



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 9548

BUENOS AIRES, 12 NOV. 2015

VISTO el Expediente N° 1-47-0000-007986-15-3 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 I. solicita la autorización de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada HERCEPTIN S.C./ TRASTUZUMAB, Forma farmacéutica: SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN SUBCUTÁNEA, autorizada por Certificado N° 48.062.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición N° 6077/97.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, decreto 150/92 Y la Disposición N° 5904/96.

Que a foja 401 a 403 y 404 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obran los informes técnicos de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y la Dirección de Evaluación

Rp.

NCR



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 9548

y Control de Biológicos y Radiofármacos, respectivamente.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92, 1886/14 y 1368/15.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorícense los nuevos prospectos e información para el paciente presentados para la Especialidad Medicinal denominada HERCEPTIN S.C./ TRASTUZUMAB Forma farmacéutica: SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN SUBCUTÁNEA, autorizada por Certificado N°48.062, propiedad de la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., cuyos textos constan a fojas 54 a 101, 102 a 149 y 150 a 197 para prospectos y a fojas 208 a 217, 218 a 227 y 228 a 237 para información para el paciente; desglosándose los correspondientes a fojas 54 a 101 y 208 a 217, respectivamente.

ARTÍCULO 2º.- Acéptese el texto del Anexo de la Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente Disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 48.062 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición

Handwritten signatures and initials:
A large signature on the left.
Initials "lf" and "RER" below it.
A horizontal line at the bottom.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **9548**

conjuntamente con los rótulos, prospecto, información para el paciente y Anexo,
gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-0000-0007986-15-3

DISPOSICIÓN N° **9548**

[Handwritten signature]

[Handwritten initials]

[Handwritten initials]

[Handwritten signature]

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizo mediante Disposición N°..... a los efectos de su anexo en el certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.062 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. E.I. ,del producto inscripto en el Registro de Especialidades medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: HERCEPTIN S.C./ TRASTUZUMAB

Forma farmacéutica: SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN SUBCUTÁNEA

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N°4061/99.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-003249-99-1

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
PROSPECTOS E INFORMACION PARA EL PACIENTE	Anexo de Disposición N° 0207/15	Prospectos a fojas 54 a 101, 102 a 149 y 150 a 197, desglosándose a fojas 54 a 101 e información para el paciente a fojas 208 a 217, 218 a 227 y 228 a 237, desglosándose las fojas 208 a 217.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al Certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. ,Titular del Certificado de Autorización N° 48.062 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de.....

12 NOV. 2015

Expediente N°1-47-0000-007986-15-3

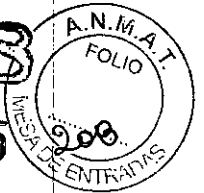
DISPOSICION N° 9548

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Handwritten initials: Rf., NR

9548

12 NOV. 2015

**PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE****Herceptin® s.c. 600 mg/5 ml****Solución para inyección subcutánea****Trastuzumab****(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)**

Lea todo el Prospecto Información para el paciente detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.

- Conserve este Prospecto Información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerlo.
- 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 algún efecto adverso mencionado o no en este Prospecto Información para el paciente.

Contenido del Prospecto Información para el paciente

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

1. QUÉ ES HERCEPTIN Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Herceptin 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 se une a HER2, detiene el desarrollo de estas células, provocándoles la muerte.

Revisión Junio 2015: ORIGINAL

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA

1

Su médico puede prescribir Herceptin para el tratamiento del cáncer de mama 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 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 aromatasas” 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).

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

No debe recibir Herceptin:

- Si usted es alérgico (hipersensible) a trastuzumab, a proteínas murinas (de ratón), a la hialuronidasa o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (*enumerados en la Sección 6. Composición de Herceptin*).
- Si usted ha experimentado problemas respiratorios graves en reposo debido a su tumor o si necesita tratamiento con oxígeno.

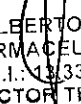
Precauciones y advertencias


Su médico supervisará estrechamente su tratamiento.

Revisiones cardíacas

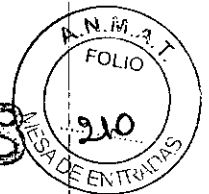
El tratamiento con Herceptin en monoterapia o en combinación con taxanos puede afectar su corazón, especialmente si ha recibido en alguna ocasión una antraciclina (taxanos y antraciclinas son otras dos clases de medicamentos utilizados para tratar el cáncer). Los efectos pueden ser de moderados a graves y pueden causar 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. Si usted experimenta cualquier signo de insuficiencia cardíaca (es decir, bombeo inadecuado de la sangre por el corazón), su función cardíaca puede ser revisada más frecuentemente (cada 6 a 8 semanas), se le indicará tratamiento para la insuficiencia cardíaca, o bien, se interrumpirá la administración de Herceptin.

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.


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


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

9548



Consulte con su médico antes de iniciar el tratamiento con Herceptin:

- 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 un medicamento llamado “doxorrubicina” o “epirubicina” (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.
- Si usted experimenta disnea (sensación de falta de aire), especialmente si está recibiendo un taxano. Herceptin 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.
- Si usted alguna vez ha recibido cualquier otro tratamiento para el cáncer.

Si usted recibe Herceptin con cualquier otro medicamento utilizado para tratar el cáncer, tales como, paclitaxel, docetaxel, un inhibidor de la aromataasa, carboplatino o cisplatino, también debería leer los Prospectos Información para el paciente de estos fármacos.

Niños y adolescentes

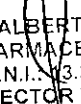
No se recomienda administrar Herceptin a menores de 18 años de edad, ya que no existen datos suficientes sobre este medicamento en este grupo etario.


Uso de Herceptin 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 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.

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.


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


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA

3

b

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 recurrir a un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Herceptin y durante al menos 7 meses después de su finalización.
- Su médico le proporcionará información sobre los riesgos y beneficios de recibir Herceptin 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. 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 y hasta 7 meses después de la última dosis, porque Herceptin 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

Se desconoce si Herceptin puede afectar su capacidad para conducir un vehículo o manejar máquinas. Sin embargo, si experimenta síntomas, tales como escalofríos o fiebre, durante el tratamiento con Herceptin, no debe conducir o usar maquinaria hasta que estos síntomas desaparezcan.

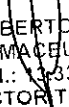
3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON HERCEPTIN


Antes de empezar el tratamiento con Herceptin su médico determinará el nivel de HER2 en su tumor. Sólo serán tratados los pacientes con gran cantidad de HER2. Herceptin debe ser administrado solamente por un profesional de la salud.

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).

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13336.789
DIRECTOR TECNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: B.139.067
APODERADA



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 subcutánea no está destinado para la vía intravenosa y se debe administrar sólo a través de una inyección subcutánea.

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

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 (trastuzumab) y no Kadcyla (trastuzumab emtansina).

La dosis recomendada es de 600 mg/5 ml. Herceptin es administrado como una inyección subcutánea (debajo de la piel) durante 2 a 5 minutos cada tres semanas.

El lugar de inyección debe ser alternado entre el muslo derecho y el izquierdo. Las nuevas inyecciones deben ser aplicadas al menos a 2,5 cm de la aplicación anterior. No inyectar en lugares donde la piel está roja, magullada, sensible o endurecida.

Si se emplean otras medicaciones por vía subcutánea durante el curso del tratamiento con Herceptin, se deben administrar en lugares diferentes.

Herceptin no debe ser mezclado o diluido con otros productos.

Si interrumpe el tratamiento con Herceptin

No interrumpa el tratamiento con este medicamento sin consultarlo primero con su médico. Reciba todas sus dosis en el momento correcto cada 3 semanas. Esto ayuda a que Herceptin actúe adecuadamente.

Puede llevar hasta 7 meses para que Herceptin 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.

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

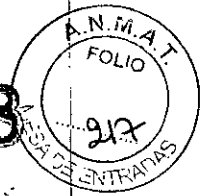
Al igual que todos los medicamentos, Herceptin puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Algunas de estas manifestaciones pueden ser serias y requerir hospitalización.

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 17.336.789
DIRECTOR TECNICO

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

9548



5. CONSERVACIÓN DE HERCEPTIN

- 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.
- Conservar el vial en el embalaje exterior para proteger su contenido de la luz.
- Una vez que el vial fue abierto, la solución debe ser administrada inmediatamente.
- 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.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Herceptin

- El principio activo es trastuzumab. Cada vial contiene un total de 600 mg de trastuzumab (120 mg/ml).
- Los otros ingredientes son: hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20), L-histidina, L-hidrocloruro de histidina monohidrato, α,α -trehalosa dihidrato, L-metionina, polisorbato 20 y agua para inyectables.

Aspecto de Herceptin y contenido del envase

Herceptin es una solución para inyección subcutánea, que se suministra en un vial de vidrio con tapón de goma butílica que contiene 5 ml (600 mg) de trastuzumab. La solución es de transparente a opalescente y de incolora a amarillenta.

Cada envase contiene:

- 1 Vial de 6 ml, con 5ml de solución para inyección subcutánea, con 600 mg (120 mg/ml) de trastuzumab.

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.

*Fecha de la última revisión: Junio 2015.
HERA 2Y+RI+EMA+CDS: 16.0C+17.0C.*

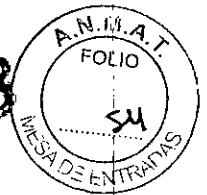
Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.189
DIRECTOR TÉCNICO

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

10

9548



PROSPECTO INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Herceptin® s.c.
Trastuzumab
Roche

Solución para inyección subcutánea

Industria Suiza
Expendio bajo receta archivada

Composición

Cada vial de 6 ml, con 5 ml de solución para inyección subcutánea, contiene 600 mg de trastuzumab (120 mg/ml), en un excipiente compuesto por hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20) 10.000 U (corresponde a $\leq 173 \mu\text{g}$ rHuPH20), L-histidina 1,95 mg, L-hidrocloruro de histidina monohidrato 18,35 mg, α,α -trehalosa dihidrato 397,25 mg, L-metionina 7,45 mg, polisorbato 20: 2,0 mg y agua para inyectables c.s.p. 5 ml.

Acción terapéutica

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal.

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:

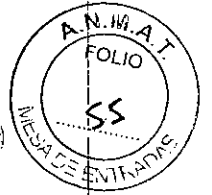
- Como monoterapia para el tratamiento de aquellos pacientes que hayan recibido por lo menos dos regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido por lo menos una antraciclina y un taxano, excepto que estos tratamientos no estén indicados en los pacientes. 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.

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 18.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

9548



- En combinación con docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.
- En combinación con un inhibidor de la aromatasas para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con 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 doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino.
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguido de tratamiento en adyuvancia con Herceptin para enfermedad localmente avanzada (incluyendo enfermedad inflamatoria) o tumores > 2 cm de diámetro (*véanse Precauciones y advertencias; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

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*).

Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: L01X C03.

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal.

Propiedades farmacodinámicas

La formulación de Herceptin subcutáneo contiene hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20), una enzima usada para aumentar la dispersión y absorción de los medicamentos coadministrados cuando se emplean subcutáneamente.

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

2

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.386.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

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.

Los ensayos indican que los pacientes con cáncer de mama cuyos tumores sobreexpresan HER2 tienen una supervivencia libre de enfermedad más corta si se compara con 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.

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.

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.



LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 18.836.789
DIRECTOR TÉCNICO



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

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

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

<u>Puntaje</u>	<u>Patrón de tinción</u>	<u>Evaluación de la sobreexpresión de HER2</u>
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 la cantidad de copias del cromosoma 17 o bien que el número 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 suficientemente 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+).

CS

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

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

Durante el tratamiento con Herceptin pueden ocurrir 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*).

Usted será observado por un profesional de la salud durante la administración y durante al menos seis horas luego del comienzo de la primera inyección y durante dos horas después del inicio de las inyecciones siguientes.

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.

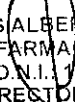
Si usted experimenta alguno de estos síntomas después de finalizado el tratamiento con Herceptin, debe consultar con su médico e informarle que usted fue tratado previamente con este fármaco.


Existen dos tipos (formulaciones) de Herceptin:

- Una se administra como infusión dentro de la vena durante 30 a 90 minutos.
- La otra es administrada como inyección subcutánea durante 2 a 5 minutos.

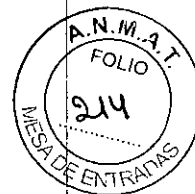
En el ensayo clínico que comparó estas dos formulaciones, las infecciones y efectos adversos que afectaban al corazón y que requirieron hospitalización fueron más frecuentes con la formulación subcutánea. También se registraron más reacciones locales en el lugar de inyección y más aumentos en la presión sanguínea. Otros efectos adversos fueron similares.

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 73.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


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

9548



Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Infecciones.
- Diarrea.
- Estreñimiento.
- Ardor de estómago (dispepsia).
- Debilidad.
- Erupción en la piel (*rash* cutáneo).
- Dolor torácico.
- Dolor abdominal.
- Dolor de articulaciones.
- Recuento bajo de glóbulos rojos y blancos (los cuales ayudan a combatir las infecciones) algunas veces con fiebre.
- Dolor muscular.
- Conjuntivitis.
- Lagrimeo.
- Hemorragia nasal.
- Secreción nasal.
- Pérdida de pelo (alopecia).
- Temblor.
- Sofocos.
- Mareos.
- Alteración de las uñas.
- Pérdida de peso.
- Inapetencia.
- Dificultad para dormir (insomnio).
- Alteración del gusto.
- Recuento bajo de plaquetas.
- Entumecimiento u hormigueo en los dedos de las manos y pies.
- Enrojecimiento, hinchazón o úlceras en la boca y/o garganta.
- Dolor, hinchazón, enrojecimiento u hormigueo en las manos y/o pies.
- Dificultad al respirar.
- Dolor de cabeza.
- Tos.
- Vómitos.
- Náuseas.

Otros efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Reacciones alérgicas.
- Infección en la garganta.
- Infecciones de vejiga y en la piel.
- Herpes.
- Inflamación de la mama.
- Inflamación del páncreas y el hígado.

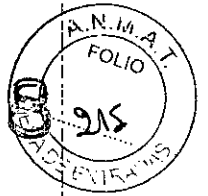
Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

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

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

7

9548



- Trastornos renales.
- Incremento del tono/tensión muscular (hipertonía).
- Dolor en los brazos y/o en las piernas.
- Erupción en la piel con picazón.
- Sensación de sueño (somnolencia).
- Hematomas.
- Hemorroides.
- Picazón.
- Sequedad de boca y piel.
- Sequedad de ojos.
- Sudor.
- Sensación de debilidad y malestar.
- Ansiedad.
- Depresión.
- Pensamiento anormal.
- Asma.
- Infección en los pulmones.
- Alteración pulmonar.
- Dolor de espalda.
- Dolor de cuello.
- Dolor de huesos.
- Acné.
- Calambres en las piernas.

Otros efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): son:

- Sordera.
- Erupción cutánea con ampollas.
- Infección en la sangre.

Otros efectos adversos raros de Herceptin (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Debilidad.
- Ictericia.
- Inflamación o cicatrización de los pulmones.

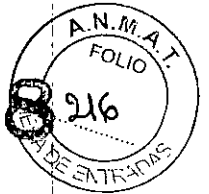
Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

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

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

8

9548



Otros efectos adversos notificados con el uso de Herceptin (no se ha podido estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles) son:

- Coagulación anormal de la sangre o insuficiencia en la coagulación.
- Reacciones anafilácticas.
- Niveles altos de potasio.
- Edema cerebral.
- Inflamación o hemorragias en la parte posterior de los ojos.
- Shock.
- Inflamación del revestimiento del corazón.
- Disminución de la frecuencia cardíaca.
- Ritmo cardíaco anormal.
- Dificultad para respirar.
- Insuficiencia respiratoria.
- Acumulación aguda de líquido en los pulmones.
- Estrechamiento agudo de las vías respiratorias.
- Niveles anormalmente bajos de oxígeno en sangre.
- Inflamación de la garganta.
- Dificultad para respirar estando acostado.
- Daño o insuficiencia hepática.
- Inflamación de cara, labios y garganta.
- Insuficiencia renal.
- Niveles anormalmente bajos de fluidos que rodean al feto en el útero.
- Fallo de los pulmones para desarrollarse en el útero.
- Desarrollo anormal de los riñones en el útero.

Algunos de los efectos adversos que usted podría experimentar pueden originarse como consecuencia del cáncer de mama. Si se le administra Herceptin en combinación con quimioterapia, ésta también puede ocasionar alguna de estas manifestaciones.


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 de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Herceptin al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243).

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.

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.385.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE⁹
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer de Mama Metastásico (CMM)

Formulación intravenosa

Se ha empleado Herceptin 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 solo).

También se utilizó Herceptin en ensayos clínicos en combinación con paclitaxel o docetaxel en pacientes que no habían recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica. Aquellos con terapia adyuvante previa con antraciclinas fueron tratados con paclitaxel (175 mg/m² infundido en 3 horas) con o sin Herceptin. En el estudio pivotal de docetaxel (100 mg/m² infundido en 1 hora) con o sin Herceptin, el 60% de los pacientes había recibido terapia adyuvante previa con antraciclinas. Herceptin se administró hasta la progresión de la enfermedad.

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

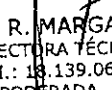
La técnica para evaluar la sobreexpresión del HER2 empleada para determinar la elegibilidad de los pacientes en los ensayos clínicos pivotaes de monoterapia con Herceptin y de Herceptin más paclitaxel fue por tinción inmunohistoquímica de HER2 de material fijado de tumores de mama utilizando los anticuerpos monoclonales murinos CB11 y 4D5. Los tejidos se fijaron en formalina o fijador de *Bouin*. La técnica usada en 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 ó 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 pivotaes con docetaxel, con o sin Herceptin, 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.

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

C2

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


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA

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 2.

Tabla 2. 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.

Tratamiento combinado de Herceptin y anastrozol

Herceptin 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 supervida libre de progresión se duplicó en el grupo de Herceptin y anastrozol comparado con el grupo de anastrozol (4,8 meses comparado con 2,4 meses). En el resto de los parámetros las mejoras observadas para la combinación 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).

Cg

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.016.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

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 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 3.

Tabla 3. 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.

¹Estudio WO16229, dosis de inicio 8 mg/kg seguida de 6 mg/kg, cada 3 semanas.

²Estudio MO16982, dosis de inicio 6 mg/kg semanal x 3; seguida de 6 mg/kg cada 3 semanas.

³BO15935.

⁴MO16419.

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

7

LUIS ALBERTO PRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.366.789
 DIRECTOR TECNICO

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

Localizaciones de progresión

La frecuencia de la progresión en el hígado se redujo significativamente en pacientes tratados con Herceptin 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 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 se ha investigado en 4 grandes ensayos multicéntricos, aleatorizados:

- El ensayo BO16348 fue diseñado para comparar uno y dos años de tratamiento de Herceptin cada tres semanas 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 de un año frente a dos años. A los pacientes asignados a Herceptin 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 con paclitaxel después de la quimioterapia AC. Además, en el ensayo NCCTG N9831 también se evaluó la adición secuencial de Herceptin 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).

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.



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



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

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 4.

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

*** 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.

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.386.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

Los resultados del análisis intermedio de eficacia cruzaron el límite estadístico preespecificado para la comparación de 1 año de Herceptin frente a observación. Después de una mediana de seguimiento de 12 meses, el *hazard ratio* (HR) para la supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue de 0,54% (IC del 95%: 0,44 - 0,67), 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.

El análisis final se realizó después de una mediana de seguimiento de 8 años, y mostró que 1 año de tratamiento con Herceptin 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 supervivencia libre de enfermedad a 8 años de 6,4 puntos porcentuales a favor de 1 año de tratamiento con Herceptin.

En este análisis final, la prolongación del tratamiento con Herceptin 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). Más pacientes experimentaron al menos un evento adverso de Grado 3 ó 4 en el grupo de 2 años de tratamiento (20,4%) comparado con el de 1 año (16,3%).

En los ensayos NSAPB B-31 y NCCTG N9831 Herceptin 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/m² administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos.
- Ciclofosfamida intravenoso, 600 mg/m² administrado en 30 minutos, cada 3 semanas durante 4 ciclos.

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

- Paclitaxel intravenoso - 80 mg/m² como infusión intravenosa continua, administrada cada semana durante 12 semanas.

o


- Paclitaxel intravenoso - 175 mg/m² como infusión intravenosa continua, administrada cada 3 semanas durante 4 ciclos (día 1 de cada ciclo).

Los resultados de eficacia del examen conjunto de los estudios NSAPB B-31 y NCCTG N9831 en el momento del análisis definitivo de SLE* están resumidos en la Tabla 5. La mediana de duración del seguimiento fue de 1,8 años para los pacientes del grupo AC→P y 2,0 años para aquéllos del grupo AC→PH.

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.



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


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: B.139.067
APODERADA

10

Tabla 5. 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 (15,4)	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 supervivencia global) - N° de pacientes con evento (%)	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92) p = 0,014**

A: doxorubicina; 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, supervivencia libre de enfermedad, la adición de Herceptin 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).


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 supervivencia libre de enfermedad reconfirma la magnitud del beneficio mostrado en el análisis definitivo de este parámetro. A pesar del cruce a Herceptin en el grupo control, la adición de Herceptin a la quimioterapia con paclitaxel causó una disminución del 52% en el riesgo de recurrencia de la enfermedad. El agregado de Herceptin a la quimioterapia con paclitaxel también generó una reducción del 37% en el riesgo de muerte.

El análisis 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 supervivencia 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%).

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

11


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.338.789
 DIRECTOR TECNICO


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: B.139.067
 APODERADA

Los resultados finales de SG del análisis conjunto de los estudios NSAPB B-31 y NCCTG N9831 se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6. 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: doxorubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; H: trastuzumab; IC = intervalo de confianza.

El análisis de sobrevida libre de enfermedad se realizó también en el análisis 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. 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 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/m² como infusión intravenosa durante 1 hora, administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos (día 2 del primer ciclo de docetaxel, a continuación día 1 de cada ciclo posterior).

o

- Docetaxel intravenoso – 75 mg/m² como infusión intravenosa durante 1 hora, administrado cada 3 semanas durante 6 ciclos (día 2 del ciclo 1, a continuación 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 fue administrado semanalmente con quimioterapia y después cada 3 semanas durante un total de 52 semanas.

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

12



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

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

A través de los subgrupos de peso corporal, los pacientes que recibieron Herceptin s.c. mostraron valores de concentración de trastuzumab pre-dosis y de $ABC_{0-21\text{días}}$ que fueron comparables con o mayores que aquellos observados en pacientes que recibieron Herceptin i.v. Múltiples análisis logísticos de regresión mostraron que no existe correlación entre la farmacocinética de trastuzumab y los resultados de eficacia (pCR) o seguridad (reacciones adversas), y que no es necesario el ajuste de dosis por peso corporal.

Se construyó un modelo farmacocinético poblacional con eliminación paralela lineal y no lineal del compartimiento central utilizando los datos farmacocinéticos agrupados de trastuzumab del ensayo de Fase III, BO22227 de Herceptin s.c. en comparación con Herceptin i.v., para describir las concentraciones farmacocinéticas observadas después de la administración de Herceptin i.v. y Herceptin s.c. en pacientes con cáncer de mama precoz. La biodisponibilidad de trastuzumab administrado como Herceptin s.c. se estimó en 77,1%, y la constante de primer orden de velocidad de absorción fue estimado en $0,4 \text{ días}^{-1}$. El clearance lineal de eliminación fue de 0,111 litros/día y el volumen del compartimiento central (V_c) de 2,91 litros. Los parámetros de eliminación no lineal de Michaelis-Menten fueron de 11,9 mg/día y de 33,9 mg/l para $V_{\text{máx}}$ y K_m , respectivamente. Los valores de los parámetros farmacocinéticos de exposición de población pronosticados (con 5 y 95 percentiles) para el régimen de Herceptin s.c. 600 mg cada tres semanas en pacientes con cáncer de mama precoz se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12. Valores farmacocinéticos de exposición de población pronosticados (con 5 y 95 percentiles) para el régimen de Herceptin s.c. 600 mg cada tres semanas en pacientes con cáncer de mama precoz.

<u>Tumor primario tipo y régimen</u>	<u>Ciclo</u>	<u>N</u>	<u>$C_{\text{mín}}$ ($\mu\text{g/ml}$)</u>	<u>$C_{\text{máx}}$ ($\mu\text{g/ml}$)</u>	<u>ABC ($\mu\text{g}\cdot\text{día/ml}$)</u>
Cáncer de mama precoz Herceptin s.c. 600 mg cada tres semanas	Ciclo 1	297	28,2 (14,8 – 40,9)	79,3 (56,1 – 109)	1.065 (718 – 1.504)
	Ciclo 7 (estado estacionario)	297	75,0 (35,1 – 123)	149 (86,1 – 214)	2.337 (1.258 – 3.478)

Lavado de trastuzumab

El período de tiempo de lavado de trastuzumab se evaluó después de la administración de Herceptin i.v. y Herceptin s.c. utilizando los respectivos modelos farmacocinéticos de población. Los resultados de estas simulaciones indican que por lo menos el 95% de los pacientes alcanzarán concentraciones séricas de trastuzumab $< 1 \text{ mg/ml}$ (aproximadamente 3% de la $C_{\text{mín, ss}}$ pronosticada para la población, o alrededor del 97% de lavado) a los siete meses después de la última dosis.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos detallados en pacientes con insuficiencia renal. En un análisis farmacocinético de la población, la insuficiencia renal demostró no afectar la disposición de trastuzumab.

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 ensayos de teratología, fertilidad en hembras, o de toxicidad gestacional tardía/transferencia placentaria. Herceptin 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 o para determinar sus efectos sobre la fertilidad en machos.

Formulación subcutánea

Se realizó un estudio de dosis única en conejos y otro de toxicidad con dosis repetidas de 13 semanas de duración en monos *cynomolgus*. En los conejos se exploraron específicamente los aspectos de tolerancia local. El estudio de 13 semanas de duración se llevó a cabo para confirmar que el cambio en la vía de administración y el uso del nuevo excipiente, la hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20), no influyen sobre las características de seguridad de Herceptin. La formulación de Herceptin s.c. se toleró bien local y sistémicamente.

La hialuronidasa se encontró en la mayoría de tejidos del cuerpo humano. Los datos preclínicos de la hialuronidasa humana recombinante mostraron que en base a los estudios convencionales a dosis repetidas, incluyendo las variables farmacológicas de seguridad, no hay un riesgo especial en seres humanos. Los estudios de toxicología reproductiva con este excipiente indicaron embriotoxicidad en ratones a una elevada exposición sistémica, pero no demostraron potencial teratogénico.

Posología y formas de administración

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 únicamente debe iniciarse por un especialista con experiencia en quimioterapia citotóxica (*véase Precauciones y advertencias*), y debe ser administrado solamente por un profesional de la salud.

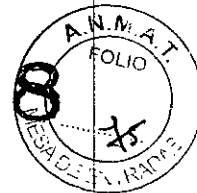
Revisión Junio 2015: ORIGINAL.



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



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



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 s.c. y un biosimilar administrado.

Es importante revisar el Prospecto Información para Profesionales 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 subcutáneo no está prevista para la administración intravenosa y se debe emplear solamente por vía subcutánea.

El cambio de tratamiento entre las formulaciones de Herceptin i.v. y Herceptin s.c. 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 asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Herceptin (trastuzumab) y no Kadcyla (trastuzumab emtansina).

Posología

La dosis recomendada de Herceptin s.c. (vial) es 600 mg/5 ml, cada tres semanas, independientemente del peso corporal. No se requiere dosis de carga. Esta dosis debe ser administrada subcutáneamente durante 2 - 5 minutos cada tres semanas.

En el ensayo pivotal (BO22227) Herceptin s.c. se administró en pacientes con cáncer de mama precoz en adyuvancia y neoadyuvancia. El régimen quimioterápico quirúrgico consistió en docetaxel (75 mg/m²) seguido de FEC (5FU, epirrubicina y ciclofosfamida) a dosis estándar.

Para dosis combinadas con quimioterapia, véase *Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas.*

Duración del tratamiento

Los pacientes con cáncer de mama metastásico deben recibir tratamiento con Herceptin s.c. hasta progresión de la enfermedad. Aquéllos con cáncer de mama precoz deben ser tratados con Herceptin s.c. 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*).

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.136.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

Reducción de dosis

No se realizaron reducciones en la dosis de Herceptin s.c. 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 Profesionales de paclitaxel, docetaxel o inhibidor de la aromataasa para asesorarse sobre cómo reducir o retrasar las administraciones de estos medicamentos.*

Si 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 s.c., 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.

Omisión de dosis

Si al paciente no se le administra alguna dosis de Herceptin s.c., se recomienda administrar la siguiente dosis de 600 mg/5 ml (es decir, la dosis omitida) lo antes posible. El intervalo entre las administraciones posteriores de Herceptin s.c. no debe ser inferior a tres semanas.

Poblaciones especiales de pacientes

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.

Pacientes pediátricos

No existe un uso relevante de Herceptin s.c. en esta población.



Forma de administración

La dosis de 600 mg de Herceptin s.c. debe administrarse solamente en inyección subcutánea durante 2 - 5 minutos cada 3 semanas. El lugar de administración debe ser alternado entre el muslo derecho y el izquierdo. Las nuevas inyecciones deben ser aplicadas al menos a 2,5 cm del sitio de la inyección anterior, en piel sana y nunca en áreas en donde la piel está roja, sensible, endurecida o presenta hematomas. Durante el curso del tratamiento con Herceptin s.c., se recomienda utilizar sitios diferentes para inyectar otros medicamentos por vía subcutánea. Los pacientes deben ser observados durante seis horas después de la primera inyección y dos horas luego de las inyecciones siguientes por signos o síntomas de reacciones relacionadas con la administración (*véanse Precauciones y advertencias; y Reacciones adversas*).

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

Contraindicaciones

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

Precauciones y advertencias


Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del producto deben estar claramente registrados (o mencionados) en la historia clínica del paciente.


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.

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

24


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.316.789
DIRECTOR TÉCNICO


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

Disfunción cardíaca

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con Herceptin 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 en monoterapia o en combinación con taxanos (paclitaxel o docetaxel), particularmente después de quimioterapia con una antraciclina (doxorubicina o epirrubicina). Dicha insuficiencia puede ser de moderada a severa 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).

Todos los candidatos para el tratamiento con Herceptin, pero especialmente aquellos tratados previamente con antraciclina 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. Se debe efectuar una cuidadosa evaluación del beneficio-riesgo antes de decidir el tratamiento con Herceptin.

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. o s.c. (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*). Los pacientes que reciban antraciclina después de la supresión de Herceptin, pueden posiblemente tener un mayor riesgo de padecer disfunción cardíaca. Si fuera posible, el especialista debe evitar el tratamiento basado en antraciclina hasta 7 meses después de finalizar la administración de Herceptin. En caso de que se empleen antraciclina 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 si no observa beneficio clínico con Herceptin.

CS

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.386.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

No se ha estudiado en forma prospectiva la seguridad después de continuar o reanudar el tratamiento con Herceptin en pacientes que presenten disfunción cardíaca. Si la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (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, 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 desarrolla insuficiencia cardíaca sintomática durante la terapia con Herceptin, debe tratarse con los medicamentos habituales para estos casos. La mayoría de los pacientes que presentaron ICC o disfunción cardíaca asintomática en ensayos pivotaes 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 experimentaron síntomas cardíacos y una evidencia de beneficio clínico con el tratamiento con Herceptin, continuaron con el mismo sin presentar acontecimientos clínicos cardíacos adicionales.

Cáncer de Mama Metastásico (CMM)

No deben administrarse simultáneamente en combinación Herceptin y antraciclina 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 antraciclina, tienen también riesgo de presentar disfunción cardíaca al ser tratados con Herceptin, aunque este peligro es menor que si se administra Herceptin y antraciclina 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. En los pacientes que reciben quimioterapia con antraciclina se recomienda un seguimiento más prolongado, y debe hacerse cada año hasta 5 años desde la última administración de Herceptin, o más tiempo si se observa un descenso continuo de la 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 repercusión o efectos hemodinámicos fueron excluidos de los ensayos pivotaes de Herceptin en adyuvancia del cáncer de mama precoz y, por lo tanto, el tratamiento no se puede recomendar en estos pacientes.

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

26



LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.346.789
DIRECTOR TÉCNICO



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

Tabla 13. Reacciones adversas notificadas con Herceptin *i.v.*, en monoterapia o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en la etapa de poscomercialización. (Continuación).

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

Los resultados de eficacia procedentes de BCIRG 006 están resumidos en las Tablas 7 y 8. 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 7. 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 = doxorubicina más ciclofosfamida, seguido de docetaxel; AC→DH = doxorubicina más ciclofosfamida, seguido de docetaxel más trastuzumab; IC = intervalo de confianza.

Tabla 8. 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 = doxorubicina más ciclofosfamida, seguido de docetaxel; DCarbH = docetaxel, carboplatino y trastuzumab; IC = intervalo de confianza.

02

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) y de 4,6 puntos porcentuales (85,5% frente a 80,9%) en el grupo de DCarbH (Herceptin) 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 ó 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 9.

Tabla 9. Resultados del análisis exploratorio *post-hoc* del análisis conjunto de los ensayos clínicos NSABP 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 sobrevida libre de enfermedad <i>hazard ratio</i> (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
<u>Examen</u> exploratorio <i>post-hoc</i> con sobrevida libre de enfermedad y <u>eventos</u> sintomáticos cardíacos <i>hazard ratio</i> (IC 95%)	0,64 (0,53, 0,77)	0,70 (0,57, 0,87)	0,71 (0,57, 0,87)

A: doxorubicina; 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.

Cáncer de Mama Precoz - Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

Formulación intravenosa

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

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 con quimioterapia neoadyuvante, que incluye antraciclinas y taxanos, seguido de Herceptin 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 neoadyuvante-adyuvante o quimioterapia neoadyuvante sola.

En el ensayo MO16432, se administró Herceptin (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/m² y paclitaxel 150 mg/m², administrado cada 3 semanas durante 3 ciclos,

seguido de:

- Paclitaxel 175 mg/m² administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos,

seguido de:

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


el cual fue seguido después de cirugía de:

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

Los resultados de eficacia del ensayo MO16432 se resumen en la Tabla 10. La duración mediana del seguimiento en el grupo de Herceptin fue de 3,8 años.



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



ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA

Tabla 10. Resultados de eficacia del ensayo MO16432.

Parámetros	Quimio + Herceptin (N = 115)	Quimio solo (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
Respuesta patológica completa Total* (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 en términos de sobrevida libre de eventos a los tres años (65% frente a 52%).

Formulación subcutánea

El ensayo BO22227 fue diseñado para demostrar la no inferioridad del tratamiento con Herceptin s.c. comparado con Herceptin i.v. según las variables coprimarias de farmacocinética y de eficacia (trastuzumab C_{valle} en la predosis ciclo 8, y tasa de respuesta patológica completa en la cirugía definitiva, respectivamente). Un total de 595 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, operable o localmente avanzado (CMLA), incluido cáncer de mama inflamatorio, recibieron 8 ciclos de Herceptin i.v. o Herceptin s.c. simultáneamente con quimioterapia (4 ciclos de docetaxel, infusión intravenosa de 75 mg/m², seguidos de 4 ciclos de FEC [5-fluorouracilo, 500 mg/m²; epirrubicina, 75 mg/m²; ciclofosfamida, 500 mg/m² cada uno en infusión intravenosa o bolo]), seguidos de cirugía, y tratamiento continuado con Herceptin i.v. o Herceptin s.c., tal y como se aleatorizaron originalmente para recibir 10 ciclos adicionales por un total de un año de tratamiento.

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

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

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

El análisis de la variable coprimaria de eficacia, RPc, definida como la ausencia de células neoplásicas invasivas en la mama, dio como resultado tasas de 40,7% (IC del 95%: 34,7, 46,9) en el grupo de Herceptin i.v. y de 45,4% (IC del 95%: 39,2%, 51,7%) en el de Herceptin s.c., con una diferencia de 4,7 puntos porcentuales a favor del grupo de Herceptin s.c. El límite inferior de del intervalo de confianza de 97,5% de un solo lado para la diferencia de tasas de RPc fue -4,0; estableciendo la no inferioridad de Herceptin s.c. para la covariable principal, considerando que el margen predefinido de no inferioridad era de -12,5%.

Tabla 11. Resumen de las respuestas patológicas completas.

	<u>Herceptin i.v.</u> (N = 263)	<u>Herceptin s.c.</u> (N = 260)
<u>Respuesta patológica completa (ausencia de células neoplásicas invasivas en mama)</u>	107 (40,7%)	118 (45,4%)
<u>No respondedores</u>	156 (59,3%)	142 (54,6%)
<u>IC 95% exacto para la tasa de respuesta patológica completa¹</u>	(34,7; 46,9)	(39,2; 51,7)
<u>Diferencia en la respuesta patológica completa (grupo s.c. menos grupo i.v.)</u>	4,70	
<u>Límite inferior del IC 97,5% de un solo lado para la diferencia en la respuesta patológica completa²</u>	-4,0	

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

² La corrección continua de *Anderson y Hauck* (1986) ha sido empleada en este cálculo.

Los análisis con seguimiento a largo plazo de una duración mediana superior a 40 meses respaldaron la eficacia no inferior de Herceptin s.c. en comparación con Herceptin i.v. con resultados comparables tanto de sobrevida libre de eventos como de sobrevida global (tasas a tres años de sobrevida libre de eventos del 73% en el grupo de Herceptin i.v. y del 76% en el de Herceptin s.c., y tasas a tres años de sobrevida global del 90% en el grupo de Herceptin i.v. y del 92% en el de Herceptin s.c.).

Para la variable coprimaria de no inferioridad farmacocinética, valor de C_{valle} de trastuzumab en estado estacionario al final del tratamiento en el ciclo 7, véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*.

Pacientes pediátricos

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

Propiedades farmacocinéticas

Cáncer de mama

Herceptin se ha estudiado minuciosamente a través de la administración intravenosa en pacientes con cáncer de mama metastásico (CMM) y cáncer de mama precoz (CMP). Las dosis intravenosas usadas más frecuentemente son 8 mg/kg como dosis de carga en el día 1, seguidos de dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada 3 semanas. Estas dosis fueron elegidas para mantener el estado estacionario a través de la concentración necesaria para completar la saturación del ligando HER2. La farmacocinética intravenosa ha sido bien caracterizada en todos los estudios realizados y los resultados han sido analizados más a fondo utilizando el enfoque de farmacocinética de la población. La vida media de eliminación es de 28-38 días y, posteriormente, el período de lavado es de hasta 27 semanas (190 días o 5 vidas medias de eliminación).


El estado estacionario se debe alcanzar aproximadamente a las 27 semanas. En la evaluación de la farmacocinética poblacional (dos compartimientos, modelo dependiente) en ensayos clínicos de Fases I, II y III en CMM y CMP, el valor estimado para el clearance típico de trastuzumab (para un peso corporal de 68 kg) fue de 0,241 litros/día. En un paciente estándar, el volumen de distribución del compartimiento central (V_c) y periférico (V_p) fue de 3,02 litros y 2,68 litros, respectivamente. Se estudiaron los efectos de las características del paciente (tales como edad o creatinina sérica) sobre la disposición de trastuzumab y los datos sugieren que ésta no se alteró en ninguno de los grupos de pacientes.

Formulación subcutánea

En el ensayo Fase III BO2227 la farmacocinética de trastuzumab administrado con una dosis fija de un vial de 600 mg de Herceptin s.c. cada tres semanas fue comparada con la de Herceptin i.v. administrado como una dosis de carga basada en el peso corporal de 8 mg/kg, seguida de una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada tres semanas. Los resultados farmacocinéticos para la variable farmacocinética coprimaria, la concentración valle de trastuzumab de la pre-dosis ciclo 8, demostró no inferioridad de la exposición de trastuzumab en el grupo de Herceptin s.c. con una dosis fija de 600 mg cada tres semanas comparado con el grupo de Herceptin i.v. con una dosis ajustada al peso corporal cada 3 semanas.



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


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

El análisis de los valores valle de trastuzumab en suero en el ciclo 1 confirmó que no es necesaria una dosis de carga cuando se utiliza Herceptin s.c. 600 mg dosis fija, en contraste cuando se administra Herceptin i.v. con una dosis basada en el peso corporal.

La media observada de concentración de trastuzumab durante la fase de tratamiento neoadyuvante, en el momento de la pre-dosis en el ciclo 8 fue mayor en el grupo de Herceptin s.c. que en el de Herceptin i.v. del ensayo, con valores medios observados de 78,7 $\mu\text{g/ml}$ (desviación estándar: 43,9 $\mu\text{g/ml}$) en comparación con 57,8 $\mu\text{g/ml}$ (desviación estándar: 30,3 $\mu\text{g/ml}$). Durante la fase adyuvante del tratamiento, en el momento de la pre-dosis del ciclo 13, los valores promedio observados de concentración valle de trastuzumab fueron 90,4 $\mu\text{g/ml}$ (desviación estándar: 41,9 $\mu\text{g/ml}$) y 62,1 $\mu\text{g/ml}$, (desviación estándar: 37,1 $\mu\text{g/ml}$), respectivamente para los grupos de Herceptin s.c. y Herceptin i.v. del estudio. Mientras que las concentraciones en estado estacionario aproximadas con Herceptin i.v. o Herceptin s.c. se alcanzan alrededor del ciclo 8, se comprobó que las concentraciones valle de trastuzumab con Herceptin s.c. tendieron a aumentar ligeramente hasta el ciclo 13. La mediana observada de concentración valle de trastuzumab en la pre-dosis del ciclo 18 fue de 90,7 $\mu\text{g/ml}$, similar a la del ciclo 13, sugiriendo que no hay mayor incremento después de este ciclo.

La $T_{\text{máx}}$ mediana luego del ciclo 7 de administración de Herceptin s.c. fue de aproximadamente 3 días, con una variabilidad interindividual alta (rango 1 - 14 días). La media de la $C_{\text{máx}}$ fue, según se esperaba, más baja en el grupo de Herceptin s.c. (149 $\mu\text{g/ml}$) que en el de Herceptin i.v. (valor al final de la infusión: 221 $\mu\text{g/ml}$).

El valor de la media observada del $ABC_{0-21\text{días}}$ luego de la dosis del ciclo 7 fue aproximadamente un 10% mayor con Herceptin s.c., en comparación con Herceptin i.v., con valores promedio del ABC de 2.268 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{día}$ y 2.056 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{día}$, respectivamente. Con Herceptin i.v. y Herceptin s.c., el peso corporal tuvo una influencia sobre los valores de la concentración valle de la pre-dosis de trastuzumab y en el $ABC_{0-21\text{días}}$.

El $ABC_{0-21\text{días}}$ luego de la dosis del ciclo 12 fue aproximadamente 20% superior con Herceptin s.c. que con Herceptin i.v., con valores promedio del ABC de 2.610 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{día}$ y 2.179 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{día}$, respectivamente.

En pacientes con peso corporal inferior a 51 kg, (percentilo 10), el valor promedio del ABC de trastuzumab en estado estacionario después de la dosis del ciclo 7 fue aproximadamente 80% mayor después del tratamiento con Herceptin s.c. que luego del de Herceptin i.v., mientras que en el grupo de mayor peso corporal por encima de 90 kg (percentilo 90) el valor promedio del ABC en estado estacionario fue 20% más bajo después del tratamiento con Herceptin s.c. que después del de Herceptin i.v.

9548

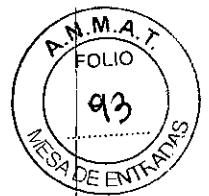



Tabla 13. Reacciones adversas notificadas con Herceptin i.v., en monoterapia o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en la etapa de poscomercialización. (Continuación).

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

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

40


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


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

9548

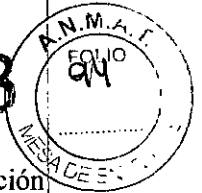


Tabla 13. Reacciones adversas notificadas con Herceptin *i.v.*, en monoterapia o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en la etapa de poscomercialización. (Continuación).

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>	Edema periférico	<u>Muy frecuentes</u>
	Malestar	Frecuentes
	Edema	Frecuentes
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>	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 administración. Los porcentajes específicos para estas reacciones no están disponibles.

* Observadas con la quimioterapia combinada seguida de antraciclina 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 y ha sido asociada con un desenlace fatal (*véase Precauciones y advertencias*). En pacientes tratados con Herceptin se observaron signos y síntomas de disfunción cardíaca, tales como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope S₃, o reducción de la fracción de eyección del ventrículo (*véase Precauciones y advertencias*).

En tres ensayos clínicos pivotaes en cáncer de mama precoz 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 a 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 antraciclina a dosis bajas es limitada (*véase Precauciones y advertencias*).

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

41

LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.758
DIRECTOR TECNICO

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

Cuando se administró Herceptin i.v. después de terminar la quimioterapia adyuvante, se observó insuficiencia cardíaca NYHA Clases III – IV en un 0,6% de las 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 y disfunción ventricular izquierda severas permaneció baja, a 0,8% y 9,8%, respectivamente, después de 1 año de tratamiento con Herceptin.

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 \geq 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 las 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 (doxorubicina y ciclofosfamida, seguido de paclitaxel con trastuzumab), la incidencia por paciente de aparición de una nueva 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 pacientes del grupo AC→PH con disminución de FEVI \geq 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 pivotaes 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 de 6% - 9%. La tasa mayor de disfunción cardíaca se observó en los pacientes que estaban recibiendo Herceptin i.v. simultáneamente con antraciclinas/ciclofosfamida (27%), 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 relacionadas con la administración/hipersensibilidad

En los ensayos clínicos con Herceptin i.v. se observaron reacciones relacionadas con la administración (RRAs) y reacciones de hipersensibilidad, tales como escalofríos y/o fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida, dificultad respiratoria, erupción cutánea, náuseas, vómitos y cefalea (*véase Precauciones y advertencias*). La tasa de reacciones relacionadas con la administración 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.

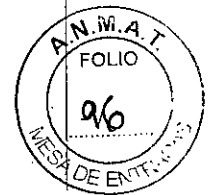
Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

42

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

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

9548



Se han observado reacciones anafilácticas en casos aislados.

Hematotoxicidad

Ocurren muy frecuentemente casos de neutropenia febril. Las reacciones adversas que se manifiestan con frecuencia incluyen anemia, leucopenia, 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

Rara vez ocurren reacciones adversas pulmonares severas con el uso de Herceptin 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*).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas con la formulación subcutánea

Reacciones relacionadas con la administración/hipersensibilidad

En el ensayo clínico pivotal, la tasa de las reacciones adversas relacionadas con la administración (RRAs) de todos los Grados fue del 37,2% con Herceptin i.v. y del 47,8% con Herceptin s.c.; fueron comunicadas reacciones severas de Grado 3 en el 2,0% y el 1,7% de los pacientes, respectivamente; no se observaron reacciones severas de Grados 4 ó 5.

Todas las RRAs severas con Herceptin s.c. ocurrieron durante la administración simultánea con quimioterapia. La reacción severa más frecuente fue la hipersensibilidad al medicamento.

Las reacciones sistémicas incluyeron hipersensibilidad, hipotensión, taquicardia, tos y disnea. Se notificaron eritema, prurito, edema y erupción cutánea en el lugar de la inyección entre las reacciones locales.

Infecciones

La tasa de infecciones severas (NCI-CTCAE Grado ≥ 3) fue del 5,0% en el grupo tratado con Herceptin i.v. frente al 7,1% en el que recibió Herceptin s.c.

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

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

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

43

La tasa de infecciones serias (la mayoría de las cuales fueron identificadas debido a la hospitalización de los pacientes o la prolongación de ésta) fue del 4,4% en el grupo que recibió Herceptin i.v. y del 8,1% en el de Herceptin s.c. La diferencia entre ambas formulaciones se observó sobre todo durante la fase de tratamiento adyuvante (monoterapia) y se debió principalmente a infecciones de heridas posoperatorias, pero también a otras infecciones diversas, tales como, infecciones del tracto respiratorio, pielonefritis aguda y sepsis. Estas se resolvieron en un lapso promedio de 13 días en el grupo de tratamiento con Herceptin i.v. y de 17 días en el de Herceptin s.c.

Eventos hipertensivos

En el ensayo pivotal BO2227, más del doble de pacientes informaron hipertensión de todos los Grados con Herceptin s.c. (4,7% en Herceptin i.v. frente al 9,8% en Herceptin s.c.), con una mayor proporción de aquéllos con eventos adversos severos (NCI-CTCAE Grado ≥ 3) < 1% comparado con el 2,0% de Herceptin i.v. y Herceptin s.c., respectivamente. Todos menos un paciente que informó hipertensión severa, tenían antecedentes de hipertensión antes de ingresar en el ensayo. Algunos de los eventos severos ocurrieron el día de la inyección.

Inmunogenicidad

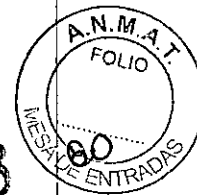
En el tratamiento neoadyuvante-adyuvante del cáncer de mama precoz, el 14,9% (44/295) de los pacientes tratados con Herceptin s.c. desarrolló anticuerpos contra trastuzumab (independientemente de la presencia de anticuerpos al inicio del tratamiento). Anticuerpos neutralizantes anti-trastuzumab fueron detectados en 4 de 44 muestras posinicio de pacientes tratados con Herceptin s.c. viales.

La relevancia clínica de estos anticuerpos se desconoce; sin embargo, estos anticuerpos no parecieron haber afectado la farmacocinética, la eficacia (determinada por la respuesta patológica completa) y la seguridad (definida por la aparición de reacciones relacionadas con la administración) de Herceptin s.c.

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

En el ensayo MO22982 se investigó el cambio entre Herceptin i.v. y Herceptin s.c., y viceversa, en pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo, con el objetivo primario de evaluar la preferencia de los pacientes entre ambos, Herceptin i.v. en infusión o Herceptin s.c. en inyección. En este ensayo, se investigaron 2 cohortes (una con Herceptin s.c. en vial y la otra con Herceptin s.c. con 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 tratamiento previo con Herceptin i.v. (20,3%) como pre-expuestos a Herceptin i.v. (79,7%) como parte del tratamiento adyuvante en curso para cáncer de mama precoz HER2 positivo.

9548



Tratamiento adyuvante

No se debe administrar Herceptin 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 la administración de 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 pivotaes 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 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 taxanos y taxanos, carboplatino y Herceptin i.v.).

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/m².

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con cáncer de mama precoz elegibles para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, Herceptin i.v. sólo debe ser administrado simultáneamente con antraciclinas en pacientes no tratados previamente y sólo con regímenes de antraciclinas a dosis bajas, es decir con dosis máximas acumulativas de doxorubicina 180 mg/m² o epirubicina 360 mg/m².

Si los pacientes han sido tratados simultáneamente con un ciclo completo de dosis bajas de antraciclinas y Herceptin i.v. en el tratamiento de neoadyuvancia, después de la cirugía no se les debería administrar quimioterapia citotóxica adicional. 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. Herceptin i.v. fue administrado simultáneamente con quimioterapia neoadyuvante que contenía de 3 a 4 ciclos de una antraciclina (dosis acumulativa de doxorubicina 180 mg/m² o dosis de epirubicina 300 mg/m²). La incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue baja en el grupo de Herceptin i.v. (hasta 1,7%).

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

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

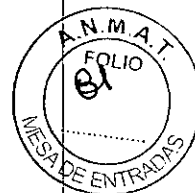
27

CS

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

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

9548



Reacciones relacionadas con la administración e hipersensibilidad

Se conoce que ocurren reacciones relacionadas con la administración (RRAs) de Herceptin s.c. Se puede utilizar medicación previa para reducir el riesgo de aparición de estos acontecimientos.

Aunque en un ensayo clínico con la formulación de Herceptin s.c. no se reportaron reacciones serias relacionadas con la administración, en las que se incluyen disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno y dificultad respiratoria, se recomienda tener precaución porque éstas han sido asociadas con la formulación intravenosa. Los pacientes deben ser observados por reacciones relacionadas con la administración durante seis horas después de la primera inyección y por dos horas después de las siguientes inyecciones. Estos síntomas pueden ser tratados con un analgésico/antipirético como meperidina o paracetamol, o un antihistamínico como difenhidramina. Las reacciones serias con Herceptin i.v. se trataron satisfactoriamente con terapia de apoyo tal como oxígeno, beta-agonistas y corticoides. En raras ocasiones, estas reacciones se asociaron con una evolución clínica que culmina con la muerte del paciente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden tener mayor riesgo de una reacción fatal relacionada con la administración. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Herceptin (*véase Contraindicaciones*).

Reacciones pulmonares

Se recomienda precaución con Herceptin s.c. ya que se han informado reacciones pulmonares severas con el uso de Herceptin i.v. durante el periodo de poscomercialización (*véase Reacciones adversas*). Estas reacciones han sido mortales en algunas ocasiones y pueden ocurrir como parte de una reacción relacionada con la infusión o con un inicio tardío. Adicionalmente, se han observado casos de enfermedad pulmonar intersticial que incluyen infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Los factores de riesgo asociados con la enfermedad pulmonar intersticial incluyen la terapia previa o concomitante con otras terapias antineoplásicas que se conoce que están asociadas con enfermedad pulmonar intersticial, tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia.

Los pacientes con 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 (*véase Contraindicaciones*). Debe prestarse especial atención a las neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Herceptin sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, los pacientes que experimenten síntomas relacionados con la administración (*véase Precauciones y advertencias*) deben ser advertidos de no conducir vehículos o utilizar maquinaria hasta que los síntomas remitan.

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

28

CS

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.338.789
DIRECTOR TECNICO

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Herceptin y durante siete meses después de concluido el mismo (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). No se conoce si Herceptin puede afectar la capacidad reproductiva. Dado que los estudios de reproducción animal no son siempre predictivos de la respuesta en seres humanos, se debe evitar Herceptin durante el embarazo, a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto.

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. Si se produjera un embarazo, se debe advertir a la paciente acerca de la posibilidad de daño fetal. Si se trata a una mujer embarazada con Herceptin, o si una paciente se embaraza mientras recibe Herceptin o dentro de los siete meses siguientes a la última dosis de Herceptin, es deseable realizar un seguimiento estrecho por un equipo multidisciplinario.

Lactancia

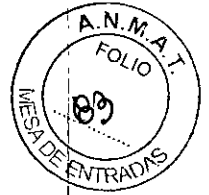
Un estudio llevado a cabo en monos *cynomolgus* con dosis 25 veces la dosis de mantenimiento semanal en seres humanos de 2 mg/kg de Herceptin i.v. demostró que trastuzumab se excreta en la leche. La presencia de trastuzumab en el suero de monos pequeños no se ha asociado con ninguna reacción adversa en su crecimiento o desarrollo desde el nacimiento al mes de edad. Se ignora 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 y durante los 7 meses después de su finalización.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre la fertilidad.



9548



Interacciones

No se han realizado estudios formales de interacciones de medicamentos. Según los resultados del análisis farmacocinético poblacional (HO407g, HO551g, HO649g y HO648g) no se han observado interacciones clínicamente significativas con la medicación concomitante usada en los ensayos clínicos.

Efecto de trastuzumab en la farmacocinética de otros fármacos antineoplásicos

Los datos de farmacocinética de los ensayos BO15935 y M77004 en mujeres con cáncer de mama metastásico HER2 positivo sugieren que la exposición a paclitaxel y doxorubicina (y sus principales metabolitos 6- α -hidroxil-paclitaxel, OH-P, y doxorubicinol, DOL) no se altera por la presencia de trastuzumab (dosis de inicio de 8 mg/kg o 4 mg/kg i.v. seguidos de 6 mg/kg cada 3 semanas o 2 mg/kg i.v. cada semana, respectivamente).

Sin embargo, trastuzumab podría aumentar la exposición total de un metabolito de la doxorubicina, (7-deoxi-13 dihidro-doxorubicinona, D7D). La bioactividad de D7D y el impacto clínico del incremento de este metabolito no se ha esclarecido aún.

Los datos del ensayo JP16003, con un grupo único de trastuzumab (dosis de inicio de 4 mg/kg i.v. y 2 mg/kg i.v. cada semana) y docetaxel (60 mg/m² i.v.) en mujeres japonesas con cáncer de mama metastásico HER2 positivo, sugieren que la administración concomitante de trastuzumab no afecta a la farmacocinética de la dosis única de docetaxel. El estudio JP19959 era un subestudio del BO18255 (ToGA) realizado en mujeres y hombres japoneses con cáncer gástrico metastásico para estudiar la farmacocinética de capecitabina y cisplatino cuando se administran con o sin trastuzumab.

Los resultados de este pequeño subestudio 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.

Efecto de los fármacos antineoplásicos en la farmacocinética de trastuzumab

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

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.836.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

La comparación de los resultados farmacocinéticos en mujeres con cáncer de mama metastásico HER2 positivo de dos ensayos Fase II (BO15935 y M77004) y un ensayo Fase III (H0648g) en los cuales las pacientes fueron tratadas concomitantemente con Herceptin y paclitaxel y de dos ensayos Fase II en los cuales Herceptin se administró en monoterapia (WO16229 y MO16982), indica que las concentraciones séricas mínimas de Herceptin individuales y la media variaron dentro y entre los ensayos, pero no hubo ningún efecto claro de la administración simultánea de paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

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 administración, hematotoxicidad (en particular neutropenia), infecciones y reacciones adversas pulmonares.

El perfil de seguridad de Herceptin s.c. (evaluado en 298 y 297 pacientes tratados con Herceptin i.v. y Herceptin s.c., respectivamente), en el ensayo clínico en cáncer de mama precoz, fue en general similar al ya conocido de Herceptin i.v.

Las reacciones adversas severas (definidas según los Criterios de Terminología Común para Efectos Adversos del *Instituto Nacional del Cáncer* [NCI-CTCAE Grado ≥ 3], versión 3.0) se distribuyeron equitativamente entre ambas formulaciones (52,3% en la intravenosa en comparación con 53,5% en la subcutánea).

Algunos acontecimientos/reacciones adversas se reportaron con una frecuencia mayor en la formulación subcutánea:

- Las reacciones adversas serias (la mayoría de las cuales fueron identificadas debido a la hospitalización de los pacientes o prolongación de la internación ya existente): 14,1% para la formulación intravenosa en comparación con 21,5% para la subcutánea. La diferencia en las tasas de dichas reacciones entre ambas formulaciones se debió principalmente a las infecciones con o sin neutropenia (4,4% frente a 8,1%) y trastornos cardíacos (0,7% versus 1,7%).
- Las infecciones de heridas posoperatorias (severas y/o serias): 1,7% comparado con el 3,0% para la formulación intravenosa frente a la formulación subcutánea, respectivamente.
- Reacciones relacionadas con la administración: 37,2% de la intravenosa en comparación con el 47,8% de la subcutánea.
- Hipertensión: 4,7% de la intravenosa frente al 9,8% de la subcutánea.

Tabla de reacciones adversas con la formulación intravenosa

Las reacciones adversas se definen en las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), 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.

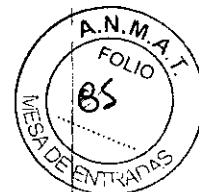
Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

31

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
APODERADA

9548



En la Tabla 13 se detallan las reacciones adversas notificadas en relación con el uso de Herceptin i.v., solo o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes y en la etapa de poscomercialización.

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

Tabla 13. Reacciones adversas notificadas con Herceptin i.v., en monoterapia o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en la etapa de poscomercialización.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Infección	Muy frecuentes
	<u>Nasofaringitis</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	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
	<u>Faringitis</u>	<u>Frecuentes</u>
Sepsis	Poco frecuentes	

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

32

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

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

Para la secuencia con Herceptin i.v. → Herceptin s.c. (formulación s.c. en vial y formulación s.c. con sistema de administración en cohortes combinadas), se describieron tasas de eventos adversos (todos los Grados) pre-cambio (ciclos 1-4) y pos-cambio (ciclos 5-8) de 52,8% frente a 56,4%, respectivamente; para la secuencia con Herceptin s.c. → Herceptin i.v. (formulación s.c. en vial y formulación s.c. con sistema de administración en cohortes combinadas), se describieron tasas de eventos adversos (todos los Grados) pre y pos-cambio de 65,4% frente a 48,7%, respectivamente. En general, los cambios de Herceptin i.v. a Herceptin s.c. y viceversa fueron bien tolerados. Las tasas pre-cambio (ciclos 1-4) de eventos adversos serios, eventos adversos Grado 3 e interrupciones del tratamiento debido a eventos adversos fueron bajas (<5%) y similares a las tasas pos-cambio (ciclos 5-8). No se notificaron reacciones adversas de Grados 4 ó 5.

Seguridad y tolerabilidad de Herceptin s.c. en pacientes con cáncer de mama precoz

Ninguna nueva señal de seguridad fue observada como resultado del estudio MO28048 que investigó la seguridad y tolerabilidad de Herceptin s.c. como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama precoz HER2-positivo que estaban incorporados, ya sea en una cohorte de Herceptin s.c. vial (N = 1.868 pacientes, incluyendo 20 pacientes que recibieron terapia neoadyuvante), o bien en una cohorte de Herceptin s.c. con sistema de administración (N = 710 pacientes, incluyendo 21 pacientes que recibieron terapia neoadyuvante). Los resultados concordaron con el perfil de seguridad conocido para Herceptin i.v. y Herceptin s.c. Además, el tratamiento adyuvante en los pacientes de menor peso corporal con la dosis fija de Herceptin s.c. no se asoció con un mayor riesgo de seguridad, reacciones adversas y reacciones adversas serias, en comparación con los pacientes de mayor peso corporal.

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 de cualquier sospecha de **eventos adversos** asociados con el uso de Herceptin al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243).

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.

Sobredosificación

Se han administrado dosis únicas de hasta 960 mg de Herceptin s.c. sin notificación de efectos inesperados.

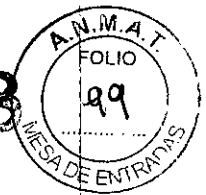


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO



ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: B.139.067
APODERADA

9548



Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777.

Observaciones particulares

Incompatibilidades

Herceptin s.c. es una solución lista para usar que no debe mezclarse o diluirse con otros productos.

No se observaron incompatibilidades entre Herceptin y las jeringas de polipropileno.

Período de validez

El medicamento es física y químicamente estable durante 48 horas a 2°C a 8°C una vez transferido desde el vial a la jeringa, y posteriormente, 6 horas a temperatura ambiente (inferior a 25°C) con luz natural difusa.

Como Herceptin no contiene ningún conservante antimicrobiano, desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse inmediatamente.

Precauciones especiales de conservación

Los viales deben conservarse en heladera entre 2° C a 8° C. No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para proteger su contenido de la luz.

Una vez que Herceptin s.c. es retirado de la heladera debe ser administrado dentro de las 6 horas y mantenerse a una temperatura inferior a 25° C.

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

Naturaleza y contenido del envase

Un vial de 6 ml de vidrio transparente tipo I, con tapón de goma butílica laminada, con un film de fluororesina que contiene 5 ml de solución (600 mg de trastuzumab).

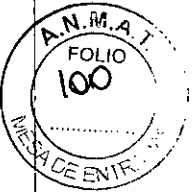
Envase con 1 vial.

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.189.067
APODERADA

9548



Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los medicamentos de uso parenteral deben comprobarse visualmente antes de su administración para detectar la posible existencia de partículas o decoloración.

Herceptin s.c. es de uso único.

Como Herceptin no contiene ningún conservante antimicrobiano, desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse inmediatamente. De lo contrario, la preparación debe realizarse en condiciones asépticas controladas y validadas. Después de la transferencia de la solución a la jeringa, se recomienda reemplazar la aguja de transferencia por una tapa de cierre de jeringa para evitar el secado de la solución en la aguja y que no afecte la calidad del medicamento. La aguja hipodérmica debe ajustarse inmediatamente a la jeringa antes de la administración seguida por el ajuste del volumen a 5 ml.

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.

Presentación

Vial de 6 ml, con 5 ml de solución para inyección subcutánea, con 600 mg (120 mg/ml) de trastuzumab envase con 1

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

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.516.788
DIRECTOR TÉCNICO

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

Tabla 13. Reacciones adversas notificadas con Herceptin i.v., en monoterapia o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en la etapa de poscomercialización. (Continuación).

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

9548

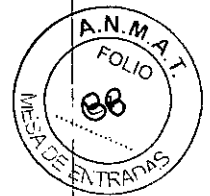


Tabla 13. Reacciones adversas notificadas con Herceptin i.v., en monoterapia o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en la etapa de poscomercialización. (Continuación).

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
<i>Trastornos cardíacos</i>	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
<i>Trastornos vasculares</i>	Sofocos	Muy frecuentes
	⁺¹ Hipotensión	Frecuentes
	Vasodilatación	Frecuentes

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

35

02

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.749
DIRECTOR TECNICO

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

Tabla 13. Reacciones adversas notificadas con Herceptin i.v., en monoterapia o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en la etapa de poscomercialización. (Continuación).

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	⁺¹ Sibilancias	Muy frecuentes
	⁺ Disnea	Muy frecuentes
	Tos	Muy frecuentes
	Epistaxis	Muy frecuentes
	<u>Rinorrea</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	⁺ <u>Neumonía</u>	<u>Frecuentes</u>
	Asma	Frecuentes
	Alteración pulmonar	Frecuentes
	⁺ Derrame pleural	<u>Frecuentes</u>
	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
⁺ Broncospasmo	Frecuencia no conocida	

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.366.749
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.1139.067
APODERADA

Tabla 13. Reacciones adversas notificadas con Herceptin i.v., en monoterapia o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en la etapa de poscomercialización. (Continuación).

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	+ 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
	<u>Enfermedad pulmonar intersticial</u>	<u>Frecuencia no conocida</u>
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea	Muy frecuentes
	Vómitos	Muy frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes
	Hinchazón labial	Muy frecuentes
	Dolor abdominal	Muy frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes
	Estreñimiento	Muy frecuentes
	<u>Estomatitis</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	Pancreatitis	Frecuentes
	Hemorroides	Frecuentes
	Sequedad de boca	Frecuentes

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.386.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

9548

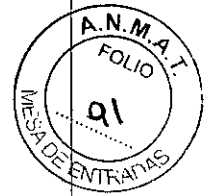


Tabla 13. Reacciones adversas notificadas con Herceptin *i.v.*, en monoterapia o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en la etapa de poscomercialización. (Continuación).

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

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

38

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18/139.067
APODERADA

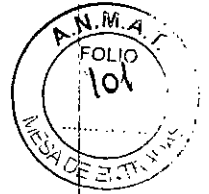
Tabla 13. Reacciones adversas notificadas con Herceptin i.v., en monoterapia o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en la etapa de poscomercialización. (Continuación).

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Prurito	Frecuentes
	Onicoclasia	Frecuentes
	Dermatitis	Frecuentes
	Urticaria	Poco frecuentes
	Angioedema	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Artralgia	Muy frecuentes
	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
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

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

9548



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

Por: F. Hoffmann-La Roche, Ltd.
Kaiseraugst, 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

Fecha de la última revisión: Junio 2015.
HERA 2Y+RI+EMA+CDS: 16.0C+17.0C.

Revisión Junio 2015: ORIGINAL.

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

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

48