambio que avalen la intercambiabilidad entre Herceptin i.v. y un biosimilar administrado.

Es importante revisar el etiquetado del producto para asegurar que se está administrando la formulación correcta (Herceptin i.v. o Herceptin s.c.) al paciente, según se prescribió. La formulación de Herceptin intravenoso no está prevista para la administración subcutánea y se debe emplear solamente por vía intravenosa.

El cambio de tratamiento entre las formulaciones de Herceptin intravenoso y Herceptin subcutáneo y viceversa, utilizando un régimen posológico cada tres semanas, se investigó en el ensayo clínico MO22982 *(véase Reacciones adversas).*

Para evitar errores de medicación, es importante leer atentamente las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento que se está preparando y administrando es Herceptin (trastuzumab) y no Kadcyla (trastuzumab emtansina).

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.836.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2020-01691572-APN-DECBR#ANMAT
Página 25 de 54

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO N° 639

Posología

Cáncer de Mama Metastásico (CMM)

Pauta cada tres semanas
La dosis de inicio recomendada de Herceptin i.v. 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.

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

Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel
En los estudios pivotales (H0648g, M77001), el paclitaxel o el docetaxel fueron administrados el día siguiente después de la dosis de inicio de Herceptin i.v. (para información acerca de las dosis, *véase el Prospecto Información para el Profesional de paclitaxel o docetaxel*), e inmediatamente después de las dosis siguientes de Herceptin i.v., si la dosis precedente de Herceptin i.v. fue bien tolerada.

Administración en combinación con un inhibidor de la aromatasa
En el ensayo pivotal (BO16216) se administró Herceptin i.v. junto con anastrozol desde el día 1. No hubo restricciones acerca de cómo administrar en el tiempo Herceptin i.v. y anastrozol (para información acerca de la dosis, *véase el Prospecto Información para el Profesional de anastrozol o de otros inhibidores de la aromatasa).*

Cáncer de Mama Precoz (CMP)

Pauta semanal y cada 3 semanas
En la pauta cada 3 semanas la dosis de inicio recomendada de Herceptin i.v. es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada de Herceptin es de 6 mg/kg de peso cada 3 semanas, comenzando 3 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, en forma concomitante con paclitaxel después de quimioterapia con doxorrubicina y ciclofosfamida.

Para tratamiento en combinación con quimioterapia, *véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas.*

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO N° 640

Cáncer Gástrico Metastásico (CGM)

Pauta 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 3 semanas, comenzando 3 semanas después de la dosis de inicio.

Duración del tratamiento

Cáncer de Mama Metastásico (CMM), Cáncer de Mama Precoz (CMP) y Cáncer Gástrico Metastásico (CGM)

Los pacientes con cáncer de mama metastásico (CMM) o cáncer gástrico metastásico (CGM) deben recibir tratamiento con Herceptin i.v. hasta progresión de la enfermedad. Aquéllos con cáncer de mama precoz (CMP) deben ser tratados con Herceptin i.v. durante 1 año (18 ciclos cada 3 semanas) o hasta recaída de la enfermedad, lo que ocurra primero; no se recomienda prolongar el tratamiento en cáncer de mama precoz más de un año *(véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas).*

Reducción de dosis

Cáncer de Mama Metastásico (CMM), Cáncer de Mama Precoz (CMP) y Cáncer Gástrico Metastásico (CGM)

No se realizaron reducciones en la dosis de Herceptin i.v. durante los ensayos clínicos. Los pacientes pueden continuar la terapia durante los períodos de mielosupresión reversible inducida por quimioterápicos, pero deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles complicaciones debidas a la neutropenia durante estos lapsos. *Consulte el Prospecto Información para el Profesional de paclitaxel, docetaxel o inhibidor de la aromatasa 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 porcentuales de fracción de eyección (FE) respecto del valor inicial y hasta por debajo del 50%, el tratamiento debe ser suspendido y se debe repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si ésta no ha mejorado o ha disminuido más, o se desarrolló insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática se debe considerar seriamente interrumpir el tratamiento con Herceptin i.v., a menos que los beneficios para un caso individual sean considerados mayores que los riesgos. Todos estos pacientes deben ser derivados a un cardiólogo para su evaluación y seguimiento.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2020-01691572-APN-DECBR#ANMAT
Página 27 de 54

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO N° 641

Omisión de dosis

Cáncer de Mama Metastásico (CMM), Cáncer de Mama Precoz (CMP) y Cáncer Gástrico Metastásico (CGM)

Si al paciente no se le ha administrado alguna de las dosis de Herceptin i.v. 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. Por lo tanto, las siguientes dosis de mantenimiento de Herceptin i.v. deben administrarse 7 días o 21 días después, de acuerdo con el esquema semanal o cada 3 semanas, respectivamente.

Si al paciente no se le ha administrado alguna de las dosis de Herceptin i.v. y ha transcurrido más de una semana, debe volver a administrársele tan pronto como sea posible la dosis inicial durante aproximadamente 90 minutos (régimen semanal: 4 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 8 mg/kg). Las siguientes dosis de mantenimiento de Herceptin i.v. (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 el esquema semanal o cada 3 semanas, respectivamente.

Poblaciones especiales de pacientes

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en pacientes de edad avanzada (de 65 años de edad o mayores) ni en aquéllos con insuficiencia renal o hepática. En un análisis farmacocinético de la población, la edad y la insuficiencia renal no afectaban la biodisponibilidad de trastuzumab.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años de edad)

No existe un uso relevante de Herceptin en esta población.

La seguridad y eficacia de Herceptin i.v. no ha sido establecida en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

Forma de administración

La dosis de inicio de Herceptin i.v. se debe administrar como infusión intravenosa durante 90 minutos. No administrar como pulso o bolo intravenoso. La infusión intravenosa de Herceptin i.v. 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 inicio de las siguientes infusiones, para detectar síntomas tales como fiebre y escalofríos u otras manifestaciones relacionadas con la infusión *(véanse Precauciones y advertencias; y Reacciones adversas)*. La interrupción o la disminución del ritmo de la infusión pueden ayudar a controlar estas reacciones. Puede continuarse la infusión cuando los síntomas disminuyan.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2020-04691572-APN-DECBR#ANMAT
Página 28 de 54

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

Para mayor información sobre las instrucciones de uso y manipulación de Herceptin formulación intravenosa, *véase Observaciones particulares, Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.*

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al trastuzumab, a las proteínas murinas o a cualquiera de los excipientes.
- Disnea grave en reposo debida a complicaciones de la enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno.

Precauciones y advertencias

Trazabilidad

A fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del producto deben estar claramente registrados.

La determinación de HER2 debe llevarse a cabo en un laboratorio especializado que pueda asegurar una adecuada validación de los procedimientos de valoración (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

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

Disfunción cardíaca

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con Herceptin i.v. tienen un riesgo mayor de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (*New York Heart Association* [NYHA] Clases II – IV) o disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes tratados con Herceptin i.v. en monoterapia o en combinación con taxanos (paclitaxel o docetaxel), particularmente después de quimioterapia con una antraciclina (doxorrubicina o epirrubicina). Dicha insuficiencia puede ser de moderada a grave y se ha asociado con mortalidad *(véase Reacciones adversas).*

Además, se debe tener precaución cuando se traten pacientes con un mayor riesgo cardíaco (por ejemplo, hipertensión, antecedentes de enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] menor de 55%, edad avanzada).

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA H. MANSARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2020-01691572-APN-DECBR#ANMAT

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO N° 643

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

Simulaciones con modelos farmacocinéticos de población indican que trastuzumab puede persistir en el torrente circulatorio hasta 7 meses después de la finalización del tratamiento con Herceptin i.v. *(véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas)*. Los pacientes que reciban antraciclinas después de la supresión de Herceptin i.v., pueden posiblemente tener un mayor riesgo de padecer disfunción cardíaca. Si fuera posible, el especialista debe evitar el tratamiento basado en antraciclinas hasta 7 meses después de finalizar la administración de Herceptin i.v. En caso de que se empleen antraciclinas se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes que después del cribado basal presenten eventos cardiovasculares, deberían ser sometidos a una evaluación cardiológica más exhaustiva. La función cardíaca debe ser monitorizada en todos los pacientes durante el tratamiento (por ejemplo, cada 12 semanas). La monitorización puede ayudar a identificar a aquéllos que desarrollen disfunción cardíaca. Si ésta es asintomática, los pacientes se pueden beneficiar al realizarles un control más frecuente (por ejemplo, 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 a menos que los beneficios para un caso individual sean considerados mayores que los riesgos.

No se ha estudiado en forma prospectiva la seguridad después de continuar o reanudar el tratamiento con Herceptin i.v. en pacientes que presenten disfunción cardíaca. Si el porcentaje de FEVI desciende más de o igual a 10 puntos porcentuales en la fracción de eyección (FE) respecto del valor inicial y hasta por debajo del 50%, el tratamiento debe ser interrumpido y se repetirá la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más, o se ha desarrollado una ICC sintomática, se debe considerar seriamente interrumpir el tratamiento con Herceptin i.v., a menos que los beneficios para un caso individual sean considerados mayores que los riesgos. Todos estos pacientes deben ser derivados a un cardiólogo para su evaluación y seguimiento.

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

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2021-[illegible]91572-APN-DECBR#ANMAT
Página 30 de 54

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO N° 644

Cáncer de Mama Metastásico (CMM)

No deben administrarse simultáneamente en combinación Herceptin i.v. y antraciclinas en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico.

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

Cáncer de Mama Precoz (CMP)

En los pacientes con cáncer de mama precoz se debe repetir una evaluación cardiológica como la realizada al inicio, cada 3 meses durante el tratamiento, y cada 6 meses después de la interrupción del mismo, hasta 24 meses desde la última administración de Herceptin i.v. En aquéllos que reciben quimioterapia con antraciclinas se recomienda un seguimiento más prolongado, y debe hacerse cada año hasta 5 años desde la última administración de Herceptin i.v., o más tiempo si se observa un descenso continuo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (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, Clases II - IV), FEVI menor de 55%, otras cardiomiopatías, arritmia cardíaca que exija farmacoterapia, valvulopatía clínicamente significativa, hipertensión poco controlada (solamente con medicación estándar) y derrame pericárdico con compromiso hemodinámico fueron excluidos de los ensayos pivotales de Herceptin i.v. en adyuvancia y neoadyuvancia del cáncer de mama precoz y, por lo tanto, el tratamiento no se puede recomendar en estos pacientes.

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

En los pacientes con cáncer de mama precoz (CMP) se observó un aumento en la incidencia de eventos cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando se administró Herceptin i.v. después de la quimioterapia con antraciclinas en comparación con un régimen sin antraciclinas de docetaxel y carboplatino. Este incremento en la incidencia de eventos cardíacos fue más marcado con la administración simultánea de Herceptin i.v. más taxanos si se lo compara con la forma secuencial. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses. En uno de los tres ensayos pivotales realizados, con una mediana de seguimiento disponible de 5,5 años (BCIRG 006), se observó una elevación continua de la tasa acumulada de eventos cardíacos sintomáticos o de FEVI en los pacientes a los que se les administró Herceptin i.v. simultáneamente con un taxano después del tratamiento con antraciclinas; el aumento fue de hasta 2,37% en comparación con, aproximadamente, el 1% en los dos grupos de comparación (antraciclina y ciclofosfamida seguido de taxano y taxanos, carboplatino y Herceptin i.v.).

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.136.789
APODERADO

IF-2020-00091572-APN-DECBR#ANMAT
ANDREA H. MAHSARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA
Página 31 de 54

Los factores de riesgo para los eventos cardíacos identificados en cuatro grandes ensayos adyuvantes fueron pacientes de edad avanzada (mayores de 50 años), baja FEVI basal (< 55%) antes o después de la iniciación del tratamiento con paclitaxel, descenso en la FEVI de 10 – 15 puntos, y terapia previa o concomitante con medicamentos antihipertensivos. En los pacientes que recibieron Herceptin i.v. después de la finalización de la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunciones cardíacas se asoció con una mayor dosis acumulada de antraciclinas administrada antes del comienzo con Herceptin i.v. y un índice de masa corporal (IMC) > 25 kg/m^2.

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante
En pacientes con cáncer de mama precoz elegibles para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, Herceptin i.v. debe ser administrado simultáneamente solo con antraciclinas en pacientes no tratados previamente y solo con regímenes de antraciclinas a dosis bajas, es decir con dosis máximas acumulativas de doxorrubicina 180 mg/m^2 o epirrubicina 360 mg/m^2.

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

La experiencia de la coadministración de trastuzumab con regímenes de antraciclinas a dosis bajas se limita a dos ensayos (MO16432 y BO22227).

En el ensayo pivotal MO16432, Herceptin i.v. fue administrado simultáneamente con quimioterapia neoadyuvante que contenía de 3 ciclos de doxorrubicina (dosis acumulativa 180 mg/m^2).

La incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue de 1,7% en el grupo de Herceptin i.v.

El ensayo pivotal BO22227 fue diseñado para demostrar no inferioridad del tratamiento con la formulación subcutánea de Herceptin frente al tratamiento con la formulación intravenosa de Herceptin basado en las variables co-primarias de farmacocinética y de eficacia ($C_{mín}$ de trastuzumab en el ciclo 8 pre-dosis, y tasa de RpC en la cirugía definitiva, respectivamente) *(véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas en el Prospecto Información para el Profesional de Herceptin s.c.).* En el ensayo pivotal BO22227, Herceptin fue administrado simultáneamente con un tratamiento de quimioterapia neoadyuvante que contenía cuatro ciclos de epirrubicina (dosis acumulativa de 300 mg/m^2); en una mediana de seguimiento de más de 70 meses, la incidencia de insuficiencia cardíaca/insuficiencia cardíaca congestiva fue de 0,3% en el grupo de Herceptin i.v.

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

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO N° 646

Reacciones relacionadas con la infusión/administración (RRI/RRA) e hipersensibilidad

Se han notificado reacciones serias asociadas con la infusión de Herceptin i.v. las cuales incluyeron disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, disminución de la saturación de oxígeno, anafilaxia, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema (*véase Reacciones adversas*). 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 en forma más lenta y el paciente debe ser monitorizado hasta la resolución de cualquiera de los síntomas observados *(véase Posología y formas de administración).* 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 Herceptin i.v. Las reacciones serias se trataron satisfactoriamente con terapia de apoyo tal como oxígeno, beta-agonistas y corticoides. En raras ocasiones, estas reacciones se asocian con una evolución clínica con desenlace fatal. 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 tratados con Herceptin i.v. (*véase Contraindicaciones*).

También se ha notificado una mejora inicial seguida de un empeoramiento 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 reacciones pulmonares más de seis horas después del inicio de la infusión con Herceptin i.v. Los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de un inicio tardío y deben ser instruidos para contactarse con su médico si aparecen estos síntomas.

Reacciones pulmonares

Durante el período de poscomercialización, se han comunicado reacciones pulmonares severas con el uso de Herceptin i.v. (*véase Reacciones adversas*), que en algunas ocasiones han sido mortales. 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 otros antineoplásicos que se conoce que están asociados con enfermedad pulmonar intersticial, 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 Herceptin i.v. (*véase Contraindicaciones*). Debe prestarse especial atención a las neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.335.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2020-00001572-APN-DECBR#ANMAT
Página 35 de 54

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO N° 647

Herceptin inyectable multidosis

El alcohol bencílico, conservante utilizado en el agua bacteriostática para preparaciones inyectables suministrada, provocó efectos tóxicos en recién nacidos y niños menores de 3 años. En caso de que Herceptin i.v. deba administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, el polvo deberá diluirse únicamente con agua para preparaciones inyectables y sólo se empleará una dosis por frasco. Se descartará cualquier residuo no utilizado. El agua estéril para preparaciones inyectables que se usa para la reconstitución de un concentrado para infusión de 150 mg de trastuzumab para inyección única no contiene alcohol bencílico.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Herceptin i.v. puede tener una influencia menor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas *(véase Reacciones adversas)*. Los pacientes que presenten síntomas relacionados con la infusión *(véase Precauciones y advertencias)* deben ser advertidos de no conducir vehículos o utilizar maquinaria hasta que los síntomas remitan.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres y hombres en edad fértil/Anticoncepción

Fertilidad
Se desconoce si Herceptin i.v. puede afectar la capacidad reproductiva. Los estudios de reproducción animal no revelaron evidencia de deterioro de la fertilidad o daño al feto *(véase Características farmacológicas – Propiedades; Datos preclínicos sobre seguridad).*

Anticoncepción
Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Herceptin i.v. y durante siete meses después de concluido el mismo *(véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas).*

Embarazo

Se han llevado a cabo estudios de reproducción en monos cynomolgus, con dosis hasta 25 veces la dosis semanal de mantenimiento en seres humanos de 2 mg/kg de Herceptin i.v. sin que se haya revelado evidencia alguna de alteración de la fertilidad o daño al feto. Se ha observado transferencia placentaria de trastuzumab durante la fase temprana de gestación (días 20 - 50 de gestación) y tardía (días 120 - 150 de gestación). Dado que los estudios de reproducción animal no son siempre predictivos de la respuesta en seres humanos, se debe evitar Herceptin i.v. durante el embarazo, a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 18.336.789
APODERADO

IF-2020-01601572-APN-DECBR#ANMAT
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO N° 648

En el período de poscomercialización se han notificado casos de retraso del crecimiento renal y/o insuficiencia renal en el feto asociado con oligohidramnios, algunos vinculados con hipoplasia pulmonar fatal del feto, en mujeres embarazadas en tratamiento con Herceptin i.v. Si se produjera un embarazo, se debe advertir a la paciente, acerca de la posibilidad de daño fetal. Si se trata a una mujer embarazada con Herceptin i.v., o si una paciente se embaraza mientras recibe Herceptin i.v. o dentro de los siete meses siguientes a la última dosis de Herceptin i.v., es deseable realizar un seguimiento estrecho por un equipo multidisciplinario.

Lactancia

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

Interacciones

No se han realizado estudios formales de interacciones de medicamentos con Herceptin i.v. en seres humanos. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre Herceptin i.v. y la medicación concomitante usada en los ensayos clínicos *(véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas).*

En los estudios donde se administró Herceptin i.v. en combinación con docetaxel, carboplatino o anastrozol, la farmacocinética de estos medicamentos no se alteró, ni tampoco la de trastuzumab.

Las concentraciones de paclitaxel y doxorrubicina (y sus principales metabolitos 6-α-hidroxil-paclitaxel, OH-P, y doxorrubicinol, DOL) no se modificaron por la presencia de trastuzumab. Sin embargo, trastuzumab podría aumentar la exposición total de un metabolito de la doxorrubicina, (7-deoxi-13 dihidro-doxorrubicinoma, D7D). La bioactividad de D7D y el impacto clínico del aumento de este metabolito no se ha esclarecido aún. No se observaron cambios en las concentraciones de trastuzumab en la presencia de paclitaxel y doxorrubicina.

Los resultados de un subestudio de interacción medicamentosa que evaluó la farmacocinética de capecitabina y cisplatino cuando son usados con o sin trastuzumab, sugirieron que la exposición a los metabolitos bioactivos de capecitabina, por ejemplo 5-FU, no se alteraba por la administración concomitante de cisplatino, ni por el empleo simultáneo de cisplatino más trastuzumab. Sin embargo, la capecitabina por sí misma mostró concentraciones más altas y una vida media mayor cuando se combinaba con trastuzumab. Los datos también sugirieron que la farmacocinética de cisplatino no se modificaba por el uso concomitante de capecitabina ni por la asociación de capecitabina más trastuzumab.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

IF-2020-01681972-APN-DECBR#ANMAT
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO N° 649

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Entre las reacciones adversas más serias y/o frecuentes comunicadas hasta la fecha con el uso de Herceptin i.v. y Herceptin s.c. se encuentran disfunción cardíaca, reacciones relacionadas con la infusión, hematotoxicidad (en particular neutropenia), infecciones y reacciones adversas pulmonares.

Tabla de reacciones adversas con la formulación intravenosa

Las reacciones adversas se definen en las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (<1/10.000) y no conocidas (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 16 se presentan las reacciones adversas notificadas en relación con el uso de Herceptin i.v., solo o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotales y en la etapa de poscomercialización.

Todos los términos incluidos se basan en los porcentajes más altos observados en los ensayos clínicos pivotales.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2020-01691572-APN-DECBR#ANMAT
Página 36 de 54

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO N° 600

Tabla 16. Reacciones adversas notificadas con Herceptin i.v., en monoterapia o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotales (N = 8.386) y en la etapa de poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección	Muy frecuentes
	Nasofaringitis	Muy frecuentes
	Sepsis neutropénica	Frecuentes
	Cistitis	Frecuentes
	Herpes zóster	Frecuentes
	Gripe	Frecuentes
	Sinusitis	Frecuentes
	Infección cutánea	Frecuentes
	Rinitis	Frecuentes
	Infección del tracto respiratorio superior	Frecuentes
	Infección del tracto urinario	Frecuentes
	Erisipelas	Frecuentes
	Celulitis	Frecuentes
	Faringitis	Frecuentes
	Sepsis	Poco frecuentes

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARITE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2020-01691572-APN-DECBR#ANMAT

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO Nº 601

Tabla 16. Reacciones adversas notificadas con Herceptin i.v., en monoterapia o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotales (N = 8.386) y en la etapa de poscomercialización (continuación)

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluye quistes y pólipos)	Progresión de la neoplasia maligna	Frecuencia no conocida
	Progresión de la neoplasia	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril	Muy frecuentes
	Anemia	Muy frecuentes
	Neutropenia	Muy frecuentes
	Disminución del recuento de glóbulos blancos / Leucopenia	Muy frecuentes
	Trombocitopenia	Muy frecuentes
	Hipoprotrombinemia	Frecuencia no conocida
	Trombocitopenia inmune	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes
	+Reacción anafiláctica	Frecuencia no conocida
	+Shock anafiláctico	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso / Pérdida de peso	Muy frecuentes
	Anorexia	Muy frecuentes
	Hiperpotasemia	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuentes
	Ansiedad	Frecuentes
	Depresión	Frecuentes
	Pensamiento anormal	Frecuentes

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.334.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2020-01691572-APN-DECBR#ANMAT

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO Nº 652

Tabla 16. Reacciones adversas notificadas con Herceptin i.v., en monoterapia o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotales (N = 8.386) y en la etapa de poscomercialización (continuación)

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	[1]Temblor	Muy frecuentes
	Vértigo	Muy frecuentes
	Cefalea	Muy frecuentes
	Parestesia	Muy frecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes
	Neuropatía periférica	Frecuentes
	Hipertonía	Frecuentes
	Somnolencia	Frecuentes
	Ataxia	Frecuentes
	Paresia	Raras
	Edema cerebral	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Conjuntivitis	Muy frecuentes
	Lagrimeo aumentado	Muy frecuentes
	Sequedad ocular	Frecuentes
	Papiledema	Frecuencia no conocida
	Hemorragia retinal	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco frecuentes

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.335.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2020-01691572-APN-DECBR#ANMAT

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO N° 653

Tabla 16. Reacciones adversas notificadas con Herceptin i.v., en monoterapia o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotales (N = 8.386) y en la etapa de poscomercialización (continuación)

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos cardíacos	[1]Disminución de la presión sanguínea	Muy frecuentes
	[1]Aumento de la presión sanguínea	Muy frecuentes
	[1]Latido irregular del corazón	Muy frecuentes
	[1]Palpitaciones	Muy frecuentes
	[1]Aleteo cardíaco	Muy frecuentes
	Disminución de la fracción de eyección*	Muy frecuentes
	[+]Insuficiencia cardíaca (congestiva)	Frecuentes
	[+1]Taquiarritmia supraventricular	Frecuentes
	Cardiomiopatía	Frecuentes
	Derrame pericárdico	Poco frecuentes
	Shock cardiogénico	Frecuencia no conocida
	Pericarditis	Frecuencia no conocida
	Bradicardia	Frecuencia no conocida
	Ritmo de galope	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Sofocos	Muy frecuentes
	[+1]Hipotensión	Frecuentes
	Vasodilatación	Frecuentes

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.356.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO N° 654

Tabla 16. Reacciones adversas notificadas con Herceptin i.v., en monoterapia o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotales (N = 8.386) y en la etapa de poscomercialización (continuación)

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	[+1] Sibilancias	Muy frecuentes
	[+]Disnea	Muy frecuentes
	Tos	Muy frecuentes
	Epistaxis	Muy frecuentes
	Rinorrea	Muy frecuentes
	[+]Neumonía	Frecuentes
	Asma	Frecuentes
	Alteración pulmonar	Frecuentes
	[+]Derrame pleural	Frecuentes
	Neumonitis	Raras
	[+] Fibrosis pulmonar	Frecuencia no conocida
	[+] Dificultad respiratoria	Frecuencia no conocida
	[+] Insuficiencia respiratoria	Frecuencia no conocida
	[+] Infiltración pulmonar	Frecuencia no conocida
	[+] Edema pulmonar agudo	Frecuencia no conocida
	[+] Síndrome de dificultad respiratoria aguda	Frecuencia no conocida
	[+]Broncoespasmo	Frecuencia no conocida

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2020-01691572-APN-DECBR#ANMAT
Página 41 de 54

Tabla 16. Reacciones adversas notificadas con Herceptin i.v., en monoterapia o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotales (N = 8.386) y en la etapa de poscomercialización (continuación)

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	+Hipoxia	Frecuencia no conocida
	+Disminución de la saturación de oxígeno	Frecuencia no conocida
	Edema laríngeo	Frecuencia no conocida
	Ortopnea	Frecuencia no conocida
	Edema pulmonar	Frecuencia no conocida
	Enfermedad pulmonar intersticial	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes
	Vómitos	Muy frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes
	Hinchazón labial	Muy frecuentes
	Dolor abdominal	Muy frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes
	Estreñimiento	Muy frecuentes
	Estomatitis	Muy frecuentes
	Hemorroides	Frecuentes
	Sequedad de boca	Frecuentes

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2021-01691572-APN-DECBR#ANMAT
Página 42 de 54

Tabla 16. Reacciones adversas notificadas con Herceptin i.v., en monoterapia o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotales (N = 8.386) y en la etapa de poscomercialización (continuación)

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos hepatobiliares	Lesión traumática hepatocelular	Frecuentes
	Hepatitis	Frecuentes
	Sensibilidad del hígado	Frecuentes
	Lesión hepatocelular	Frecuentes
	Ictericia	Raras
	Insuficiencia hepática	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Muy frecuentes
	Erupción cutánea	Muy frecuentes
	[1]Hinchazón de cara	Muy frecuentes
	Alopecia	Muy frecuentes
	Alteración en las uñas	Muy frecuentes
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuentes
	Acné	Frecuentes
	Sequedad de piel	Frecuentes
	Equimosis	Frecuentes
	Hiperhidrosis	Frecuentes
	Erupción maculopapular	Frecuentes

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2020-01691572-APN-DECBR#ANMAT

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO N° 657

Tabla 16. Reacciones adversas notificadas con Herceptin i.v., en monoterapia o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotales (N = 8.386) y en la etapa de poscomercialización (continuación)

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Frecuentes
	Onicoclasia	Frecuentes
	Dermatitis	Frecuentes
	Urticaria	Poco frecuentes
	Angioedema	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy frecuentes
	[1]Tensión muscular	Muy frecuentes
	Mialgia	Muy frecuentes
	Artritis	Frecuentes
	Dolor de espalda	Frecuentes
	Dolor óseo	Frecuentes
	Espasmos musculares	Frecuentes
	Dolor de cuello	Frecuentes
	Dolor en las extremidades	Frecuentes

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.129.067
APODERADA

IF-2020-01691572-APN-DECBR#ANMAT
Página 44 de 54

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO N° 658

Tabla 16. Reacciones adversas notificadas con Herceptin i.v., en monoterapia o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotales (N = 8.386) y en la etapa de poscomercialización (continuación)

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos renales y urinarios	Trastornos renales	Frecuentes
	Glomerulonefritis membranosa	Frecuencia no conocida
	Glomerulonefropatía	Frecuencia no conocida
	Insuficiencia renal	Frecuencia no conocida
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Oligohidramnios	Frecuencia no conocida
	Hipoplasia renal	Frecuencia no conocida
	Hipoplasia pulmonar	Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Inflamación de la mama/mastitis	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de la administración	Astenia	Muy frecuentes
	Dolor torácico	Muy frecuentes
	Escalofríos	Muy frecuentes
	Fatiga	Muy frecuentes
	Síntomas gripales	Muy frecuentes
	Reacción relacionada con la infusión	Muy frecuentes
	Dolor	Muy frecuentes
	Fiebre	Muy frecuentes
	Inflamación de la mucosa	Muy frecuentes

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2020-01691572-APN-DECBR#ANMAT
Página 45 de 54

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO Nº 609

Tabla 16. Reacciones adversas notificadas con Herceptin i.v., en monoterapia o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotales (N = 8.386) y en la etapa de poscomercialización (continuación)

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de la administración	Edema periférico	Muy frecuentes
	Malestar	Frecuentes
	Edema	Frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Contusión	Frecuentes

[+] Indica reacciones adversas informadas como asociadas con un desenlace de muerte.
[1] Indica reacciones adversas que han sido comunicadas mayoritariamente vinculadas con reacciones relacionadas con la infusión. Los porcentajes específicos para estas reacciones no están disponibles.
* Observadas con la quimioterapia combinada seguida de antraciclinas y asociada con taxanos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Disfunción cardíaca

La insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA II - IV) es una reacción adversa frecuente con Herceptin i.v. y ha sido asociada con un desenlace fatal *(véase Precauciones y advertencias)*. En pacientes tratados con Herceptin i.v. se observaron signos y síntomas de disfunción cardíaca, tales como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope S_3, o reducción de la fracción de eyección del ventrículo *(véase Precauciones y advertencias)*.

En tres ensayos clínicos pivotales de Herceptin i.v., administrado como tratamiento adyuvante en combinación con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca grados 3/4 (concretamente insuficiencia cardíaca congestiva sintomática) fue similar en pacientes que recibieron quimioterapia sola (es decir, sin Herceptin i.v.) y en aquéllos a los que se les administró Herceptin i.v. secuencialmente después de un taxano (0,3% – 0,4%). La tasa fue mayor en los pacientes tratados con Herceptin i.v. simultáneamente con un taxano (2,0%). En el tratamiento neoadyuvante, la experiencia de la coadministración de Herceptin i.v. con regímenes de antraciclinas a dosis bajas es limitada *(véase Precauciones y advertencias)*.

Cuando se administró Herceptin i.v. después de terminar la quimioterapia adyuvante, se observó insuficiencia cardíaca (NYHA III – IV) en un 0,6% de los pacientes en el grupo de un año después de una mediana de seguimiento de 12 meses. Luego de una mediana de seguimiento de 3,6 años, la incidencia de ICC severa y disfunción ventricular izquierda permaneció baja, a 0,8% y 9,8%, respectivamente, después de 1 año de tratamiento con Herceptin i.v.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.326.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2020-01691572-APN-DECBR#ANMAT
Página 46 de 54

En el ensayo BO16348, después de una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC severa (NYHA Clases III y IV) en el grupo de tratamiento con Herceptin i.v. durante 1 año fue de 0,8%, y la tasa de insuficiencia ventricular izquierda asintomática y sintomática leve de 4,6%.

La reversibilidad de la insuficiencia cardíaca congestiva severa (definida como una secuencia de por lo menos dos valores consecutivos de FEVI ≥ 50% después de un evento) fue evidente para el 71,4% de los pacientes tratados con Herceptin i.v. La reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda asintomática y sintomática leve se demostró para el 79,5% de los pacientes. Aproximadamente el 17% de los eventos relacionados con disfunción cardíaca ocurrieron después de terminar con Herceptin i.v.

En el análisis conjunto de los ensayos NSABP B-31 y NCCTG N9831, con una mediana de seguimiento de 8,1 años para el grupo AC→PH (doxorrubicina y ciclofosfamida, seguido de paclitaxel con trastuzumab), la incidencia por paciente de una nueva aparición de disfunción cardíaca, según lo determinado por FEVI, se mantuvo sin cambios en comparación con el análisis realizado con una mediana de seguimiento de 2,0 años en el grupo AC→PH: el 18,5% de los pacientes del grupo AC→PH con FEVI disminuida de ≥ 10% a menos del 50%. La reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda se informó en el 64,5% de los pacientes del grupo AC→PH que experimentaron ICC sintomática, siendo asintomática durante el último seguimiento, y el 90,3% tuvo recuperación total o parcial de FEVI.

En los ensayos pivotales en metástasis de Herceptin i.v., la incidencia de alteración cardíaca varió entre 9% y 12% cuando se dio en combinación con paclitaxel comparado con 1% - 4% para paclitaxel solo. En monoterapia, la incidencia fue 6% - 9%. La tasa mayor de disfunción cardíaca se observó en los pacientes que estaban recibiendo Herceptin i.v. simultáneamente con antraciclinas/ciclofosfamida (27%), y fue significativamente mayor que con antraciclinas/ciclofosfamida sola (7% - 10%). En un ensayo posterior con monitorización prospectiva de la función cardíaca, la incidencia de ICC sintomática fue de 2,2% en los pacientes que estaban recibiendo Herceptin i.v. y docetaxel, comparado con 0% en los tratados con docetaxel solo. La mayoría de los pacientes (79%) que tuvieron disfunción cardíaca en estos ensayos experimentaron una mejoría después de recibir el tratamiento estándar para la ICC.

Reacciones a la infusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad

Cuando hay metástasis se estima que aproximadamente el 40% de los pacientes tratados con Herceptin i.v. presentará alguna reacción relacionada con la infusión. Sin embargo, la mayoría de estas reacciones son de intensidad leve a moderada (sistema de graduación NCI-CTC) y tienden a manifestarse al inicio del tratamiento, es decir en la primera, segunda o tercera infusión, reduciéndose su frecuencia en las infusiones posteriores. Estas reacciones incluyen escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida, dificultad respiratoria, erupción cutánea, náuseas, vómitos y cefalea *(véase Precauciones y advertencias)*. La tasa de reacciones relacionadas con la infusión de todos los grados varió entre los ensayos dependiendo de la indicación, ya sea que trastuzumab se administrara concomitantemente con quimioterapia o como monoterapia, y de la metodología de recopilación de datos.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.396.789
APODERADO

IF-2020-01691572-APN-DECBR#ANMAT

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067

Página 47 de 54

Las reacciones anafilácticas severas que requieren intervención inmediata adicional, pueden ocurrir durante la primera o segunda infusión de Herceptin i.v. *(véase Precauciones y advertencias)* y han sido asociadas con un desenlace de muerte.

Se han observado reacciones anafilácticas en casos aislados.

Hematotoxicidad

Muy frecuentemente ocurre neutropenia febril, leucopenia, anemia, trombocitopenia y neutropenia. La frecuencia de presencia de hipoprotrombinemia no es conocida. El riesgo de neutropenia puede incrementarse levemente cuando trastuzumab es administrado con docetaxel seguido de una terapia con antraciclina.

Reacciones pulmonares

Se producen reacciones adversas pulmonares severas con el uso de Herceptin i.v. y se han asociado con desenlace fatal. Entre éstas se incluyen, pero no se limitan: infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria *(véase Precauciones y advertencias).*

Inmunogenicidad

En el ensayo del tratamiento neoadyuvante-adyuvante del CMP (BO22227), con una mediana de seguimiento de más de 70 meses, el 10,1% (30/296) de los pacientes tratados con Herceptin i.v. desarrollaron anticuerpos frente a trastuzumab. Se detectaron anticuerpos anti-trastuzumab neutralizantes en muestras posteriores a las iniciales en 2 de 30 pacientes en el grupo de Herceptin i.v.

La relevancia clínica de estos anticuerpos se desconoce. La presencia de anticuerpos anti-trastuzumab no tuvo impacto en la farmacocinética, la eficacia [determinada por la respuesta patológica completa (RpC) y la sobrevida libre de eventos (SLE)] y la seguridad [determinada por la aparición de reacciones relacionadas con la administración (RRA) de Herceptin i.v.].

No hay datos disponibles de inmunogenicidad para Herceptin i.v. en cáncer gástrico.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 18.836.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2020-01691572-APN-DECBR#ANMAT

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO N° 669

Cambio de tratamiento de Herceptin i.v. a Herceptin s.c. y viceversa

En el ensayo MO22982 se investigó el cambio entre las formulaciones de Herceptin i.v. y Herceptin s.ccon el objetivo primario de evaluar la preferencia de los pacientespor la vía intravenosa o subcutánea para la administración de trastuzumab. En este ensayo se investigaron 2 cohortes (una usando la formulación subcutánea en vial y otra con la formulación subcutánea en sistema de administración) utilizando un diseño cruzado de 2 grupos con 488 pacientes que fueron aleatorizados a una de las dos secuencias diferentes de tratamiento con Herceptin cada tres semanas (Herceptin i.v. [ciclos 1 – 4] → Herceptin s.c. [ciclos 5 - 8], o Herceptin s.c. [ciclos 1 - 4] → Herceptin i.v. [ciclos 5 - 8]). Había pacientes tanto sin terapia previa con Herceptin i.v. (20,3%) como pre-expuestos a Herceptin i.v. (79,7%). Para la secuencia Herceptin i.v. → Herceptin s.c. (formulación s.c. en vial y formulación s.c. en sistema de administración en cohortes combinadas), se describieron tasas de reacciones adversas (todos los grados) pre-cambio (ciclos 1 – 4) y pos-cambio (ciclos 5 – 8) de 53,8% frente a 56,4% respectivamente; para la secuencia Herceptin s.c. → Herceptin i.v. (formulación s.c. en vial y formulación s.c. en sistema de administración en cohortes combinadas), se describieron tasas de reacciones adversas (todos los grados) pre- y pos-cambio de 65,4% frente a 48,7% respectivamente.

Las tasas pre-cambio (ciclos 1 - 4) de reacciones adversas graves, reacciones adversas grado 3 e interrupciones del tratamiento debido a reacciones adversas fueron bajas (< 5%) y similares a las tasas pos-cambio (ciclos 5 - 8). No se notificaron reacciones adversas de grados 4 o 5.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Herceptin® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a **argentina.safety@roche.com**.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

"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 al 0800-333-1234"

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.886.789
APODERADO

IF-2020-01691572-APN-DECBR#ANMAT

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO N° 663

Sobredosificación

No hay experiencia de sobredosis en ensayos clínicos con seres humanos. En los ensayos clínicos no se han administrado dosis superiores a 10 mg/kg de Herceptin i.v. solo. En un ensayo clínico en pacientes con cáncer gástrico metastásico, se ha estudiado en una dosis de mantenimiento de 10 mg/kg cada tres semanas después de una dosis de carga de 8 mg/kg. Hasta este límite, las dosis fueron bien toleradas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;
Policlínico Dr. G. A. Posadas: (011) 4654-6648; (011) 4658-7777;
Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115; (011) 4363-2100/2200 (Interno 6217).

Observaciones particulares

Incompatibilidades

No se observaron incompatibilidades entre Herceptin i.v. y las bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno.

Este medicamento no debe mezclarse o diluirse con otros productos, excepto los mencionados en *"Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones"*.

No diluir con soluciones de glucosa, ya que causa agregación de la proteína.

Período de validez

- *Vial con 150 mg:*

Período de validez de la solución reconstituida
Después de la reconstitución con agua para preparaciones inyectables, la solución reconstituida es física y químicamente estable durante 48 horas a 2°C - 8°C.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución reconstituida debe diluirse inmediatamente en solución para infusión. En caso contrario, la persona que lo administre será responsable de los tiempos y las condiciones de almacenamiento previo al uso del medicamento que, en general, no deberían exceder las 24 horas a una temperatura de 2°C a 8°C, a menos que la reconstitución se realice mediante técnicas asépticas controladas y validadas.

No congelar la solución reconstituida.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.836.789
APODERADO

IF-2020-01691572-APN-DECBR#ANMAT
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Período de validez de la solución para infusión que contiene el producto reconstituido
La solución para infusión (solución para infusión de cloruro de sodio al 0,9%) que contiene el producto reconstituido es física y químicamente estable durante 24 horas a una temperatura de 2°C a 8°C.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución para infusión intravenosa de Herceptin i.v. debe usarse inmediatamente. En caso contrario, la persona que lo administre será responsable de los tiempos y las condiciones de almacenamiento previo al uso del medicamento que, en general, no deberían exceder las 24 horas a una temperatura de 2°C a 8°C, a menos que la reconstitución y la dilución se realicen mediante técnicas asépticas controladas y validadas.

- *Vial con 440 mg:*

Período de validez de la solución reconstituida
El contenido de un vial de Herceptin i.v. reconstituido con agua bacteriostática para preparaciones inyectables suministrada con el envase puede conservarse durante 28 días a una temperatura comprendida entre 2°C y 8°C.

La solución reconstituida contiene un conservante y puede entonces utilizarse en administraciones repetidas. Cualquier resto de solución reconstituida deberá desecharse en un plazo de 28 días.

Herceptin i.v. debe ser reconstituido con agua para preparaciones inyectables cuando es administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico *(véase Precauciones y advertencias).* En caso de que Herceptin i.v. sea reconstituido con agua para preparaciones inyectables, sólo debe ser utilizada una dosis de Herceptin i.v. por vial. La solución reconstituida debe ser empleada inmediatamente y cualquier porción no administrada debe ser descartada.

No congelar la solución reconstituida.

Período de validez de la solución para infusión que contiene el producto reconstituido
La solución para infusión (solución para infusión de cloruro de sodio al 0,9%) que contiene el producto reconstituido es física y químicamente estable durante 24 horas a una temperatura de 2°C a 8°C.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución para infusión intravenosa de Herceptin i.v. debe usarse inmediatamente. En caso contrario, la persona que lo administre será responsable de los tiempos y las condiciones de almacenamiento previo al uso del medicamento que, en general no deberían exceder las 24 horas a una temperatura de 2°C a 8°C, a menos que la reconstitución y la dilución hayan tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGÁRIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2020-01691572-APN-DECBR#ANMAT
Página 51 de 54

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FOLIO N° 665

Precauciones especiales de conservación

- *Vial con 150 mg y vial con 440 mg:*

Los viales deben conservarse en heladera entre 2°C a 8°C.

Para las condiciones de conservación del medicamento una vez abierto, *véanse Período de validez; y Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.*

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se deben emplear métodos asépticos adecuados.

Reconstitución

Herceptin i.v. se debe manejar cuidadosamente durante la reconstitución. Si durante la misma se produce espuma excesiva o se agita la solución reconstituida de Herceptin i.v. se pueden originar problemas con la cantidad de solución de Herceptin i.v. que se pueda extraer del vial.

- *Instrucciones para la reconstitución - vial con 440 mg:*

La reconstitución se debe realizar con agua bacteriostática para inyección (suministrada en el envase), que contiene alcohol bencílico al 1,1%. De esta manera, se obtiene una solución para dosis múltiples, que contiene 21 mg/ml de trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,0. Se debe evitar el empleo de otros solventes para reconstitución, excepto por agua para preparaciones inyectables en caso de pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico.

1. Con una jeringa estéril, inyecte lentamente 20 ml de agua bacteriostática para preparaciones inyectables en el vial que contiene Herceptin i.v. liofilizado, dirigiendo el flujo hacia el liofilizado.

2. Mueva el vial en círculos con suavidad para ayudar la reconstitución. ¡No lo agite!

- *Instrucciones para la reconstitución – vial con 150 mg:*

1. Con una jeringa estéril, inyecte lentamente 7,2 ml de agua **estéril** para preparaciones inyectables en el vial que contiene Herceptin i.v. liofilizado, dirigiendo el flujo hacia el liofilizado.

2. Mueva el vial en círculos con suavidad para ayudar la reconstitución. *¡No lo agite!*

La formación de una ligera espuma después de la reconstitución es usual. Deje el vial en reposo durante aproximadamente 5 minutos. Herceptin i.v. reconstituido es una solución transparente de incolora a amarillo pálido y debe estar esencialmente libre de partículas visibles.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.335.789
APODERADO

IF-2020-01691572-APN-DECBR#ANMAT

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Dilución de la solución reconstituida

Se determinará el volumen de solución requerida:

- *sobre la base de la dosis inicial de 4 mg de trastuzumab/kg de peso corporal o dosis semanales posteriores de 2 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:*

Volumen (ml) = **Peso corporal** (kg) x **dosis** (**4** mg/kg dosis inicial o **2** mg/kg para dosis sucesivas)
21 (mg/ml, concentración de la solución reconstituida)

- *sobre la base de la dosis inicial de 8 mg de trastuzumab/kg de peso corporal o dosis posteriores cada 3 semanas de 6 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:*

Volumen (ml) = **Peso corporal** (kg) x **dosis** (**8** mg/kg dosis inicial o **6** mg/kg para dosis sucesivas)
21 (mg/ml, concentración de la solución reconstituida)

La cantidad apropiada de solución se deberá extraer del vial y añadirse a una bolsa de infusión que contenga 250 ml de cloruro sódico al 0,9%. No se debe emplear soluciones de glucosa *(véase Incompatibilidades).* La bolsa debe invertirse suavemente varias veces para mezclar la solución y evitar la formación de espuma. Los medicamentos de uso parenteral deben comprobarse visualmente antes de su administración para detectar la posible existencia de partículas o decoloración. Se debe administrar la infusión inmediatamente después de haber sido preparada (*véase Período de validez).*

Se deben cumplir estrictamente las siguientes instrucciones referentes al uso y a la eliminación de jeringas y otros objetos medicinales punzantes:

- Nunca reutilizar agujas y jeringas.
- Colocar todas las agujas y jeringas en un recipiente descartable para objetos punzantes.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.326.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
REGISTRADA

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS FOLIO N° 667

Presentación

Vial con 150 mg de trastuzumab	envase con 1
Vial con 440 mg de trastuzumab + 1 vial con 20 ml de agua bacteriostática para inyectables	envase con 1

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 48.062.

Vial con 150 mg:

Fabricado por: F. Hoffmann-La Roche S. A.
Basilea, Suiza

Importado por: Productos Roche S. A. Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

Vial con 440 mg:

Fabricado para: F. Hoffmann-La Roche S. A.
Basilea, Suiza

Por: Genentech Inc.,
South San Francisco, California, EE.UU.

Importado por: Productos Roche S. A. Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

Servicio de Atención al Cliente (Argentina):
0800-77-ROCHE (76243)

Fecha de la última revisión: octubre 2019.
RI+EMA(IB/0149-mayo 2019)+ANMAT (rta subsanación 1)+Shpe+CDS: 18.0P.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-01691572-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 8 de Enero de 2020

Referencia: PROSPECTOS HERCEPTIN

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 54 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.08 17:45:57 -03:00

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.08 17:45:58 -03:00

A.N.M.A.T. FOLIO 253 MESA DE ENTRADAS

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Herceptin® i.v. 150 mg y 440 mg
polvo para concentrado para solución para infusión intravenosa
Trastuzumab
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Lea toda la *Información para el Paciente* detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.

- Conserve esta *Información para el Paciente*, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta alguna reacción adversa, mencionada o no en esta *Información para el Paciente*.

Contenido de la *Información para el Paciente*

1. Qué es Herceptin i.v. y para qué se utiliza
2. Qué información necesita saber antes de que le administren Herceptin i.v.
3. Cómo es el tratamiento con Herceptin i.v.
4. Posibles reacciones adversas
5. Conservación de Herceptin i.v.
6. Contenido del envase e información adicional

1. QUÉ ES HERCEPTIN I.V. Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Herceptin i.v. contiene el principio activo trastuzumab, el cual es un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales reconocen específicamente a proteínas o antígenos. Trastuzumab está diseñado para unirse selectivamente a un antígeno denominado receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) que se encuentra en grandes cantidades en la superficie de algunas células cancerosas y estimula su crecimiento. Cuando Herceptin i.v. se une a HER2, detiene el desarrollo de estas células, provocándoles la muerte.

SANTIAGO GRACIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T.
FOLIO
254
MESA DE ENTRADAS

Su médico puede prescribir Herceptin i.v. para el tratamiento del cáncer de mama o gástrico si:

- Usted ha desarrollado cáncer de mama precoz, con niveles elevados de una proteína denominada HER2.

- Usted ha desarrollado cáncer de mama metastásico (es decir, cáncer de mama que se ha diseminado a otros lugares distintos del original) con niveles elevados de HER2. Se puede prescribir Herceptin i.v. en combinación con agentes de quimioterapia, paclitaxel o docetaxel, como tratamiento de primera línea para cáncer de mama metastásico o bien, en monoterapia si se ha demostrado que las otras alternativas terapéuticas no produjeron beneficios. Asimismo, se administra asociado con medicamentos conocidos con el nombre de "inhibidores de la aromatasa" a pacientes con niveles elevados de HER2 y cáncer de mama metastásico con receptor hormonal positivo (es decir, un tipo de cáncer que es sensible a la presencia de hormonas sexuales femeninas).

- Usted ha desarrollado cáncer gástrico metastásico con niveles elevados de HER2, y el producto se combina con otros medicamentos para el cáncer como capecitabina o 5-fluorouracilo y cisplatino.

2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE QUE LE ADMINISTREN HERCEPTIN I.V.

No debe recibir Herceptin i.v.:

- Si usted es alérgico (hipersensible) a trastuzumab, a proteínas murinas (de ratón) o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento *(enumerados en la Sección 6. Composición de Herceptin i.v.)*.

- Si usted ha experimentado problemas respiratorios graves en reposo debido a su tumor o si necesita tratamiento con oxígeno.

Precauciones y advertencias

Su médico supervisará estrechamente su tratamiento.

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

ANDRE... MANGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2020-01691312-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T.
FOLIO
255
MESA DE ENTRADAS

Revisiones cardíacas

El tratamiento con Herceptin i.v. en monoterapia o en combinación con taxanos puede afectar su corazón, especialmente si ha recibido en alguna ocasión una antraciclina (taxanos y antraciclinas son otras dos clases de medicamentos utilizados para tratar el cáncer). Los efectos pueden ser de moderados a graves y pueden producir la muerte. Por lo tanto, su función cardíaca será controlada antes, durante (cada 3 meses) y después (entre 2 y 5 años) del tratamiento con Herceptin i.v. Si usted experimenta cualquier signo de insuficiencia cardíaca (es decir, 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 para la insuficiencia cardíaca o podría tener que interrumpir la administración de Herceptin i.v.

Consulte con su médico antes de iniciar el tratamiento con Herceptin i.v.:

- Si usted ha desarrollado insuficiencia cardíaca, enfermedad de las arterias coronarias, afección de las válvulas cardíacas (soplo cardíaco), presión arterial elevada, ha tomado o está tomando alguna medicación para la presión arterial elevada.

- Si usted alguna vez ha recibido o está recibiendo medicamentos tales como "doxorrubicina" o "epirrubicina" (fármacos para tratar el cáncer). Éstos (o cualquier otro tipo de antraciclinas) pueden dañar el músculo cardíaco e incrementar el riesgo de generar problemas cardíacos con Herceptin i.v.

- Si usted experimenta disnea (sensación de falta de aire), especialmente si está recibiendo un taxano. Herceptin i.v. puede producir dificultades respiratorias, sobre todo cuando se administra por primera vez. Este cuadro podría agravarse si usted ya tiene disnea. Sólo en casos inusuales los pacientes con trastornos respiratorios graves antes del tratamiento fallecieron al recibir Herceptin i.v.

- Si usted alguna vez ha recibido cualquier otro tratamiento para el cáncer.

Si usted recibe Herceptin i.v. con cualquier otro medicamento utilizado para tratar el cáncer, tales como, paclitaxel, docetaxel, un inhibidor de la aromatasa, capecitabina, 5-fluorouracilo o cisplatino, también debería leer la *Información para el Paciente* de estos fármacos.

Niños y adolescentes

No se recomienda administrar Herceptin i.v. a menores de 18 años de edad, ya que no existen datos suficientes sobre este medicamento en este grupo etario.

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

ANDREA M. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2020-01691518-APN-DECBR#ANMAT

256

Uso de Herceptin i.v. con otros medicamentos

Informe a su médico si recibe actualmente, ha recibido recientemente o podría recibir otros medicamentos. Esto incluye aquellos obtenidos sin prescripción médica, vitaminas y suplementos fitoterápicos.

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

- Si está embarazada, si cree que puede estarlo o si pretende quedarse embarazada, consulte con su médico antes de utilizar este medicamento.

- Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Herceptin i.v. y durante al menos 7 meses después de su finalización.

- Su médico le proporcionará información sobre los riesgos y beneficios de recibir Herceptin i.v. durante el embarazo. En raras ocasiones, se ha observado una disminución del líquido amniótico (que rodea al bebé en desarrollo dentro del útero) en mujeres embarazadas a las que se les administró Herceptin i.v. Esto puede ser perjudicial para el bebé que tiene en su útero y se ha asociado con un retraso en la maduración de los pulmones, con resultado de muerte del feto.

Lactancia

No debe amamantar a su bebé durante la terapia con Herceptin i.v. y hasta 7 meses después de la última dosis, porque Herceptin i.v. puede pasar a su bebé a través de la leche materna.

Consulte con su médico antes de usar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Herceptin i.v. puede tener una influencia menor sobre la capacidad para conducir un vehículo o manejar máquinas. Sin embargo, si experimenta síntomas tales como escalofríos o fiebre, durante el tratamiento con Herceptin i.v., no debe conducir o usar maquinaria hasta que estas manifestaciones desaparezcan.

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

ANDREA DANIELA LAGUNA ARIAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

TF-2020-01691912-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 257 MESA DE ENTRADAS

3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON HERCEPTIN I.V.

Antes de empezar el tratamiento con Herceptin i.v. su médico determinará el nivel de HER2 en su tumor. Sólo serán tratados los pacientes con gran cantidad de HER2. Herceptin i.v. debe ser administrado solamente por un profesional de la salud. Su médico le prescribirá una dosis y un régimen de tratamiento adecuado para **usted.** La dosis de Herceptin i.v. depende de su peso corporal.

Existen dos tipos (formulaciones) diferentes de Herceptin:

- Una se administra como infusión en la vena (infusión intravenosa).
- La otra se administra como una inyección subcutánea (inyección bajo la piel).

Es importante revisar el material de envase del medicamento para asegurarse que la formulación correcta (intravenosa o subcutánea) que será administrada al paciente coincida con la prescripción. Herceptin formulación intravenosa no está destinado para la inyección subcutánea y se debe administrar sólo por vía intravenosa.

Su médico puede considerar cambiar su tratamiento de Herceptin intravenoso por Herceptin subcutáneo (y viceversa) si lo considera apropiado para usted.

La formulación intravenosa de Herceptin se administra como infusión intravenosa (goteo) directamente en vena. La administración de la primera dosis de su tratamiento tiene una duración de unos 90 minutos bajo la supervisión de un profesional sanitario, por si aparece alguna reacción adversa. Si la dosis inicial ha sido bien tolerada, las dosis siguientes pueden administrarse en 30 minutos *(véase en la Sección 2. Qué información necesita saber antes de que le administren Herceptin i.v.).* El número de infusiones que puede recibir dependerá de su respuesta al medicamento. Su médico le informará sobre este tema.

Para evitar errores de medicación, es importante leer atentamente las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Herceptin i.v. (trastuzumab) y no Kadcyla (trastuzumab emtansina).

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

Si interrumpe el tratamiento con Herceptin i.v.

No interrumpa el tratamiento con este medicamento sin consultarlo primero con su médico. Reciba todas sus dosis en el momento correcto cada semana o cada 3 semanas (dependiendo de su pauta de dosis). Esto ayuda a que Herceptin i.v. actúe adecuadamente.

Puede llevar hasta 7 meses para que Herceptin i.v. sea eliminado del cuerpo. Por lo tanto, su médico puede decidir continuar con el control de sus funciones cardíacas, incluso después de finalizar su tratamiento.

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2020-01691512-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 288 MESA DE ENTRADAS

Consulte con su médico si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento.

4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS

Al igual que todos los medicamentos, Herceptin i.v. puede producir reacciones adversas, aunque no todas las personas las sufran. Algunas de estas manifestaciones pueden ser serias y requerir hospitalización.

Durante el tratamiento con Herceptin i.v. pueden presentarse escalofríos, fiebre y otros síntomas similares a la gripe. Estos son muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas). Otros síntomas relacionados son: sensación de malestar (náuseas), vómitos, dolor, aumento de la tensión muscular y agitación, dolor de cabeza, mareos, dificultad respiratoria, respiración sibilante, disminución o aumento de la presión sanguínea, 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 *(véase en la Sección 2. Qué información necesita saber antes de que le administren Herceptin i.v.).*

Estas reacciones aparecen principalmente en la primera infusión intravenosa (goteo en vena) y durante las primeras horas después del comienzo de la misma. Suelen ser transitorias. Usted será observado por un profesional de la salud durante la administración y durante al menos seis horas luego del comienzo de la primera infusión y durante dos horas después del inicio de las infusiones siguientes. Si tiene alguna reacción, le podrán administrar la infusión más lentamente o finalizarla y pueden darle un tratamiento para contrarrestar las reacciones adversas. La infusión puede continuar una vez que se hayan mejorado sus síntomas.

Ocasionalmente, los síntomas comienzan después de 6 horas luego del inicio de la infusión. Si esto le ocurre a usted, contacte inmediatamente a su médico. Algunas veces, los síntomas pueden mejorar y empeorar más tarde.

Otras reacciones adversas pueden manifestarse en cualquier momento durante el tratamiento con Herceptin i.v. y no sólo relacionadas con la infusión. Algunas veces pueden producirse problemas cardíacos durante el tratamiento y ocasionalmente después de suspenderlo, y pueden ser serios. Estos efectos incluyen debilitación del músculo cardíaco que posiblemente pueda provocar insuficiencia cardíaca, así como inflamación (es decir, hinchazón, enrojecimiento, calor y dolor) de la membrana que recubre el corazón y alteración del ritmo cardíaco. Esto puede causar síntomas tales como:

- Dificultad respiratoria (incluyendo dificultad respiratoria nocturna).
- Tos.
- Retención de líquidos (hinchazón) de las piernas o de los brazos.
- Palpitaciones (arritmias o latido cardíaco irregular).

Su médico le realizará un seguimiento del corazón periódicamente durante el tratamiento, pero usted debe avisarle inmediatamente si nota alguno de los síntomas antes descriptos.

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

JE 2020-01651512-APN-DECBR#ANMAT
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Si usted experimenta alguno de estos síntomas después de finalizado el tratamiento con Herceptin i.v., debe consultar con su médico e informarle que usted fue tratado previamente con este fármaco.

***Reacciones adversas** muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):*

- Infección.
- Nasofaringitis.
- Niveles anormalmente bajos de determinados glóbulos blancos (neutrófilos), los cuales ayudan a combatir las infecciones (neutropenia), algunas veces con fiebre (neutropenia febril).
- Recuento bajo de glóbulos rojos (anemia).
- Disminución del recuento de glóbulos blancos (leucopenia).
- Recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia).
- Disminución de peso/pérdida de peso.
- Anorexia.
- Dificultad para dormir (insomnio).
- Temblor.
- Vértigo.
- Dolor de cabeza (cefalea).
- Sensación de cosquilleo, calor o frío en la piel (parestesia).
- Alteración del gusto (disgeusia).
- Conjuntivitis.
- Lagrimeo aumentado.
- Disminución y/o aumento de la presión sanguínea.
- Latido irregular del corazón.
- Palpitaciones.
- Aleteo cardíaco.
- Disminución de la fracción de eyección (trastorno cardíaco).
- Sofocos.
- Sibilancias respiratorias (ruido inspiratorio o espiratorio agudo).
- Ahogo o dificultad en la respiración (disnea).
- Tos.
- Hemorragia nasal (epistaxis).
- Secreción nasal (rinorrea).
- Diarrea.
- Vómitos.
- Náuseas.
- Hinchazón labial.
- Dolor abdominal.
- Ardor de estómago (dispepsia).
- Estreñimiento.
- Inflamación de la mucosa bucal (estomatitis).
- Enrojecimiento de la piel (eritema).

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

ANDREA M. VARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 259

IF-2020-01691512-APN-DECBR#ANMAT

- Erupción cutánea.
- Hinchazón de cara.
- Caída del cabello (alopecia).
- Alteración de las uñas.
- Enrojecimiento, hinchazón y dolor en las palmas de las manos y los pies; a veces, con ampollas (síndrome de eritrodisestesia palmoplantar).
- Dolor de las articulaciones (artralgia).
- Tensión muscular.
- Dolor muscular (mialgia).
- Fatiga (astenia).
- Dolor torácico.
- Escalofríos.
- Fatiga.
- Síntomas gripales.
- Reacción relacionada con la infusión.
- Dolor.
- Fiebre.
- Inflamación de la mucosa.
- Edema periférico.

Otras reacciones adversas frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Infección con bajo recuento de neutrófilos (sepsis neutropénica).
- Infección urinaria (cistitis).
- Erupción cutánea con ampollas dolorosas (herpes zóster).
- Gripe.
- Inflamación de las cavidades alrededor de los conductos nasales (sinusitis).
- Infección cutánea.
- Inflamación de las mucosas de las fosas nasales (rinitis).
- Infección del tracto respiratorio superior.
- Infección del tracto urinario.
- Infección bacteriana de la piel (erisipela).
- Celulitis.
- Faringitis.
- Hipersensibilidad.
- Ansiedad.
- Depresión.
- Pensamiento anormal.
- Debilidad, entumecimiento y dolor, generalmente en las manos y los pies (neuropatía periférica).
- Incremento del tono/tensión muscular (hipertonía).
- Sensación de sueño (somnolencia).
- Pérdida de coordinación (ataxia).
- Sequedad ocular.

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

DI-2020-01691512-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 261 MESA DE ENTRADAS

- El corazón no bombea sangre con la eficacia necesaria (insuficiencia cardíaca congestiva).
- Frecuencia cardíaca más rápida de lo normal (taquiarritmia supraventricular).
- Enfermedad hereditaria o adquirida del miocardio (cardiomiopatía).
- Hipotensión (presión arterial baja).
- Mayor diámetro de los vasos sanguíneos (vasodilatación).
- Inflamación de los pulmones (neumonía).
- Asma.
- Alteración pulmonar.
- Derrame pleural.
- Hemorroides.
- Sequedad bucal.
- Lesión traumática hepatocelular.
- Hepatitis.
- Sensibilidad del hígado.
- Lesión hepatocelular.
- Acné.
- Sequedad de piel.
- Hematoma (equimosis).
- Sudoración excesiva, especialmente en los pies y las manos (hiperhidrosis).
- Erupción de la piel con picazón (erupción maculopapular).
- Picazón (prurito).
- Infección que provoca uñas endurecidas, frágiles, quebradizas o irregulares (onicoclasia).
- Inflamación de la piel (dermatitis).
- Inflamación de las articulaciones de los huesos (artritis).
- Dolor de espalda.
- Dolor óseo.
- Espasmos musculares.
- Dolor de cuello.
- Dolor en las extremidades.
- Trastornos renales.
- Inflamación de la mama/mastitis.
- Malestar.
- Hinchazón causada por la acumulación de líquido (edema).
- Lesión causada por un golpe, caída, impacto o compresión de una parte del cuerpo sin que se produzca una herida exterior (contusión).

Otras reacciones adversas poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Infección sistémica (sepsis).
- Sordera.
- Exceso de líquido cerca del corazón (derrame pericárdico).
- Sarpullido en la piel (urticaria).

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

ANDREA VANESA CARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

JE 2020-01691518-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 262 MESA DE ENTRADAS

Otras reacciones adversas raras ***(pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):***

- Parálisis leve o incompleta que aumenta la debilidad de las contracciones musculares (paresia).
- Inflamación pulmonar (neumonitis).
- Coloración amarillenta de la piel y mucosas (ictericia).

Otras reacciones adversas notificadas ***con el uso de Herceptin i.v. (no se ha podido estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles) son:***

- Progresión de la neoplasia maligna.
- Progresión de la neoplasia.
- Coagulación anormal de la sangre o insuficiencia en la coagulación (hipoprotrombinemia).
- Bajos niveles de los glóbulos (plaquetas) que evitan el sangrado (trombocitopenia inmune).
- Reacción anafiláctica.
- Shock anafiláctico.
- Niveles altos de potasio (hiperpotasemia).
- Edema cerebral.
- Inflamación o tumefacción en la papila óptica (papiledema).
- Inflamación o sangrado en la parte posterior de los ojos (hemorragia retinal).
- Bombeo inadecuado del corazón (shock cardiogénico).
- Inflamación del revestimiento del corazón (pericarditis).
- Disminución de la frecuencia cardíaca normal (bradicardia).
- Ritmo cardíaco anormal (ritmo de galope).
- Cicatrización del tejido profundo de los pulmones (fibrosis pulmonar).
- Dificultad para respirar.
- Insuficiencia respiratoria.
- Infiltración pulmonar.
- Acumulación aguda de líquido en los pulmones (edema pulmonar agudo).
- Síndrome de dificultad respiratoria aguda.
- Estrechamiento agudo de las vías respiratorias (broncoespasmo).
- Niveles anormales bajos de oxígeno en sangre (hipoxia).
- Disminución de la saturación de oxígeno.
- Inflamación de la garganta (edema laríngeo).
- Dificultad para respirar estando acostado (ortopnea).
- Acumulación aguda de líquido en los pulmones (edema pulmonar).
- Enfermedad pulmonar intersticial.
- Insuficiencia hepática.
- Inflamación de cara, labios y garganta (angioedema).
- Engrosamiento de una membrana renal (glomerulonefritis membranosa).
- Inflamación en los riñones (glomerulonefropatía).
- Daño o insuficiencia renal.
- Niveles anormalmente bajos de fluidos que rodean al feto en el útero (oligohidramnios).
- Desarrollo anormal de los riñones en el útero (hipoplasia renal).
- Fallo de los pulmones para desarrollarse en el útero (hipoplasia pulmonar).

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

ANDREA [illegible]
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

EX-2020-01691512-APN-DECBR#ANMAT

Algunas de las reacciones adversas que usted podría experimentar pueden originarse como consecuencia del cáncer de mama. Si se le administra Herceptin i.v. en combinación con quimioterapia, ésta también puede ocasionar alguna de estas reacciones.

Si experimenta reacciones adversas, consulte con su médico.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Herceptin® i.v. al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a argentina.safety@roche.com.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

"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 al 0800-333-1234"

5. CONSERVACIÓN DE HERCEPTIN I.V.

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en la etiqueta, después de "VEN". Corresponde al último día del mes que se indica.
- Los viales deben conservarse en heladera entre 2°C a 8°C. No congelar.
- Las soluciones para infusión deben ser utilizadas inmediatamente después de la dilución.
- No utilizar este medicamento si observa cualquier partícula sólida en el líquido o alteraciones en el color antes de su administración.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

ANDREA V. LOPEZ
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

NE-2020-01691512-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 264 MESA DE ENTRADAS

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Herceptin i.v.

- El principio activo es trastuzumab.

- Cada vial monodosis contiene 150 mg de trastuzumab, que se disuelve en 7,2 ml de agua esteril para preparaciones inyectables. La solución resultante contiene aproximadamente 21 mg/ml de trastuzumab.

- Cada vial multidosis contiene 440 mg de trastuzumab, que se disuelve en 20 ml de agua bacteriostática para preparaciones inyectables. La solución resultante contiene aproximadamente 21 mg/ml de trastuzumab.

- Los otros ingredientes son clorhidrato de L-histidina, L-histidina, dihidrato de α, α-trehalosa y polisorbato 20.

Aspecto del producto y contenido del envase

Herceptin i.v. 150 mg y 440 mg es un polvo para concentrado para solución para infusión intravenosa, de color blanco a amarillo pálido.

El disolvente es un líquido límpido e incoloro.

Cada envase contiene:

- 1 Vial con 150 mg de trastuzumab.
- 1 Vial con 440 mg de trastuzumab + 1 vial con 20 ml de agua bacteriostática para inyectables.

Fecha de la última revisión: Mayo 2018.
RI+EMA(T/142)+Shpe+CDS: 18.0P.

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
DNI 25.070.815

ANDREA [illegible]
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-01691512-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 8 de Enero de 2020

Referencia: INF. PARA EL PACIENTE HERCEPTIN

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.08 17:45:44 -03:00

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.08 17:45:45 -03:00