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

Disposición

Número: DI-2019-9012-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 5 de Noviembre de 2019

Referencia: 1-47-1110-967-17-3

VISTO el Expediente Nº 1-47-1110-967-17-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma MONTE VERDE S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una especialidad medicinal que será comercializada en la República Argentina.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley Nº 16.463 y en los Decretos Nros. 9763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto TUZEPTA/ TRASTUZUMAB la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por la Disposiciones ANMAT Nros. 7075/11, 3397/12 y 7729/11.

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos y los Departamentos de Farmacología y Microbiología de la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgos de esta Administración Nacional, concluyéndose que el producto cuya autorización se solicita, presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la autorización de comercialización del producto TUZEPTA para la indicación solicitada.

Que asimismo, las áreas intervinientes, sugieren las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea BAJO RECETA ARCHIVADA; 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen biotecnológico se deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo presentado ante el Departamento de Farmacovigilancia (FVG) a los fines de que esta Administración Nacional pueda realizar un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del mismo ante la Dirección de Evaluación y

Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME; 3) incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 4) presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME; 5) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

Que respecto al punto 3) precedente, cabe destacar que la Resolución del Ministerio de Salud N° 435/11 estableció un Sistema de Trazabilidad que permitiera asegurar el control y seguimiento de las especialidades medicinales, desde la producción o importación del producto hasta su adquisición por parte del usuario o paciente, y que además permitiera brindar toda otra información suministrada en la actualidad por el sistema de troquel para que en forma inmediata asegure su reemplazo, disponiendo asimismo que esta ANMAT sería la autoridad de aplicación de la norma.

Que siguiendo estos lineamientos, se dictó la Disposición ANMAT Nº 3683/11 la cual implementó el Sistema de Trazabilidad de Medicamentos para todas aquellas personas físicas o jurídicas que intervengan en la cadena de comercialización, distribución y dispensación de especialidades medicinales incluidas en el Registro de Especialidades Médicas (REM) de esta Administración Nacional que contengan algunas de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA`s) incluidas en el Anexo I de la mencionada Disposición, en los términos y condiciones allí establecidas.

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico y teniendo en cuenta lo dispuesto por la normativa transcripta, corresponde incluir el producto TUZEPTA/ TRASTUZUMAB dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad de la Disposición ANMAT Nº 3683/11 y complementarias.

Que finalmente, cabe destacar que los datos característicos del producto a ser transcriptos en la Disposición autorizante y en el Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de los rótulos y prospectos correspondientes.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma MONTE VERDE S.A., la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial TUZEPTA y nombre genérico TRASTUZUMAB, la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 BIOL, será comercializada en la República Argentina por MONTE VERDE S.A según los Datos Identificatorios Característicos que figuran en la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Extiéndase el Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales con los datos identificatorios característicos autorizados por el Artículo 1º de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º.- La vigencia del Certificado será de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTÍCULO 4º.- Acéptese el texto de rótulo que consta en el Anexo IF-2019-98619768-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5º.- Acéptese el texto de prospecto que consta en el Anexo IF-2019-98619753-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 6º.- Acéptese el texto de información para el paciente que consta en el Anexo IF-2019-98619728-APN-DECBR#ANMAT

ARTÍCULO 7º.– En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 8º.– Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de control correspondientes.

ARTÍCULO 9º.– A los fines de la presentación de la solicitud de autorización de comercialización efectiva citada en el artículo precedente, MONTE VERDE S.A deberá contar con la correspondiente autorización del Plan de Gestión de Riesgos presentado por Expediente 1-47-1110-754-17-7

ARTÍCULO 10°.– Establécese que la firma MONTE VERDE S.A deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 11°.– Hágase saber a la firma MONTE VERDE S.A que deberá presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgo ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME.

ARTÍCULO 12.- Hágase saber a la firma MONTE VERDE S.A que deberá presentar los informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME.

ARTÍCULO 13.- Hágase saber a la firma MONTE VERDE S.A que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTÍCULO 14. – Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la

presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la disposición ANMAT Nº 3683/11.

ARTÍCULO 15.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 16.- Regístrese. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la presente disposición, los Anexos y el Certificado. Cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

1. **DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: MONTE VERDE S.A

1. **DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: TUZEPTA

Nombre Genérico (IFA/s): TRASTUZUMAB

Concentración: 440 mg

Forma farmacéutica: polvo para concentrando para solución para infusión intravenosa

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Composición completa por dosis, unidad farmacéutica o porcentual incluyendo excipientes:

Principio activo/ Nombre común	**Contenido**	**Unidad de medida**
TRASTUZUMAB	440	MG
Excipiente	Contenido	Unidad de medida
L- HISITIDINA	6.3	mg
L HISTIDINA CLORHIDRATO MONOHIDRATADA	9.9	mg

POLIETILENGLICOL 3350	98.6	mg
D-SORBITOL	337.9	mg
ACIDO CLORHIDRICO/HIDROXIDO DE SODIO	CN	

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s: Biotecnológico

Envase Primario: vial de vidrio transparente tipo I USP con tapón de clorobutilo y precinto de aluminio Flip-Off

Presentaciones: Estuche conteniendo prospecto con 1 vial de vidrio transparente tipo I USP con producto tapón de clorobutilo y precinto de aluminio Flip-Off y 1 vial de vidrio transparente tipo I USP con diluyente con tapón de clorobutilo y precinto de aluminio Flip-Off

Período de vida útil: 24 (VEINTICUATRO) meses

Forma de conservación: conservar a 2-8 °C antes de la reconstitución. Almacenar lejos de la luz. 1 vial de trastuzumab reconstituido con agua bacteriostática para inyectable es estable durante 28 días después de la reconstitución cuando se almacena refrigerado entre 2-8 °C. La solución de trastuzumab para infusión diluida en cloruro de sodio o bolsas de polivinilo que contengan solución de cloruro de sodio 0.9 % se debe almacenar entre 2-8 °C. durante no más de 24 horas antes de usar

Condición de expendido: venta BAJO RECETA ARCHIVADA

Vía/s de administración: intravenosa

Indicación/es terapéuticas/s autorizada/s: Cancer de mama metastásico (CMM): Tuzepta está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico (CMM) HER2 POSITIVO.

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

En combinación con Paclitaxel para el tratamiento para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastasica en los cuales no este indicado un tratamiento con antraciclinicas.

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

En combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de aquellos pacientes posmenopáusicos con CMM y receptor hormonal positivo, que no hayan sido previamente tratadas con trastuzumab.

Cáncer de mama precoz (CMP):

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

Después de cirugía, quimioterapia (ADYUVANTE O NEOADYUVANTE) y radioterapia (si procede).

Después de quimioterapia adyuvante con DOXORUBICINA Y CICLOFOSFAMIDA, en combinación con PLACLITAXEL o DOCETAXEL.

En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en DOCETAXEL y CARBOPLATINO.

En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguido de tratamiento en adyuvancia con Tuzepta para enfermedad localmente avanzada (incluyendo enfermedad inflamatoria) o tumores >2 cm de diámetro.

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

Cáncer gástrico metastásico (CGM):

Tuzepta en combinación con CAPECITAMINA o 5-FLUORACILO y CISPLATINO, esta indicado para el tratamiento de pacientes adultos con ADENOCARCINOMA GASTRICO o UNION GASTROESOFAGICA METASTASICO, HER2-positivo, que no hayan recibido un tratamiento previo para metástasis.

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

DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Fabricante del principio activo y del producto terminado, control de calidad, almacenamiento y liberación de lote: BIOCON LTD- Dirección: Plot No. 2,3,4,5 Phase IV Bommasandra-Jigani Link Road, Bommasandra Post, Bangalore – 560 099, INDIA

3.1. NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACIÓN EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

MONTE VERDE S.A Ruta Nacional N° 40 S/N. Esquina calle 8. Departamento de Pocito. Provincia de San Juan Argentina- Control de Calidad local, liberación y almacenamiento de producto terminado en Argentina.

Expediente N° 1-47-1110-967-17-3

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.11.05 18:49:39 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.05 18:49:49 -03:00

A.N.M.A.T. FOLIO 102 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE RÓTULO DEL ENVASE PRIMARIO
POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

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

Industria India — Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN:

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

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

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

Mantener fuera del alcance de los niños.

ELABORADO POR: BIOCON LIMITED, India

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

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

CERTIFICADO N°:

VENCIMIENTO:

LOTE:

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

A.N.M.A.T. FOLIO 103 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE RÓTULO DEL ENVASE PRIMARIO
AGUA BACTERIOSTATICA PARA INYECCIÓN (DILUYENTE)

AGUA BACTERIOSTATICA PARA INYECCIÓN
(Diluyente)

Industria India 20mL

COMPOSICION:

Por cada 1 mL contiene:
Alcohol benzilico 1,1% v/v ; Agua para inyección c.s.

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

Almacenar a temperatura entre 2-8° C.

ELABORADO POR: BIOCON LIMITED, India

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

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

CERTIFICADO N°:

VENCIMIENTO:

LOTE:

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

PROYECTO DE RÓTULO

A.N.M.A.T. FOLIO 104 MESA DE ENTRADAS

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

Industria India — Venta Bajo Receta Archivada

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

COMPOSICIÓN:

Trastuzumab inyectable:
Cada frasco-ampolla contiene 440 mg de trastuzumab, en un excipiente compuesto por L-Histidina, L-Histidina clorhidrato, Polietilenglicol, D-sorbitol en cantidad suficiente.

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

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

POSOLOGÍA:
Ver prospecto interno.

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

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:

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

FARM. MARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.

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

A.N.M.A.T. FOLIO 105 MESA DE ENTRADAS

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

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

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

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-98619768-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 1 de Noviembre de 2019

Referencia: ROTULO 1110-967-17-3

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.01 22:14:04 -03:00

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.01 22:14:04 -03:00

A.N.M.A.T. FOLIO 107 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

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

Industria India | Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN

Trastuzumab inyectable:
Cada frasco-ampolla contiene 440 mg de trastuzumab, en un excipiente compuesto por L-Histidina, L-Histidina clorhidrato, Polietilenglicol, D-sorbitol en cantidad suficiente.

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal

Clasificación ATC: L01XC03

INDICACIONES

Cáncer de mama metastásico (CMM):
Tuzepta está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico (CMM) HER2 positivo.
- en monoterapia para el tratamiento de aquellos pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano a menos que estos tratamientos no estén indicados en los pacientes. Los pacientes con receptores hormonales positivos también deben haber fracasado con el tratamiento hormonal a menos que éste no esté indicado.
- en combinación con paclitaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y en los cuales no esté indicado un tratamiento con antraciclinas.
- en combinación con docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.
- en combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con CMM y receptor hormonal positivo, que no hayan sido previamente tratadas con trastuzumab.

Cáncer de mama precoz (CMP):
Tuzepta está indicado para el tratamiento de cáncer de mama precoz (CMP) en pacientes adultos con HER2 positivo:
- después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si procede).
- después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en

FARM. MARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 14.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.

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

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

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

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Trastuzumab se une con una alta afinidad y especificidad al subdominio IV, una región yuxtamembrana del dominio extracelular de HER2. La unión del trastuzumab a HER2 inhibe la vía de señalización de HER2 independiente del ligando y previene la división proteolítica de su dominio extracelular, un mecanismo de activación de HER2. Como resultado Trastuzumab ha demostrado, tanto en estudios *in vitro* como en animales, que inhibe la proliferación de células humanas tumorales que sobreexpresan HER2. Además, trastuzumab es un potente mediador de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células (ADCC). Se ha demostrado *in vitro*, que la ADCC mediada por trastuzumab se ejerce preferentemente sobre células que sobreexpresan HER2 si se compara con células cancerosas que no sobreexpresan HER2.

FARMACOCINÉTICA

La biodisponibilidad de trastuzumab no se modifica con la edad ni con los valores de creatinina sérica, aunque no fue estudiada específicamente en pacientes con insuficiencia renal.
El estado de equilibrio se alcanza aproximadamente a las 27 semanas, con una $C_{máx}$ de 225 µg/ml y una mediana de C_{min} de 68,9 µg/ml, para pacientes con CMM y CMP y de 132 mg/ml y 27,6 mg/ml respectivamente para pacientes con CGM.
El volumen de distribución del compartimiento central (V_c) y periférico (V_p) fue aproximadamente de 3,02 l y 2,68 l respectivamente.

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

La farmacocinética de trastuzumab es no lineal y su clearance disminuye con el aumento de la dosis. El clearance típico para un peso corporal de 68 kg es de 0,241 l/día.
La vida media es de 28-38 días y posteriormente el período de lavado es de hasta 27 semanas (190 días o 5 vidas medias de eliminación).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Es obligatorio realizar el test para estudiar el HER2 antes de iniciar la terapia.
El tratamiento con Tuzepta únicamente debe iniciarlo un especialista con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica, y debe ser administrado por un profesional sanitario.
La formulación de Tuzepta intravenosa no está prevista para la administración subcutánea y se debe administrar solamente mediante infusión intravenosa.
Para evitar errores de medicación, es importante comprobar la etiqueta del frasco-ampolla para asegurar que el medicamento que se está preparando y administrando es trastuzumab y no trastuzumab emtansina.

Cáncer de mama metastásico (CMM)
Dosificación cada 3 semanas:
La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.
Dosificación semanal:
La dosis de inicio recomendada es de 4 mg/kg de peso. La dosis semanal de mantenimiento recomendada es de 2 mg /kg de peso, comenzando una semana después de la dosis de inicio.
Administración en combinación con docetaxel o paclitaxel:
En los estudios clínicos, paclitaxel o docetaxel se administraron el día siguiente a la primera dosis de trastuzumab. Si la dosis era bien tolerada, paclitaxel o docetaxel se administraban inmediatamente después de las posteriores dosis de trastuzumab.
Administración en combinación con un inhibidor de la aromatasa:
En un estudio clínico, trastuzumab y anastrozol se administraron desde el día 1. No hubo restricciones en el tiempo relativo de administración entre trastuzumab y anastrozol.

Cáncer de mama precoz (CMP)
Dosificación semanal y cada 3 semanas:
En la pauta cada tres semanas la dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.
En la pauta semanal se debe administrar una dosis inicial de 4 mg/kg seguida de 2 mg/kg cada semana, de forma concomitante con paclitaxel tras quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida.

Cáncer gástrico metastásico (CGM)
Dosificación cada 3 semanas:
La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

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

A.N.M.A.T. FOLIO 110 MESA DE ENTRADAS

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

Reducción de la dosis
Los pacientes pueden continuar la terapia durante los periodos reversibles de mielosupresión inducida por quimioterápicos, pero deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles complicaciones debidas a la neutropenia durante estos periodos.
Consulte los prospectos de paclitaxel, docetaxel o inhibidor de la aromatasa para información sobre cómo reducir o retrasar las administraciones de estos medicamentos.

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

Dosis omitidas u olvidadas
Si al paciente no se le ha administrado alguna de las dosis de Tuzepta y ha transcurrido una semana o menos, debe administrársele tan pronto como sea posible la dosis habitual de mantenimiento (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 6 mg/kg). No hay que esperar al siguiente ciclo.
Las dosis de mantenimiento posteriores se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con la pauta semanal o con la pauta cada tres semanas, respectivamente.

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

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

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

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

Forma de administración
La dosis de inicio de Tuzepta se debe administrar como infusión intravenosa durante 90 minutos.
No administrar como pulso o bolo intravenoso. La infusión intravenosa de Tuzepta debe ser administrada por un profesional sanitario entrenado en el manejo de anafilaxia y con un dispositivo de emergencia disponible. Se debe observar a los pacientes durante al menos seis horas desde el comienzo de la primera infusión y durante dos horas desde el comienzo de las siguientes infusiones, para detectar síntomas tales como fiebre y escalofríos u otros síntomas relacionados con la infusión. La interrupción o la disminución del ritmo de la infusión pueden ayudar a controlar estos síntomas. Puede reanudarse la infusión cuando los síntomas disminuyan.
Si la dosis de inicio es bien tolerada, las dosis siguientes pueden administrarse en infusión de 30 minutos.

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

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

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

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

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

Los pacientes candidatos al tratamiento con trastuzumab, especialmente

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

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

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

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

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

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

No se debe administrar Tuzepta y antraciclinas simultáneamente en

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

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

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

Los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiera tratamiento con medicamentos, antecedentes de ICC o existencia de ICC (NYHA Clase II-IV), FEVI <55%, otras miocardiopatías, arritmia cardiaca que requiera tratamiento con medicamentos, valvulopatía cardiaca clínicamente significativa, hipertensión mal controlada y con derrame pericárdico con compromiso hemodinámico fueron excluidos de los estudios clínicos con trastuzumab como adyuvante y neoadyuvante en el cáncer de mama precoz y, por lo tanto, el tratamiento no se puede recomendar en estos pacientes.

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

En pacientes con CMP elegibles para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, Tuzepta debe ser administrado simultáneamente con antraciclinas solo en pacientes no tratados previamente con quimioterapia y solo con regímenes de antraciclinas a dosis bajas es decir, dosis máximas acumulativas de doxorubicina 180 mg/m^2 o epirubicina 360 mg/m^2.
Si los pacientes han sido tratados simultáneamente con un ciclo completo de dosis bajas de antraciclinas y trastuzumab en el tratamiento neoadyuvante, después de la cirugía no se les debe administrar quimioterapia citotóxica. En otras situaciones, la decisión de si es necesaria quimioterapia adicional citotóxica se determina en base a factores individuales.

<u>Reacciones relacionadas con la infusión</u>
Se han notificado reacciones graves asociadas a la infusión de trastuzumab las cuales incluyen: disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, disminución de la saturación de oxígeno, anafilaxia, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema. Se puede utilizar medicación previa para reducir el riesgo de aparición de estos acontecimientos. La mayoría de estas reacciones ocurren durante o dentro de las 2,5 horas siguientes al comienzo de la primera infusión. Si aparece una reacción a la infusión, se debe interrumpir o administrarse de forma más lenta y el paciente debe ser monitorizado hasta la resolución de todos los síntomas observados. Estos síntomas pueden ser tratados con un analgésico/antipirético como meperidina o paracetamol, o un antihistamínico como difenhidramina. La mayoría de los pacientes presentaron resolución de los síntomas y posteriormente recibieron infusiones adicionales de trastuzumab. Las

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

reacciones graves se trataron satisfactoriamente con terapia de apoyo como: oxígeno, beta-agonistas y corticoides. En raras ocasiones, estas reacciones se asocian a una trayectoria clínica que culmina con la muerte del paciente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de una reacción fatal a la infusión. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Tuzepta.

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

Toxicidad pulmonar

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

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

PRECAUCIONES

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

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

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

Entre mujeres embarazadas que recibieron trastuzumab se han informado casos de: oligohidramnios, alteraciones en el crecimiento y/o función renal en

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

asociación con oligohidramnios (algunos de ellos asociados con hipoplasia pulmonar fatal), anomalías esqueléticas y muerte neonatal.
Las mujeres que quedaran embarazadas durante el tratamiento deben ser informadas de que es posible un daño al feto. Si una mujer embarazada se trata con trastuzumab debe realizarse un seguimiento estrecho y por un equipo multidisciplinario. Se debe monitorear a las mujeres expuestas al trastuzumab durante el embarazo para detectar oligohidramnios.

Lactancia
La IgG humana se secreta en la leche humana y el potencial de daño al lactante es desconocido. No hay información sobre si el trastuzumab se secreta en la leche humana.
Las mujeres no deben dar el pecho durante el tratamiento con trastuzumab y hasta 7 meses después de la última dosis.

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

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

Inmunogenicidad
En estudios clínicos con trastuzumab solo o combinado con quimioterapia, se detectaron anticuerpos humanos anti-trastuzumab en un solo paciente, sin que tuviera manifestaciones alérgicas.
No existen datos disponibles de inmunogenicidad para trastuzumab en cáncer gástrico.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más graves y/o comunes reportadas con trastuzumab son: disfunción cardiaca, reacciones relacionadas con la infusión e hipersensibilidad, toxicidad hematológica (en particular neutropenia), infecciones y toxicidad pulmonar.

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

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 996 MESA DE ENTRADAS

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección, nasofaringitis
	Frecuentes	Sepsis neutropénica, cistitis, Herpes zoster, gripe, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, erisipela, celulitis, faringitis
	Poco frecuentes	sepsis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	No conocida	Progresión de la neoplasia maligna, progresión de la neoplasia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia febril, anemia, neutropenia, disminución del recuento de células blancas/ leucopenia, trombocitopenia
	No conocida	Hipoprotrombinemia, trombocitopenia inmune
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad
	No conocida	[+]Reacción anafiláctica, [+]shock anafiláctico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución/pérdida de peso, anorexia
	No conocida	Hiperpotasemia
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Insomnio
	Frecuentes	Ansiedad, depresión, pensamiento anormal
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	[1]Temblor, vértigo, cefalea, parestesia, disgeusia
	Frecuentes	Neuropatía periférica, hipertonía, somnolencia, ataxia
	Raras	Paresia
	No conocida	Edema cerebral
Trastornos oculares	Muy frecuentes	Conjuntivitis, aumento del lagrimeo
	Frecuentes	Sequedad ocular
	No conocida	Hemorragia retiniana
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Sordera
Trastornos cardiacos	Muy frecuentes	[1]Disminución de la presión sanguínea, [1]aumento de la presión sanguínea, [1]latido irregular del corazón, [1]palpitaciones, [1]aleteo cardiaco, disminución de la fracción de eyección*

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

	Frecuentes	[+]Fallo cardiaco (congestivo), [+1]taquiarritmia supraventricular, cardiomiopatía
	Poco frecuentes	Derrame pericárdico
	No conocida	Shock cardiogénico, pericarditis , bradicardia, ritmo de galope
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Sofocos
	Frecuentes	[+1]Hipotensión, vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	[+1]Sibilancias, [+]disnea, tos, epistaxis, rinorrea
	Frecuentes	[+]Neumonía, asma, alteración pulmonar, [+]derrame pleural
	Raras	Neumonitis
	No conocida	[+]Fibrosis pulmonar, [+]dificultad respiratoria, [+]fallo respiratorio, [+]infiltración pulmonar, [+]edema pulmonar agudo, [+]síndrome respiratorio agudo, [+]broncoespasmo, [+]hipoxia, [+]descenso en la saturación de oxígeno, edema laríngeo, ortopnea, edema pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea, vómitos, náuseas, hinchazón labial, dolor abdominal, dispepsia, constipación, estomatitis
	Frecuentes	Pancreatitis, hemorroides, sequedad bucal
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Lesión traumática hepatocelular, hepatitis, dolor con la palpación del hígado, lesión hepatocelular
	Raras	Ictericia
	No conocida	Fallo hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Eritema, rash, [1]hinchazón de cara, alopecia, alteración de las uñas, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar
	Frecuentes	Acné, sequedad de piel, equimosis, hiperhidrosis, erupción maculopapular, prurito, onicoclasia, dermatitis
	Poco frecuentes	Urticaria
	No conocida	Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia, [1]tensión muscular, mialgia
	Frecuentes	Artritis, dolor de espalda, dolor óseo, espasmos musculares, dolor de cuello, dolor en una

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

		extremidad
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Trastorno renal
	No conocida	Glomerulonefritis membranosa, glomerulonefropatía, fallo renal
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	No conocida	Oligohidramnios, hipoplasia renal, hipoplasia pulmonar
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Inflamación de la mama/mastitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Muy frecuentes	Astenia, dolor torácico, escalofrío, fatiga, síntomas gripales, reacción relacionada con la infusión, dolor, fiebre, inflamación de la mucosa, edema periférico
	Frecuentes	Malestar, edema
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes	Contusión

[+]Indica reacciones adversas que han sido comunicados asociados a un desenlace de muerte.
[1]Indica reacciones adversas que han sido comunicados mayoritariamente asociados con reacciones relacionadas con la infusión. Los porcentajes específicos para estas reacciones no están disponibles.
*Observado con la quimioterapia combinada seguida de antraciclinas y combinado con taxanos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:
http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ
TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

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

HOSPITAL A. POSADAS
TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA
TELÉFONO: (0221) 451-5555

MANIPULACIÓN Y PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN

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

Reconstitución del polvo para solución:

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

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

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

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

Dilución:

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

INCOMPATIBILIDADES

No se debe mezclar o diluir con otros productos excepto con los mencionados

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.582 - MP 14.128
MONTE VERDE S.A.

bajo "Manipulación y preparación de la solución".

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

CONSERVACIÓN

Mantener entre 2 y 8° C antes de la reconstitución.
Almacenar protegido de la luz.
Los frascos-ampolla no deben utilizarse después de la fecha de caducidad impresa en el mismo.

Periodo de validez de la solución de 440 mg reconstituida:
Un frasco-ampolla de trastuzumab reconstituido con agua bacteriostática para inyección, es estable durante 28 días después de la reconstitución cuando se almacena refrigerado entre 2° y 8° C. Desechar cualquier solución reconstituida de dosis múltiple restante después de 28 días.
Un frasco-ampolla de trastuzumab reconstituido con agua para inyección sin conservante (no suministrado) debe ser usado inmediatamente y cualquier porción no utilizada debe ser descartada. No congelar TUZEPTA después de la reconstitución o dilución.
La solución de Trastuzumab para infusión diluida en bolsas cloruro de polivinilo o de polietileno que contengan solución de cloruro de sodio 0,9%, se debe almacenar entre 2° y 8° C durante no más de 24 horas anteriores al uso.

PRESENTACIÓN

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:

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

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

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

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

A.N.M.A.T. FOLIO 121 MESA DE ENTRADAS

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

Fecha de última revisión:

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.862 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-98619753-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 1 de Noviembre de 2019

Referencia: PROSPECTO 1110-967-17-3

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.01 22:13:49 -03:00

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.01 22:13:50 -03:00

ANMAT FOLIO 922 MESA DE ENTRADAS

INFORMACIÓN PARA PACIENTE

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

Industria India — Venta Bajo Receta Archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento

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

Contenido del prospecto:

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

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

TUZEPTA contiene como sustancia activa trastuzumab, el cual es un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales reconocen específicamente a proteínas o antígenos. El trastuzumab está diseñado para unirse selectivamente a un antígeno llamado receptor del factor 2 de crecimiento epidérmico humano (HER2). El HER2 se encuentra en grandes cantidades en la superficie de algunas células cancerosas y estimula el crecimiento de éstas células. Cuando trastuzumab se une al HER2, se frena el crecimiento de estas células, provocándoles la muerte.
Su médico puede prescribir TUZEPTA para el tratamiento del cáncer de mama o gástrico cuando:
• tenga cáncer de mama precoz, con niveles altos de una proteína llamada HER2.
• tenga cáncer de mama metastásico con niveles altos de HER2. Se puede prescribir TUZEPTA en combinación con los medicamentos quimioterápicos paclitaxel o docetaxel como primer tratamiento para el cáncer de mama metastático o se puede prescribir sólo si otros tratamientos no han tenido éxito. También se utiliza en combinación con otros medicamentos llamados

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 16.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.

inhibidores de la aromatasa en pacientes con altos niveles de HER2 y receptor hormonal positivo para el cáncer de mama metastásico (cáncer que es sensible a la presencia de hormonas sexuales femeninas).
• tenga cáncer gástrico metastásico con niveles altos de HER2, y se combine con otros medicamentos para el cáncer como capecitabina o 5-fluorouracilo y cisplatino.

2- ANTES DE USAR TUZEPTA

No use TUZEPTA si:

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

Tenga especial cuidado:

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

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

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

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.662 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.

ANMAT
FOLIO
124
MESA DE ENTRADAS

- En alguna ocasión ha tenido cualquier otro tratamiento para el cáncer.

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

Tenga en cuenta que:

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

Debe informar a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluyendo los adquiridos con o sin receta, productos naturales o herbales y suplementos vitamínicos.
Pueden pasar 7 meses hasta que trastuzumab se elimine totalmente del cuerpo. Por lo tanto, si va a tomar cualquier nuevo medicamento dentro de los 7 meses siguientes a la finalización del tratamiento, debe comentar a su médico que ha sido tratado con TUZEPTA.

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

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

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

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

3- ¿CÓMO UTILIZAR TUZEPTA?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Si recibe más TUZEPTA del que debiera

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ
TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS
TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

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

A.N.M.A.T.
FOLIO
126
MESA DE ENTRADAS

TELÉFONO: (0221) 451-5555

4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

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

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

Otros síntomas relacionados con la infusión son: sensación de malestar (náuseas), vómitos, dolor, aumento de la tensión muscular y agitación, dolor de cabeza, mareos, dificultad respiratoria, respiración sibilante (silbidos), disminución o aumento de la tensión arterial, alteraciones del ritmo cardíaco (palpitaciones, arritmias o latido cardíaco irregular), hinchazón de la cara y labios, erupción y sensación de cansancio. Algunos de estos síntomas pueden ser graves y algunos pacientes han fallecido.
Estos efectos aparecen principalmente en la primera infusión intravenosa ("goteo" en vena) y durante las primeras horas después del comienzo de la infusión. Suelen ser transitorios. Un profesional sanitario le controlará durante la infusión y, durante al menos seis horas, tras el comienzo de la primera infusión y durante dos horas después del comienzo del resto de las infusiones. Si tiene alguna reacción, le podrán administrar la infusión más lentamente o interrumpir la infusión y pueden darle un tratamiento para contrarrestar los efectos adversos. La infusión puede continuar una vez que se hayan mejorado sus síntomas.
Ocasionalmente, los síntomas comienzan después de 6 horas tras el comienzo de la infusión. Si le ocurre esto, contacte inmediatamente con su médico. Algunas veces, los síntomas pueden mejorar y empeorar más tarde.

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

- Dificultad para respirar (incluso si ocurre por las noches),

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

- Tos,
- Retención de líquidos (hinchazón) de las piernas o de los brazos,
- Palpitaciones (arritmias o latido cardíaco irregular).

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

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

Los efectos adversos muy frecuentes asociados al uso de trastuzumab son: infecciones, diarrea, constipación, ardor de estómago (dispepsia), debilidad, erupción en la piel (rash cutáneo), dolor torácico, dolor abdominal, dolor de articulaciones, recuento bajo de glóbulos rojos y glóbulos blancos sanguíneos a veces con fiebre, dolor muscular, conjuntivitis, lagrimeo, hemorragia nasal, secreción nasal, caída del cabello, temblor, sofocos, mareos, alteración de las uñas,

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

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

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

Otros efectos adversos notificados con el uso de trastuzumab pero que no se ha podido estimar su frecuencia incluyen:
Coagulación anormal de la sangre o insuficiencia en la coagulación, reacciones anafilácticas, niveles altos de potasio en sangre, edema cerebral, inflamación o hemorragias en el fondo de ojo, shock, inflamación del revestimiento del corazón, disminución de la frecuencia cardiaca, ritmo cardiaco anormal, dificultad para respirar, insuficiencia respiratoria,

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

acumulación aguda de líquido en los pulmones, estrechamiento agudo de las vías respiratorias, niveles anormales bajos de oxígeno en sangre, dificultad para respirar estando acostado, daño o insuficiencia hepática, inflamación de la cara, labios y garganta, insuficiencia renal, niveles anormalmente bajos de fluidos que rodean al feto en el útero, inflamación de la garganta.

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

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE

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

Conservar refrigerado (entre 2°C y 8°C).

Un frasco-ampolla de trastuzumab reconstituido con agua bacteriostática para inyección, es estable durante 28 días después de la reconstitución cuando se almacena refrigerado entre 2° y 8 °C. Deseche cualquier solución reconstituida de dosis múltiple restante después de 28 días. Un frasco-ampolla de trastuzumab reconstituido con agua para inyección sin conservante (no suministrado) debe ser usado inmediatamente y cualquier porción no utilizada debe ser descartada.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

6- INFORMACIÓN ADICIONAL

Cada envase contiene:
El principio activo es trastuzumab. Cada frasco-ampolla contiene 440 mg de trastuzumab que se disuelve en 20 ml de agua bacteriostática para inyección. La solución resultante contiene aproximadamente 21 mg/ml de trastuzumab.
Los demás componentes son: L-Histidina, L-Histidina clorhidrato, Polietilenglicol y D-sorbitol.

PRESENTACIÓN:

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 129 MESA DE ENTRADAS

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:

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

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

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

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

Fecha de última revisión:

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

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-98619728-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 1 de Noviembre de 2019

Referencia: INF. PACIENTE 1110-967-17-3

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.01 22:13:27 -03:00

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.01 22:13:27 -03:00

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO Nº 59095

Expediente N: 1-47-1110-967-17-3

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), certifica que se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón social: MONTE VERDE S.A.

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: TUZEPTA

Nombre genérico: TRASTUZUMAB

Concentración: 440 mg

Forma farmacéutica: polvo para concentrando para solución para infusión intravenosa

Formula cuali-cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

H

Principio activo/ Nombre común	Contenido	Unidad de medida
TRASTUZUMAB	440	MG

Excipiente	Contenido	Unidad de medida
L- HISITIDINA	6.3	mg
L HISTIDINA CLORHIDRATO MONOHIDRATADA	9.9	mg
POLIETILENGLICOL 3350	98.6	mg
D-SORBITOL	337.9	mg
ACIDO CLORHIDRICO/HIDROXIDO DE SODIO	CN	

Origen y fuente del/de los Ingredientes/farmacéuticos /Activo/s: biológico

Envase primario: vial de vidrio transparente tipo I USP con tapón de clorobutilo y precinto de aluminio Flip-Off

Presentaciones: Estuche conteniendo prospecto con 1 vial de vidrio transparente tipo I USP con producto tapón de clorobutilo y precinto de aluminio Flip-Off y 1 vial de vidrio transparente tipo I USP con diluyente con tapón de clorobutilo y precinto de aluminio Flip-Off

Periodo de vida útil: 24 (VEINTICUATRO) MESES

Forma de conservación: conservar a 2-8 °C antes de la reconstitución. Almacenar lejos de la luz. 1 vial de trastuzumab reconstituido con agua bacteriostática para inyectable es estable durante 28 días después de la reconstitución cuando se almacena refrigerado entre 2-8 °C. La solución de trastuzumab para infusión diluida en cloruro de sodio o bolsas de polivinilo que contengan solución de cloruro de sodio 0.9 % se debe almacenar entre 2-8 °C. durante no más de 24 horas antes de usar.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Vía de administración: intravenosa

Indicación/es terapéutica/s autorizada/s:

Cancer de mama metastásico (CMM): Tuzepta está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastasico (CMM) HER2 POSITIVO.

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

En combinación con Paclitaxel para el tratamiento para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica en los cuales no este indicado un tratamiento con antraciclinicas.

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

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

Cáncer de mama precoz (CMP):

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

Después de cirugía, quimioterapia (ADYUVANTE O NEOADYUVANTE) y radioterapia (si procede).

Después de quimioterapia adyuvante con DOXORUBICINA Y CICLOFOSFAMIDA, en combinación con PLACLITAXEL o DOCETAXEL.

En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en DOCETAXEL y CARBOPLATINO.

En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguido de tratamiento en adyuvancia con Tuzepta para enfermedad localmente avanzada (incluyendo enfermedad inflamatoria) o tumores >2 cm de diámetro.

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

Cáncer gástrico metastásico (CGM):

Tuzepta en combinación con CAPECITAMINA o 5-FLUORACILO y CISPLATINO, esta indicado para el tratamiento de pacientes adultos con ADENOCARCINOMA GASTRICO o UNION GASTROESOFAGICA METASTASICO, HER2-positivo, que no hayan recibido un tratamiento previo para metástasis.

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

3. DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO

Fabricante del principio activo y del producto terminado, control de calidad, almacenamiento y liberación de lote: BIOCON LTD- Dirección: Plot No. 2,3,4,5 Phase IV Bommasandra-Jigani Link Road, Bommasandra Post, Bangalore – 560 099, INDIA.

3.1 NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÒN, IMPORTACION EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

MONTE VERDE S.A Ruta Nacional N° 40 S/N. Esquina calle 8. Departamento de Pocito. Provincia de San Juan Argentina- Control de Calidad local, liberación y almacenamiento de producto terminado en Argentina.

El presente certificado tendrá una validez de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la disposición autorizante.

Expediente N: 1-47-1110-967-17-3

DISPOSICION N° 9012

05 NOV 2019

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.